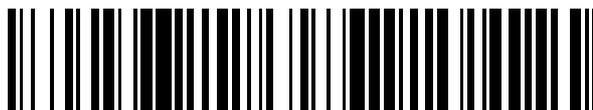


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 398**

51 Int. Cl.:

A61K 31/02 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2013 PCT/EP2013/068882**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014 WO14041055**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2013 E 13762802 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 2895158**

54 Título: **Composiciones que comprenden mezclas de alcanos semifluorados**

30 Prioridad:

12.09.2012 EP 12183997

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

01.07.2020

73 Titular/es:

**NOVALIQ GMBH (100.0%)
Im Neuenheimer Feld 515
69120 Heidelberg , DE**

72 Inventor/es:

**GÜNTHER, BERNHARD;
THEISINGER, BASTIAN;
THEISINGER, SONJA y
SCHERER, DIETER**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 770 398 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden mezclas de alcanos semifluorados

Campo de la Invención

5 La presente invención está en el campo de las composiciones oftálmicas, en particular las composiciones oftálmicas tópicas que son útiles en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca y/o de la disfunción de la glándula meibomiana y de los síntomas asociados con las mismas.

Antecedentes

10 La queratoconjuntivitis seca, también conocida como xeroftalmia, o síndrome disfuncional lagrimal, es un trastorno multifuncional de la película lagrimal, y de la superficie ocular que da lugar al malestar, a la alteración visual, y a menudo incluso al daño de la superficie ocular. Su predominio difiere ampliamente en regiones y se estima que oscila de aproximadamente 7,4% en EE.UU. a aproximadamente 33% en Japón (J.L. Gayton, Clinical Ophthalmology 2009:3, 405-412). Según otra estimación, aproximadamente 3,2 millones de mujeres y 1,05 millones de hombres padecen la queratoconjuntivitis seca solamente en los Estados Unidos de América. Si los casos sintomáticamente leves también se consideran, podrían existir tanto como 20 millones de personas afectadas en EE.UU.

15 La función fisiológica principal de la película lagrimal es la lubricación de la superficie ocular y del párpado interno. Además, suministra a la superficie ocular los nutrientes que requiere, proporciona una superficie óptica lisa y regular para el ojo. Por otra parte, protege la superficie ocular contra los patógenos mediante de varios mecanismos, que incluyen la extracción mecánica de las partículas extrañas pero también a través de las sustancias antimicrobianas que contiene. Por lo tanto, la pérdida de la estabilidad dinámica de la estructura, de la composición, del volumen y de la
20 distribución, así como la eliminación de la película lagrimal pueden conducir al desarrollo de la xeroftalmia.

La película lagrimal es una estructura dinámica compuesta por un componente mucósico, un componente acuoso, y un
25 componente lipídico. La capa interna de la película es la capa o el componente mucósico, que están adheridos al epitelio ocular a través de la interacción de las moléculas de mucina que se producen por medio de las células caliciformes conjuntivales y por medio de las células escamosas estratificadas de la conjuntiva y de la córnea. El efecto lubricante de la película lagrimal se basa sustancialmente en la capa mucosa y en su composición.

Encima de la capa mucosa está la capa acuosa que se produce por medio de las glándulas lacrimales principales y
30 secundarias. Su función primaria es hidratar el componente mucósico y contribuir al transporte de nutrientes, de electrolitos, de compuestos antibacterianos, y de oxígeno a la superficie ocular. El componente acuoso contiene agua, electrolitos, lisozimas, lactoferrina, inmunoglobulinas (particularmente IgA), retinol, factor de crecimiento de hepatocitos, factor de crecimiento epidérmico como sus componentes importantes.

La capa exterior es la capa lipídica, que cubre la capa acuosa. La capa lipídica se forma a partir del meibum (una mezcla
35 compleja de lípidos polares y no polares que incluyen cera y ésteres de colesterol, fosfolípidos, di- y triglicéridos e hidrocarburos) secretado por las glándulas meibomianas (tarsianas) que se ubican en las placas tarsianas de los párpados, y a un cierto grado también por las glándulas de Zeis que se abren en los folículos de las pestañas. La mezcla lipídica, que tiene un bajo punto de fusión y permanece fluida en el tejido y a la temperatura córnea, se secreta en los depósitos marginales de los márgenes del párpado superior e inferior. Se entiende que la acción de parpadear ayuda a promover la distribución y la mezcla de los lípidos en la capa lipídica. La función principal de la capa lipídica es principalmente reducir el índice de evaporación de la capa acuosa por medio de la evaporación, pero sus funciones también incluyen la mejora de la distribución de la película lagrimal, la formación de una barrera para prevenir la
40 contaminación de la película lagrimal, y proporcionar una superficie óptica clara. Se ha propuesto que la creciente estabilidad de la película lagrimal se asocia con una capa lipídica más gruesa de la película lagrimal.

En la actualidad se reconoce que la queratoconjuntivitis seca es un trastorno multifuncional complejo que implica los
45 mecanismos patofisiológicos de interacción intensa que apenas están comenzando a entenderse (H. D. Perry, Am. J. Man. Care 13:3, S79-S87, 2008). Los dos mecanismos que se están discutiendo como fundamentales en la etiología de esta enfermedad y que también parecen reforzarse mutuamente entre sí son la hiperosmolaridad lagrimal y la inestabilidad de la película lagrimal. El fluido lagrimal hiperosmolar puede resultar de la evaporación excesiva de la película lagrimal o del flujo acuoso reducido. Activa la cascada inflamatoria y causa la liberación de los mediadores inflamatorios en el fluido lagrimal, cuyos múltiples efectos patofisiológicos eventualmente conducen a la adicionalmente creciente evaporación de la película lagrimal e inestabilidad de la película lagrimal. Así, la inestabilidad de la película lagrimal puede ser una consecuencia de la hiperosmolaridad. Alternativamente, la inestabilidad de la película lagrimal
50 puede también desarrollarse con su propia ruta etiológica, por ejemplo, a través de las anomalías de la composición de la capa lipídica, como a partir de la enfermedad de la glándula meibomiana.

El ciclo de la inflamación es uno de los procesos esenciales que mantienen y potencialmente desarrollan la xeroftalmia. Dependiendo de la gravedad de la afección, los pacientes desarrollan a menudo una metafase escamosa reversible y erosiones punteadas del epitelio ocular. Las enfermedades secundarias cuyo desarrollo puede desencadenarse por la xeroftalmia incluyen queratitis filamentaria, queratitis microbiana, neovascularización córnea, y queratinización superficial ocular.

5

En la actualidad se distinguen dos categorías importantes de xeroftalmia (enfermedad de sequedad ocular (DED, por sus siglas en inglés)), que son DED con deficiencia acuosa y DED evaporatoria. Estas afecciones no son necesariamente exclusivas entre sí.

Dentro de la clase de formas con deficiencia acuosa de DED, dos subtipos importantes se distinguen, Sjögren y Sjögren secundario. Los pacientes con síndrome de Sjögren padecen trastornos autoinmunes en los cuales las glándulas lacrimales son invadidas por células T activadas, lo cual conduce no solo a la queratoconjuntivitis seca sino también a una xerostomía. El síndrome de Sjögren puede ser una enfermedad primaria o un resultado de otras enfermedades autoinmunes como lupus sistémico eritematoso o artritis reumatoide. Los pacientes con Sjögren secundario que padecen de una DED con deficiencia acuosa tienen generalmente una insuficiencia de la glándula lacrimal, una obstrucción del conducto lacrimal o una hiposecreción reactiva.

10

15

La segunda clase principal, DED evaporatoria, es también parcialmente heterogénea y puede desarrollarse como un resultado de causas originales diversas. Las causas asociadas a la pérdida evaporatoria creciente de la película lagrimal incluyen enfermedad de glándula meibomiana, trastornos de la abertura del párpado, trastornos de parpadeo (como en la enfermedad de Parkinson) o trastornos de la superficie ocular (como en la conjuntivitis alérgica). Particularmente, las enfermedades de la glándula meibomiana frecuentemente se asocian con la xeroftalmia evaporatoria. Por ejemplo, la disfunción de la glándula meibomiana puede dar lugar a los cambios en la secreción cuantitativa o cualitativa de los componentes lipídicos requeridos para la película lagrimal. Esto, a su vez, puede conducir a una falla en la formación de una película lagrimal estable y continua, que es seguida por la pérdida evaporatoria y la hiperosmolaridad. La disfunción de la glándula meibomiana a menudo puede caracterizarse por la obstrucción de la glándula y el bloqueo a través de la hiperqueratinización de la glándula y de la viscosidad creciente del meibum. La disfunción puede presentarse a partir de una enfermedad primaria relacionada con el margen del párpado o una enfermedad secundaria que se presenta a partir de los trastornos sistémicos como acné con rosacea o dermatitis seborreica.

20

25

Entre los muchos factores de riesgo para la xeroftalmia que se conocen en la actualidad, algunos estudiados además son la edad avanzada y el sexo femenino. Parece que particularmente las mujeres posmenopáusicas tienen una producción reducida de lágrimas, relacionada probablemente con los efectos hormonales que no se entienden muy bien hasta ahora. Otros factores de riesgo incluyen dietas con bajo contenido de ácidos grasos omega 3, factores ocupacionales (por ejemplo, asociado con frecuencia reducida de parpadeo), condiciones ambientales, uso de lentes de contacto, cirugía oftálmica, ciertas medicaciones sistémicas (anticolinérgicos, betabloqueadores, isotretinoína, interferones, hormonas) y oftálmicas (cualquiera de las gotas oculares administradas con frecuencia que incluyen lágrimas artificiales; especialmente las formulaciones que comprenden conservadores), y un número de enfermedades primarias como enfermedad de Parkinson, hepatitis C, infección por VIH, y diabetes mellitus.

30

35

El tratamiento de la xeroftalmia se basa en los métodos tanto no farmacológicos como farmacológicos y las opciones terapéuticas dependen significativamente de la gravedad de la enfermedad (M. A. Lemp, Am. J. Man. Care 14:3, S88-S101, 2008).

40

Los tratamientos farmacológicos se requieren para las formas moderadas a más graves de la queratoconjuntivitis seca. Sin embargo, no hay actualmente muchas terapias farmacológicas disponibles que hayan demostrado ser eficaces y/o que se hayan autorizado por las agencias reguladoras. Se han propuesto las opciones de tratamiento con los principios activos farmacéuticos como secretagogos (por ejemplo, agentes colinérgicos como antagonistas muscarínicos del receptor de acetilcolina) para estimular la producción lagrimal, y agentes antiinflamatorios como corticoesteroides y tetraciclinas orales. En EE.UU., el tratamiento farmacológico principal para la queratoconjuntivitis seca moderada a grave es con la ciclosporina (es decir, ciclosporín A, también conocida como ciclosporina A), que es una medicina aprobada en forma de las emulsiones oftálmicas (Restatis®) para aumentar "...la producción lagrimal en los pacientes cuya producción lagrimal se presume como suprimida debido a la inflamación ocular asociada con la queratoconjuntivitis seca". (Información de prescripción de Restatis). En este caso, según la evidencia que está disponible, la ciclosporina tópica probablemente modifica la enfermedad en lugar de ser paliativa.

45

50

Los procedimientos no farmacológicos para tratar la xeroftalmia y sus síntomas se usan inicialmente cuando solamente ocurren los síntomas leves, pero también como medidas paliativas para apoyar las intervenciones farmacológicas y médicas. Los procedimientos no farmacológicos pueden incluir la evitación de los factores de exacerbación como aire seco, viento y corrientes de aire, humo de tabaco, modificación de los hábitos de trabajo; higiene de los párpados; complementación lagrimal; retención física lagrimal por medio de tapones puntuados o lentes de contacto terapéuticas.

55

En el caso de la xeroftalmia exacerbada o causada por la disfunción de la glándula meibomiana, medidas como compresas calientes, masaje del párpado o expresión forzada de las glándulas también se recomiendan a menudo.

El apoyo principal del tratamiento no farmacológico de la DED es el uso de las lágrimas artificiales para la sustitución lagrimal. La mayoría de los productos disponibles se diseñan como lubricantes. Además, pueden funcionar como portadores para nutrientes y electrólitos (importantemente, potasio y bicarbonato), y algunos productos intentan corregir los parámetros físicos como una osmolaridad aumentada en ciertas formas de la DED. El componente funcional principal de las composiciones de lágrimas artificiales es un agente que aumenta o ajusta la viscosidad, para aumentar el tiempo de retención en la superficie ocular y que al mismo tiempo también presenta la funcionalidad de lubricante. Los compuestos comunes usados con este fin incluyen carboximetilcelulosa y su sal de sodio (CMC, por sus siglas en inglés, carmelosa), alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, por sus siglas en inglés, hipromelosa), ácido hialurónico y su sal de sodio, y goma guar de hidroxipropilo. Las hidrocoloides tales como goma guar de hidroxipropilo o ácido hialurónico presentan un cierto grado de bioadhesión y pueden actuar para agregar el volumen a la película lagrimal. Sin embargo, las composiciones con una viscosidad relativamente alta, y en particular, las formulaciones de tipo gel, pueden tener una tendencia a causar enturbiamiento visual, así como una tendencia a aglutinarse y a formar residuos en los márgenes oculares y las pestañas.

Algunas lágrimas artificiales comprenden lípidos como sustitutos para el componente lipídico, con la intención de imitar la capa lipídica de la película lagrimal natural para disminuir el índice de evaporación del fluido lagrimal. Por ejemplo, el documento US 5,981,607 describe las composiciones para el alivio de los síntomas relacionados con la xeroftalmia a base de emulsiones con alto contenido de glicéridos grasos tales como aceite de ricino, aceite de maíz o aceite de girasol o aceite mineral ligero. Estos tipos de lípidos, no obstante, se relacionan de manera física y bioquímica deficientemente con las composiciones lipídicas nativas. También, el destino exacto de una emulsión mezclada con el fluido lagrimal en un entorno fisiológico no es completamente fiable, en especial debido a la variabilidad en volumen y contenido de la película lagrimal en pacientes con xeroftalmia.

En general, una de las desventajas de tales formulaciones que comprenden el aceite para la administración oftálmica es que éstas intrínsecamente pueden tener un efecto negativo en la visión. Si se usan como soluciones aceitosas o emulsiones de aceite/agua, presentan un índice de refracción que difiere sustancialmente de aquel del fluido lagrimal fisiológico, que conduce a las alteraciones visuales y al enturbiamiento.

También, en contraste con los sistemas monofásicos, las emulsiones pueden ser más complejas y difíciles de fabricar, especialmente en forma estéril. Frecuentemente, las emulsiones no son fácilmente esterilizables por medio del tratamiento térmico sin el efecto negativo en las propiedades físicas de la emulsión. Por otra parte, el procesamiento aséptico es complejo, costoso, y se asocia con mayores riesgos de falla, es decir, la contaminación microbiana.

Las emulsiones de aceite/agua también son más propensas de igual manera a una contaminación microbiana durante el uso. Si se presentarán en envases multidosis que son en principio más rentables y convenientes para los pacientes que los recipientes de monodosis, tendrían que conservarse para asegurar su calidad microbiológica.

Al mismo tiempo, sin embargo, los conservantes que pueden usarse en las formulaciones oftálmicas, son potencialmente perjudiciales para el ojo, en particular para la superficie ocular, y deben evitarse en el contexto de la xeroftalmia. Al menos en años anteriores, las formulaciones multidosis para la administración oftálmica tuvieron que conservarse usando un conservante fisiológicamente aceptable para reducir el riesgo de la contaminación y de la infección microbianas. La mayoría de los conservantes, sin embargo, son problemáticos para los pacientes con DED en quienes existe un potencial de afectar negativamente la superficie ocular, por lo tanto, son contrarios al objetivo terapéutico. Esto es particularmente relevante para los pacientes con síntomas moderados a graves de xeroftalmia que pueden requerir el uso frecuente para el alivio sintomático, así como para los pacientes que requieren múltiples medicamentos tópicos conservados.

Como una alternativa, se desarrollaron los envases de monodosis para la administración de las formulaciones no conservadas. Éstos, sin embargo, son menos rentables y convenientes para tratar al paciente que el bote multidosis convencional. Además, las formulaciones oftálmicas que usan los conservantes "disipables" como clorito de sodio o perborato de sodio, que pueden convertir los iones no tóxicos y el agua después de la instilación y del contacto con la película lagrimal, pueden aún ser irritantes para los pacientes especialmente aquellos con enfermedad grave que pueden no tener suficiente volumen lagrimal para degradar con eficacia los conservantes.

El documento WO 2011/073134 describe las composiciones farmacéuticas tópicas oftálmicas que comprenden macrólidos inmunosupresores como ciclosporina A y alcanos semifluorados, para el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca. Los alcanos semifluorados en las composiciones descritas sirven como vehículos líquidos convenientes para liberar el agente farmacéutico terapéutico al ojo, y en particular tienen una alta capacidad para disolver los compuestos poco solubles extremadamente desafiantes como la ciclosporina. Sin embargo, no se ha hecho ninguna mención en

cuanto al efecto protector y el comportamiento de distribución, en particular de las mezclas sinérgicas de alcano semifluorado, en la película lagrimal y en la capa lipídica de la película lagrimal. Ni el documento discute el efecto solubilizante que pueden tener las mezclas de alcano semifluorado para el meibum en estado alterado (tal como el caso en la disfunción de la glándula meibomiana, en la cual las glándulas pueden estar obstruidas).

5 El documento EP 246291 A1 proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo líquido que pueden ser alcanos semifluorados para el tratamiento de afecciones que afectan al segmento posterior del ojo. También proporciona un método para tratar una enfermedad que comprende la administración de una composición farmacéutica mediante administración típica y lleva al paciente a una posición supina hacia arriba que permite la migración de la composición del segmento posterior del ojo.

10 El documento US 7,001,607 describe un sustituto lagrimal de poliafrón en gel que contiene al menos un tensioactivo fluorado soluble en agua, agua, y un componente no polar, en el cual el componente no polar puede ser fluocarbono o un aceite de silicón. Las composiciones en gel se administran específicamente en el saco conjuntival para formar un depósito de gel, y solamente se distribuye sobre la córnea del ojo como una película líquida sobre la córnea como resultado de la acción del parpadeo. Para pacientes con los síntomas de xerofthalmia causados por los trastornos del párpado/parpadeo (por ejemplo, como resultado de la enfermedad de Parkinson), tales composiciones, por lo tanto, no son útiles. Además, puesto que el parpadeo es necesario para distribuir y licuar el gel, es probable que haya un enturbiamiento visual significativo directamente después de la instilación, lo cual también es probable que empeore cuando el paciente realiza la aplicación incorrecta no directamente en el saco conjuntival. Además, los tensioactivos fluorados propuestos no tienen un registro clínico establecido de la tolerabilidad para el ojo humano, y pueden tener un efecto perjudicial en la superficie ocular (a pesar de la inclusión de los componentes no polares que pueden interactuar más intensamente con ellos) una vez mezclado con el fluido lagrimal fisiológico.

15 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva composición que sea útil en el tratamiento de la xerofthalmia y de los síntomas y de las afecciones asociadas con la misma, y que al mismo tiempo trate y supera varios problemas y al menos una de las limitaciones o de las desventajas asociadas con las formulaciones del estado de la técnica. En un aspecto específico, un objetivo de la invención es proporcionar una composición para el tratamiento y el cuidado paliativos del ojo y del tejido ocular. En un aspecto adicional, un objeto de la invención es proporcionar un kit que comprende una composición para el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca que no presenta una o más de las desventajas del estado de la técnica. Otros objetivos de la invención se pondrán de manifiesto con base en la siguiente descripción, ejemplos, y reivindicaciones de patente.

30 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona una nueva composición que comprende al menos, pero no se limitan a, dos alcanos semifluorados. La composición puede usarse como una medicina, en particular como una medicina que se administra de manera tópica a un ojo o a un tejido oftálmico. Alternativamente, la composición puede usarse como una solución limpiadora para el ojo o el tejido oftálmico.

35 En una de las realizaciones preferidas, la composición comprende un primer alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, donde n es un número entero que oscila de 3 a 8 y m es un número entero que oscila de 3 a 10, en donde el primer alcano semifluorado se selecciona del grupo que consiste en $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, y $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$; y un segundo alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, donde n es un número entero que oscila de 6 a 20 y m es un número entero que oscila de 10 a 20, en donde el segundo alcano semifluorado se selecciona del grupo que consiste en $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{10}H$ y $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$.

En otra realización preferida, la invención proporciona el uso de tal composición en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca (ojo seco) y/o de la disfunción de la glándula meibomiana, y cualquier síntoma o afección asociada con las mismas.

45 En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de tal composición en el tratamiento y el cuidado paliativos de un ojo o de un tejido oftálmico.

En un aspecto adicional más, la invención proporciona un kit farmacéutico que comprende tal composición en un envase que tiene los medios de dispensación adaptados para la administración tópica de la composición al ojo o al tejido oftálmico.

Descripción detallada de la invención

50 En un primer aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden al menos dos alcanos semifluorados. Las composiciones que comprenden al menos dos alcanos semifluorados, en particular si se seleccionan tal como se describirá a continuación, como útiles para las medicinas; particularmente las composiciones pueden usarse como

medicinas para la administración tópica al ojo. Las composiciones además se caracterizan por su uso en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca y de las afecciones relacionadas.

Aunque los alcanos semifluorados se han descrito en la técnica, por ejemplo, en el documento EP-A 2 335 735, como portadores útiles para los fármacos oftálmicos para el tratamiento tópico de afecciones como queratoconjuntivitis seca, la presente invención se basa en el descubrimiento de que alcanos semifluorados y sus mezclas pueden en sí, incluso en ausencia de una sustancia de fármaco, usarse ventajosamente en la terapia de tales afecciones.

La queratoconjuntivitis seca es una enfermedad o una afección multifacética compleja tal como se describió anteriormente. También se conoce como síndrome de ojo seco, xeroftalmia (enfermedad de sequedad ocular (DED, por sus siglas en inglés)), o síndrome disfuncional lagrimal. La DED con deficiencia acuosa, y la DED evaporatoria están dentro del alcance de la queratoconjuntivitis seca y forman subtipos específicos de la misma. El síndrome de Sjögren, la insuficiencia de la glándula lacrimal, la enfermedad de la glándula meibomiana y la disfunción de la glándula meibomiana, y otras afecciones están también dentro del alcance de la queratoconjuntivitis seca, que es la causa directa o indirecta de las mismas.

Las enfermedades de glándula meibomiana abarcan una gama amplia de trastornos de la glándula meibomiana incluyendo neoplasia y trastornos congénitos. La disfunción de la glándula meibomiana, por otra parte se entiende como las anomalías de las glándulas meibomianas que a menudo se caracterizan por las obstrucciones del conducto de la glándula y/o los cambios (cualitativos y/o cuantitativos) a las secreciones de las glándulas. En general, las afecciones o las enfermedades que causan o que conducen a una liberación de lípidos anormal, reducido o aumentado a la película lagrimal pueden dar lugar a la queratoconjuntivitis seca y a los síntomas asociados con la misma.

Los síntomas de la queratoconjuntivitis seca incluyen una sensación seca, rasposa, gruesa, o arenosa en el ojo; sensación de cuerpo extraño; dolor o ulceración; picazón o ardor; comezón; parpadeo aumentado; fatiga ocular; fotofobia; visión borrosa; rojez; descarga de moco; intolerancia al lente de contacto; lagrimeo reactivo excesivo. Además de los síntomas de la queratoconjuntivitis seca, tal como se describe, los pacientes con disfunción de la glándula meibomiana pueden también experimentar síntomas que incluyen escozor, rojez, hinchazón, dolor o malestar, descarga, acumulación o formación de costra específicamente en los márgenes del párpado. Se entiende que no todos los pacientes que padecen de queratoconjuntivitis seca presentan todos los síntomas simultáneamente. Por lo tanto, actualmente no existe un conjunto uniforme de criterios para diagnosticar la enfermedad. También se entiende que los pacientes pueden sufrir de uno o más subtipos de la queratoconjuntivitis seca, o una o más afecciones o rutas de enfermedad que causan la queratoconjuntivitis seca. Sin embargo, es importante observar que, dentro del alcance de la presente invención, cualquiera de los aspectos, síntomas o consecuencias patofisiológicas de la xeroftalmia.

Las ventajas esenciales de la presente invención, como una reducción de la gravedad sintomática del síndrome de sequedad ocular, por ejemplo, una reducción de la sensación granulosa o arenosa o de la sensación de cuerpo extraño, se aportan por las mas composiciones que comprenden al menos, pero no se limitan a, dos alcanos semifluorados. Los alcanos semifluorados son alcanos lineales o ramificados, algunos de sus átomos de hidrógeno se han sustituido por flúor. En una realización preferida, los alcanos semifluorados (SFA, por sus siglas en inglés) usados en la presente invención se componen de al menos un segmento de hidrocarburo no fluorado y al menos un segmento de hidrocarburo perfluorado. Los SFA son particularmente útiles, los cuales tienen un segmento de hidrocarburo no fluorado unido a un segmento de hidrocarburo perfluorado, según la fórmula general $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, o dos segmentos de hidrocarburo perfluorado separados por un segmento de hidrocarburo no fluorado, según la fórmula general $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$.

Otra nomenclatura que se usa en el presente documento se refiere a los SFA anteriormente mencionados que tienen dos o tres segmentos como RFRH y RFRHRF, respectivamente, donde RF designa un segmento de hidrocarburo perfluorado, RH designa un segmento no fluorado. Alternativamente, los compuestos pueden denominarse como FnHm y FnHmFo, respectivamente, donde F significa un segmento de hidrocarburo perfluorado, H significa un segmento no fluorado, y n, m y o es el número de átomos de carbono del segmento respectivo. Por ejemplo, F3H3 se usa para el perfluoropropilpropano. Por otra parte, este tipo de nomenclatura se usa generalmente para los compuestos que tienen segmentos lineales. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, debe asumirse que F3H3 significa 1-perfluoropropilpropano, en lugar de 2-perfluoropropilpropano, 1-perfluoroisopropilpropano o 2-perfluoroisopropilpropano.

Preferiblemente, los alcanos semifluorados según las fórmulas generales $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ y $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$ tienen tamaños de segmento que oscilan de 3 a 20 átomos de carbono, es decir n, m y o se seleccionan independiente en el intervalo de 3 a 20. Los SFA que son útiles en el contexto de la presente invención también se describen en los documentos EP-A 965 334, EP-A 965329 y EP-A 2110126.

Las composiciones de la invención comprenden al menos, pero sin limitarse a, dos alcanos semifluorados. En particular, las composiciones de SFA en la presente invención comprenden al menos dos alcanos semifluorados de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$. Preferiblemente, al menos dos alcanos semifluorados son miscibles entre sí. En una realización

preferida, la composición comprende al menos dos alcanos semifluorados de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, en donde uno de los alcanos semifluorados es un alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, en donde n es un número entero que oscila de 3 a 8 y m es un número entero que oscila de 3 a 10. En otra realización preferida, la composición comprende un primer alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, en donde n es un número entero que oscila de 3 a 8 y m es un número entero que oscila de 3 a 10, en donde este alcano semifluorado se selecciona de $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, y $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ y un segundo alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ en donde n es un número entero que oscila de 6 a 20 y m es un número entero que oscila de 10 a 20, en donde este alcano semifluorado se selecciona de $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{10}H$, y $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$. Más preferiblemente, el primer alcano semifluorado es un líquido.

Sin desear estar limitado a la teoría, los inventores asumen que el primer y el segundo alcanos semifluorados difieren en sus efectos sobre el ojo y se complementan entre sí. Tal como se describirá más detalladamente a continuación, el primer alcano semifluorado es comúnmente un compuesto líquido que puede actuar como un agente de limpieza capaz de solubilizar los materiales grasos que obstruyen a menudo las glándulas meibomianas, mientras el segundo alcano semifluorado es un compuesto sólido que puede actuar como lubricante para la córnea, sustituyendo así la capa lipídica de la película lagrimal, y la función como capa protectora contra la evaporación del agua.

En una realización adicional, las composiciones de la presente invención consisten en al menos dos alcanos semifluorados, en donde opcionalmente uno o más excipientes pueden ser incluidos. Tal como se usa en el presente documento, los términos "consisten en", "consiste en" y "que consiste en" son el denominado lenguaje restringido que significa que los componentes pueden también estar presentes. En cambio, las expresiones "comprenden", "comprende" y "que comprende" se usan en el presente documento como el denominado lenguaje no restringido, que significa que otros componentes pueden también estar presentes. En una realización preferida, las composiciones consisten en un primer alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, en donde n es un número entero que oscila de 3 a 8 y m es un número entero que oscila de 3 a 10 en particular, en donde el primer alcano semifluorado se selecciona de $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, y $(CF_2)_6(CH_2)_8H$ y en un segundo alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, en donde n es un número entero que oscila de 6 a 20 y m es un número entero que oscila de 10 a 20, en particular en donde el segundo alcano semifluorado se selecciona de $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{10}H$ y $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$, y opcionalmente uno o más de otros excipientes. En otras palabras, las composiciones según esta realización pueden comprender uno o más de otros aditivos farmacológicamente (sustancialmente) inertes, pero ningún principio activo. En este contexto, farmacológicamente inerte o sustancialmente inerte significa que tal excipiente está considerado, o es comúnmente usado, como principio inactivo en las composiciones farmacéuticas.

También se prefieren las composiciones libres del principio activo, o las composiciones libres del fármaco, que comprenden al menos dos alcanos semifluorados. Particularmente se prefieren las composiciones libres de, o que excluyen las cantidades terapéuticamente eficaces de principio activo, que comprenden un primer alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, donde n es un número entero que oscila de 3 a 8 y m es un número entero que oscila de 3 a 10 en particular en donde el primer alcano semifluorado se selecciona de $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, and $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ y un segundo alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ donde n es un número entero que oscila de 6 a 20 y m es un número entero que oscila de 10 a 20 en particular en donde este alcano semifluorado se selecciona de $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{10}H$ y $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$.

Tal como se usa en el presente documento, el principio activo se refiere a cualquier tipo de compuesto farmacéutico activo o derivado que sea útil en la prevención, diagnóstico, estabilización, tratamiento, o — en términos generales — el manejo de una afección o de una enfermedad. La cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a una dosis, una concentración o una potencia que son útiles para producir un efecto farmacológico deseado. Tal composición libre del principio activo no actúa a través de un mecanismo farmacológico, sino se cree que actúa a través principalmente a través de sus efectos físicos en el sitio de la administración.

Los SFA preferidos de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ en donde n es un número entero que oscila de 3 a 8 y m es un número entero que oscila de 3 a 10 incluye, en particular, $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, and $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$. Los SFA preferidos de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ en donde n es un número entero que oscila de 6 a 20 y m es un número entero que oscila de 10 a 20 incluye, en particular, $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{10}H$ y $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$. Otras preferidas son las composiciones que comprenden al menos $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, and $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$, y/o al menos uno de $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{10}H$ y $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$. En otra modalidad, la composición comprende al menos dos SFA seleccionados de $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, and $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ y al menos uno de $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{10}H$ y $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$.

En otra realización, las composiciones pueden comprender al menos dos alcanos semifluorados, donde la relación de peso del primer alcano semifluorado al segundo alcano semifluorado es de al menos aproximadamente 3:1. Se prefieren las composiciones que comprenden un primer alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, donde n es un número entero que oscila de 3 a 8 y m es un número entero que oscila de 3 a 10, en particular en donde el primer alcano semifluorado se selecciona de $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, and $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ y un segundo alcano semifluorado de la fórmula

$F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, donde n es un número entero que oscila de 6 a 20 y m es un número entero que oscila de 10 a 20, en particular en donde el segundo alcano semifluorado se selecciona de $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{10}H$ y $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$, en donde la relación de peso del primer alcano semifluorado al segundo alcano semifluorado es al menos de aproximadamente 3:1. Otras relaciones de peso preferidas del primer alcano semifluorado al segundo alcano semifluorado son de al menos aproximadamente 50:1 o de al menos aproximadamente 30:1, o de al menos aproximadamente 10:1.

También se prefieren las composiciones que comprenden al menos dos alcanos semifluorados, donde al menos un alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, donde n es un número entero que oscila de 6 a 20 y m es un número entero que oscila de 10 a 20, se disuelve o es miscible en al menos un alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, donde n es un número entero que oscila de 3 a de 8 y m es un número entero que oscila de 3 a 10.

En otra realización más, las composiciones pueden comprender más de dos alcanos semifluorados. Las composiciones pueden comprender un tercero, un cuarto, etcétera, alcano semifluorado. Preferiblemente, las composiciones que comprenden un primer alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, donde n es un número entero que oscila de 3 a 8 y m es un número entero que oscila de 3 a 10 y un segundo alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, donde n es un número entero que oscila de 6 a 20 y m es un número entero que oscila de 10 a 20, además comprenden un alcano semifluorado de la fórmula general $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ y/o de la fórmula general $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$. En una realización particular, las composiciones con un primer y un segundo alcano semifluorado comprenden además un alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, donde n es un número entero que oscila de 4 a 15 y m es un número entero que oscila de 4 a 15.

Los SFA líquidos son inertes de manera química y fisiológica, incoloros y estables. Su densidad común oscila de 1,1 a 1,7 g/cm³, y su tensión superficial puede ser tan baja como 19 nN/m. Los SFA del tipo $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ son insolubles en agua pero también un poco anfílicos, con una lipofilidad aumentada que se correlaciona con un tamaño aumentado del segmento no fluorado.

Los SFA líquidos del tipo RFRH se usan comercialmente para desplegar y reaplicar una retina, para el taponamiento a largo plazo como sustituto del humor vítreo (H. Meinert et al., *European Journal of Ophthalmology*, Vol. 10(3), pp. 189-197, 2000), y como soluciones de lavado para el aceite de silicio residual después de la cirugía vitreoretiniana. Experimentalmente, también se han usado como sustitutos sanguíneos (H. Meinert et al., *Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology*, Vol. 21(5), pp. 583-95, 1993). Estas aplicaciones han establecido a los SFA como compuestos fisiológicamente bien tolerados.

Las composiciones de SFA de la presente invención se adaptan para las composiciones oftálmicas para la administración tópica. Los SFA son bien tolerados por el ojo, tal como se muestra en la prueba preclínica. En comparación, los disolventes orgánicos o no acuosos, quizás a excepción de los compuestos aceitosos, comúnmente son muy irritantes o incluso muy perjudiciales cuando se administran tópicamente a un ojo.

Por otra parte, en comparación con los portadores o los vehículos aceitosos en las composiciones oftálmicas para el uso tópico, los SFA muestran un índice de refracción que es mucho mejor compatible con el objetivo de una visión mínimamente afectada; mientras la preparación aceitosa lleva a una visión borrosa y por lo tanto, no puede administrarse en cualquier situación en la cual el paciente necesite una visión clara, los SFA causan poco o ningún enturbiamiento.

A modo de ilustración, el índice de refracción del fluido lagrimal está cercano al del agua, es decir 1,333 a temperatura ambiente (RT, por sus siglas en inglés). Los aceites tienen comúnmente un índice de refracción sustancialmente más alto como aproximadamente 1,46 (aceite de cacahuete), 1,47 (aceite de ajonjolí), o 1,48 (aceite de ricino). En cambio, los inventores han determinado que los índices refractivos de varios SFA de interés están en el intervalo de 1,29 a 1,35, es decir, mucho más cercanos al del agua. En una de las realizaciones específicas, por lo tanto, la invención se practica con un SFA cuyo índice de refracción es de 1,29 a 1,35, y en particular de aproximadamente 1,30 a aproximadamente 1,35 a 20 °C. El índice de refracción para los SFA seleccionados se muestra en la tabla 1. Los otros SFA de $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, y $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ se incluyen para comparar.

Se cree que las composiciones de SFA de la presente invención tienen varios efectos funcionales cuando se administran al ojo. Los alcanos semifluorados son capaces mezclarse y/o disolverse bien con las sustancias no polares y lipofílicas. Se propone que los SFA de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, en donde n es un número entero que oscila de 3 a de 8 y m es un número entero que oscila de 3 a 10, pueden ser particularmente útiles para solubilizar los lípidos de meibum y para eliminar el meibum anormal y obstructor encontrado en los conductos obstruidos de la glándula meibomiana.

Tabla 1

SFA	Índice Refractivo
F4H4	1,308
F4H5	1,3204
F4H6	1,334
F4H7	1,3357
F4H8	1,348
F6H2	1,295
F6H4	1,306
F6H6	1,3224
F6H7	1,3366
F6H8	1,3432
F6H9	1,3494

El meibum es la secreción lipídica de los conductos de la glándula meibomiana y se secreta normalmente como un fluido transparente que comprende una mezcla compleja de lípidos polares y no polares tales como ésteres de colesterol y cera, glicéridos de acilo, ácidos grasos libres y fosfolípidos. En su estado disfuncional, las glándulas que producen el meibum pueden presentar secreciones con una composición alterada de esos lípidos que presentan una viscosidad aumentada y que pueden también contener material celular particulado. Tales secreciones pueden obstruir los conductos de la glándula y pueden ser ineficaces para formar una capa lipídica de película lagrimal funcional estable y continua, lo cual conduce a la deficiencia de la película lagrimal lipídica, y la afección y los síntomas de la queratoconjuntivitis seca. Se propone que las composiciones de alcano semifluorado que comprenden al menos dos SFA, uno de ellos es un SFA de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, en donde n es un número entero que oscila de 3 a 8 y m es un número entero que oscila de 3 a 10, pueden ser eficaces en la solubilización, en particular, de las secreciones meibomianas obstructoras y/o viscosas que comprenden los lípidos polares y no polares como ésteres de colesterol y cera, glicéridos de acilo, ácidos grasos libres y fosfolípidos, por lo tanto, mejoran su aclaramiento del ojo.

Además, se propone además que las composiciones de SFA de la presente invención pueden servir también como un reemplazo, sustituto o complemento a la capa lipídica de la película lagrimal. Para los pacientes que padecen el síndrome de sequedad ocular, las composiciones de SFA de la presente invención pueden tener un efecto lubricante así como protector. Se cree que las composiciones de SFA son capaces de formar una película protectora sobre la superficie córnea y previenen la pérdida evaporatoria acuosa de la película lagrimal. En particular, los SFA de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, donde n es un número entero que oscila de 6 a 20 y m es un número entero que oscila de 10 a 20, son probablemente útiles en esta capacidad, tales como, al mezclarse con, y al complementar la existente capa lipídica de la película lagrimal, o al formar una película sobre la superficie córnea. La evaporación de la película lagrimal conduce generalmente a la hiperosmolaridad lagrimal, que puede llevar al desencadenamiento de las rutas inflamatorias indeseables. Los SFA, son no acuoso, no tienen ninguna osmolaridad. Por lo tanto, contrario a algunas preparaciones oftálmicas acuosas convencionales (que tienen una osmolaridad intrínseca, y a menudo alta), las composiciones de SFA no contribuirán a la hiperosmolaridad lagrimal y tendrán, de hecho, un efecto opuesto y protector a través de la prevención de la evaporación lagrimal.

Además, debido a la semejanza de sus índices refractivos con el agua, los SFA se adaptan particularmente al propósito del reemplazo, del complemento, o de la mezcla con la película lagrimal, en comparación con los sustitutos lipídicos, tales como aceite de ricino o aceite mineral, que se han usado en las formulaciones oculares del estado de la técnica y que pueden conferir una nebulosidad o un enturbiamiento a la visión tras, y también durante periodos de tiempo significativos después de, la instilación. Los SFA también tienen propiedades lubricantes mejoradas que ayudan a reducir al mínimo las sensaciones de picazón o granosas que el paciente experimenta a menudo tras el uso de las composiciones con base acuosa.

Las composiciones que comprenden al menos un primer alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, en donde n es un número entero que oscila de 3 a 8 y m es un número entero que oscila de 3 a 10, y al menos un segundo alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, en donde n es un número entero que oscila de 6 a 20 y m es un número entero que oscila de 10 a 20, se cree que tienen la función doble de la solubilización o de la ayuda en la eliminación de los lípidos de meibum obstructores o viscosos y que sirven como reemplazo de la capa lipídica de la película lagrimal, tal como se describió anteriormente. Como tal, estas composiciones son particularmente útiles en el tratamiento de la disfunción de la glándula meibomiana y/o de la queratoconjuntivitis seca y de las afecciones y de los síntomas asociados con las mismas.

Además, los SFA presentan un notable comportamiento de hiperosmolaridad y de distribución por los cuales puede distribuirse rápidamente y con eficacia sobre la superficie córnea y la conjuntiva. La humectación significa la capacidad de un líquido de establecer y de mantener el contacto con una superficie sólida, que se origina de las interacciones intermoleculares cuando dos entran en contacto. El equilibrio entre las fuerzas adhesivas y cohesivas determina el grado de humectación. Cuanto más altas sean las fuerzas adhesivas comparadas a las fuerzas cohesivas, mayor será una gota de líquido que se distribuirá a través de la superficie del material sólido. Inversamente, las fuerzas cohesivas muy altas dentro del líquido harán que la gota forme una esfera, evitando así el contacto con la superficie. Similarmente, la distribución puede también ocurrir en la interfase de dos líquidos que entran en contacto entre sí.

Una medida para la humectación y la distribución es el ángulo de contacto θ . El ángulo de contacto es el ángulo al cual la interfase del líquido-vapor entra en contacto con la interfase de sólido-líquido o de líquido-líquido. La tendencia de una gota de distribuirse aumenta mientras disminuye el ángulo de contacto. Así, el ángulo de contacto proporciona una medición inversa de la humectación.

Un ángulo de contacto bajo menor de 90° indica la alta humectación y/o distribución, mientras un ángulo de contacto alto indica poca humectación y distribución. La perfecta humectación y distribución dan lugar a un ángulo de contacto de 0° , también reportado como un ángulo de contacto no medible.

Los SFA presentan una excelente humectación de varias superficies. Por ejemplo, el ángulo de contacto de F4H5 y de F6H8 en los comprimidos comprimidos ya sea de cloruro de tropio o de fenofibrato (150 mg de sustancia de fármaco comprimida a 15-20 kN en comprimidos de 13 mm de diámetro) es no medible, es decir, existe una humectación perfecta. Se observa que el fenofibrato es un ejemplo de un compuesto hidrofóbico poco soluble en agua, mientras el cloruro de tropio es hidrofílico y soluble en agua. Para la comparación, el ángulo de contacto del agua purificada en el comprimido de fenofibrato se determinó como 92.5° , es decir, la tableta se humectó poco por agua.

Los inventores ahora han descubierto que las composiciones que comprenden al menos dos SFA como se define en el presente documento, pueden presentar el comportamiento de distribución asombrosamente mejorado en comparación con los SFA individuales o los SFA en combinación con los disolventes orgánicos no fluorados o fluorados. Por ejemplo, cuando una gotita de 50 μl de una solución de $\text{F}(\text{CF}_2)_{10}(\text{CH}_2)_{12}\text{H}$ en $\text{F}(\text{CF}_2)_4(\text{CH}_2)_5\text{H}$ se administró a una superficie de vidrio, se observó un aumento casi doble en el área de distribución de la gotita, en comparación con $\text{F}(\text{CF}_2)_4(\text{CH}_2)_5\text{H}$ individual (tabla 2).

Tabla 2. Superficie de gotita líquida (2 minutos después de la aplicación de 50 μl de líquido a una superficie de vidrio)

Sustancia	Área superficial cubierta con líquido [cm^2]
F4H5	$7,54 \pm 0,33$
F4H5/F10H12 (27 mg/ml)	$14,12 \pm 0,57$
F4H5/F10H10 (27 mg/ml)	$12,28 \pm 0,16$
F4H5/F8H100H (27 mg/ml)	$1,43 \pm 0,31$
F6H8	$12,89 \pm 0,94$
F6H8/F10H12 (27 mg/ml)	$14,28 \pm 0,29$
F6H8/F10H10 (27 mg/ml)	$13,21 \pm 0,73$
F6H8/F8H100H (27 mg/ml)	$1,62 \pm 0,39$
Nonano	$5,20 \pm 0,18$
Nonano/F10H12 (27 mg/ml)	$1,96 \pm 0,07$
Perfluorodecalina	$1,45 \pm 0,02$

Las películas monocapa formadas por las composiciones que comprenden al menos un primer alcano semifluorado de la fórmula $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$, donde n es un número entero que oscila de 3 a 8 y m es un número entero que oscila de 3 a 10, y al menos un segundo alcano semifluorado de la fórmula $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$, donde n es un número entero que oscila de 6 a 20 y m es un número entero que oscila de 10 a 20, además han aumentado la estabilidad que la comparada con las formadas por medio de un solo SFA. Los experimentos de isoterma de Langmuir de F6H8 puro ($\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_8\text{H}$), por ejemplo, demuestran que no forma una monocapa estable. En cambio, se ha encontrado que los isotermas de una mezcla de F6H8 con un alcano semifluorado de la $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$, en donde es n un número entero que oscila de 6 a 20 y m es un número entero que oscila de 10 a 20 (es decir, F10H12 y F10H10) demuestran las características estables de la monocapa de película (figura 1).

El comportamiento de distribución mejorado y las propiedades estables de la película de tales combinaciones de SFA son particularmente ventajosas para las composiciones oftálmicas en general y para las composiciones oftálmicas

dirigidas a tratar la afección xeroftalmia. Una gotita administrada a la superficie del ojo puede conducir a la distribución rápida de las composiciones de mezcla de SFA sobre la superficie córnea y a la formación de una película. La distribución eficiente permitiría una distribución más eficaz sobre la superficie ocular. Una película estable que no se rompe inmediatamente también proporcionaría un efecto lubricante más duradero sobre la superficie ocular.

5 En general, habría significativamente menos dependencia del mecanismo de parpadeo del paciente (que puede ser ineficaz u obstaculizado por el estado de la enfermedad) para distribuir la composición sobre la superficie ocular. Se cree que las composiciones de la invención, así se pueden administrar más eficientemente a la superficie ocular, en comparación con las formulaciones convencionales que son generalmente de base acuosa y tiene un comportamiento de distribución deficiente. Como tal, la administración menos frecuente al ojo seco para el alivio puede lograrse con estas
10 composiciones.

Una ventaja adicional de la invención que se basa en el uso de más de un SFA, es que puede diseñarse o mezclarse durante el tiempo de residencia ajustado óptimamente después de la administración, es decir, puede adaptarse el comportamiento de viscosidad y de evaporación de la composición. Esto proporciona los medios adicionales en los cuales se optimiza la formulación de una composición oftálmica durante un tiempo de residencia más eficaz en el ojo.

15 Además, los SFA también son capaces de formar gotitas muy pequeñas cuando se dispensan desde un gotero tal como un gotero ocular. Sin desear limitarse a la teoría, se cree que el pequeño tamaño de la gotita es un resultado de una interacción de las propiedades únicas del SFA en términos de su densidad, viscosidad, y tensión superficial. En todo caso, se cree que para la administración tópica en un ojo, una gotita o un volumen de administración son muy ventajosos puesto que la capacidad del saco lacrimal de aceptar y contener el líquido es extremadamente limitada. De hecho, es
20 muy común que la administración de una formulación ocular convencional en gotas a base de agua o de aceite conduzca inmediatamente a una descarga de una fracción sustancial de la medicina administrada así como un poco de fluido lagrimal. Al mismo tiempo, existe un riesgo de que parte de la dosis administrada se capte sistémicamente a través del conducto nasolagrimal.

25 La invención también proporciona un medio para formular las composiciones oftálmicas no acuosas que son microbiológicamente estables. Las composiciones oftálmicas acuosas están propensas a la contaminación bacteriana. En comparación, los SFA tienen propiedades bacterioestáticas y no soportan el crecimiento microbiano. Por lo tanto, es posible formular las composiciones oftálmicas sin conservadores que son mejor tolerables para muchos pacientes, en particular los pacientes que padecen la queratoconjuntivitis seca. Tales composiciones tampoco promueven la infección bacteriana del margen del párpado en los pacientes que, por ejemplo, están padeciendo de glándulas meibomianas obstruidas o bloqueadas.
30

Las composiciones de la invención, por lo tanto, se adaptan muy bien para la administración tópica a un ojo o a un tejido oftálmico. El tejido oftálmico incluye cualquier superficie de la anatomía ocular o puede exponerse tópicamente (es decir, por medios no quirúrgicos). Preferiblemente, las composiciones se administran a la córnea o a la conjuntiva. Las composiciones también se administran preferiblemente a los márgenes superiores e inferiores del párpado, a los conductos de la glándula meibomiana, a las pestañas o a cualquier área de la anatomía del ojo o del párpado.
35

En otra realización adicional, las composiciones de la invención pueden usarse para el tratamiento y el cuidado paliativos del ojo o del tejido oftálmico. Las composiciones pueden usarse como medida paliativa, es decir, para aliviar o para mitigar los síntomas oculares asociados con los trastornos o afecciones oftálmicas, que incluyen queratoconjuntivitis seca y disfunción de la glándula meibomiana. Por ejemplo, pueden usarse además de las medicinas que comprenden un principio activo, cuya frecuencia de dosificación está limitada comúnmente por las cuestiones de tolerabilidad o de seguridad. Las composiciones también pueden usarse como medida paliativa para aliviar o para mitigar cualquier sensación de sequedad, de irritación, o de malestar del ojo no relacionada con la enfermedad. Preferiblemente, las composiciones que consisten en al menos dos o más alcanos semifluorados y uno o más de otros excipientes se usan opcionalmente en el tratamiento y el cuidado paliativos de cualquier ojo o tejido oftálmico. Dichas composiciones se administran para no curar, para no prevenir o para no intervenir en cualquiera de las rutas etiológicas originales de una enfermedad oftálmica y de sus síntomas, pero pueden aplicarse para el único propósito de aliviar y de mitigar los síntomas de dicha enfermedad. Es particularmente preferido el uso de las composiciones de la invención como lágrimas artificiales, sustitutos lagrimales o reemplazos lagrimales o lubricantes oculares. Dichas composiciones pueden usarse de manera concomitante o en combinación con las composiciones oculares con los principios farmacéuticos activos (por ejemplo, gotas oculares inmunosupresoras) que están destinadas a curar o tratar las rutas causantes originales de una enfermedad oftálmica. En el uso de dichas composiciones para el tratamiento y el cuidado paliativos del ojo o del tejido oftálmico, las composiciones pueden administrarse una o más veces al día.
40
45
50

En otra realización adicional más, las composiciones de la invención pueden usarse como una solución limpiadora para el ojo o el tejido oftálmico. Las composiciones se usan preferiblemente para limpiar o para ayudar a retirar o a eliminar cualquier residuo o descarga acumulada como secreciones de meibum del párpado, de los márgenes del párpado, de
55

las pestañas, o de las comisuras oculares. En comparación con las formulaciones acuosas, las composiciones de SFA pueden distribuirse más fácilmente, y pueden así lograr más fácilmente el acceso a las regiones de anatomía del párpado. En una realización particular, las composiciones para el uso como una solución limpiadora se formulan para administrarse como rocío. Esto puede ser útil para los pacientes reacios a, o incapaces de aplicar las composiciones a través de gotas oculares.

Opcionalmente, las composiciones de la invención pueden además comprender los derivados de vitaminas lipofílicas. Se observa que las vitaminas y los derivados de vitamina, dependiendo del compuesto y de la potencia exacta, pueden también considerarse como principios activos. Los derivados de vitamina lipofílica incluyen vitamina A y sus derivados, por ejemplo, retinol y sus ésteres (por ejemplo, palmitato de retinol o acetato de retinol), ácido retinóico, elementos retinianos, así como otros derivados retinoides y sus ésteres; vitamina E (por ejemplo, α -tocoferol) y sus derivados (por ejemplo, tocotrienoles) y ésteres (por ejemplo, acetato de tocoferol o tocoferol TPGS). En una realización de la invención, las composiciones líquidas que comprenden al menos dos o más alcanos semifluorados comprenden además al menos una vitamina lipofílica o un derivado de vitamina solubilizado.

En otra realización más, las composiciones de la invención pueden comprender además ácidos grasos poliinsaturados como ácidos grasos omega 3 y/o ácidos grasos omega 6. Tales ácidos grasos pueden contribuir a la capa lipídica de la película lagrimal y pueden ser nativos en la capa lipídica de la película lagrimal. Los ácidos grasos omega 3 pueden tener un efecto antiinflamatorio. Sirven como precursores para la biosíntesis de los mediadores antiinflamatorios como resolvinas y protectinas. Se observa, ese tales ácidos grasos y sus derivados, dependiendo de la concentración y de la potencia, pueden considerarse como principios activos. Los ejemplos de ácidos grasos omega 3 (también conocidos como ácidos grasos ω -3 o ácidos grasos n-3) incluyen ácido eicosapentaenoico (EPA, por sus siglas en inglés), ácido docosahexaenoico (DHA, por sus siglas en inglés), ácido alfa-linolénico (ALA, por sus siglas en inglés). Los ejemplos de los ácidos grasos omega 6 (también conocidos como ácidos grasos ω -6 o ácidos grasos n-6) incluyen ácido gamma-linolénico, ácido linoleico, ácido dihomo-gamma-linolénico. Los derivados de los ácidos grasos omega 3 o de los ácidos grasos omega 6, tales como los derivados alquiléster están también dentro del alcance de la invención. Los derivados de alquiléster particularmente preferidos son etiléster de ácido eicosapentaenoico o etiléster de ácido docosahexaenoico. También se consideran los derivados de ácido eicosapentaenoico o de ácido docosahexaenoico como resolvinas y neuroprotectinas. En una realización particular, las composiciones líquidas que comprenden al menos dos o más alcanos semifluorados además comprenden uno o más ácidos grasos omega 3 o derivados de ácido graso omega 3, y/o ácido graso omega 6 o derivados de ácido graso omega 6.

Las composiciones de la invención también pueden además comprender opcionalmente carotenoides y derivados de carotenoides, particularmente xantofilos. La luteína y la zeaxantina son particularmente preferidas. También se consideran los derivados de luteína o de zeaxantina, como ésteres de luteína o de zexatina. En una realización particular, las composiciones líquidas que comprenden al menos dos o más alcanos semifluorados comprenden además la luteína o un derivado de la misma.

En otra realización, las composiciones de la invención pueden también comprender además flavan-3-oles tal como catequina. La catequina o los isómeros de catequina (por ejemplo, epicatequina) y derivados (por ejemplo, derivados éster de catequina) son particularmente preferidos.

Opcionalmente, uno o más excipientes adicionales pueden usarse en las composiciones de SFA. Los excipientes adicionales pueden también, además de los SFA, servir para contribuir a la película lagrimal deficiente y a la capa lipídica de película lagrimal en pacientes con queratoconjuntivitis seca, afecciones relacionadas, y síntomas asociados con la misma. Se prefieren los excipientes que son biocompatibles y son tolerados por el ojo, y que son líquidos y/o solubles y miscibles en los SFA. En particular, los excipientes se seleccionan preferiblemente de lípidos, aceites, vitaminas lipofílicas, lubricantes, agentes de viscosidad, tensioactivos antioxidantes y mezclas de dos o más de los mismos.

Los ejemplos de los lípidos potencialmente útiles y de los excipientes aceitosos y que pueden incluirse en las composiciones de SFA de la invención incluyen los aceites de triglicérido (por ejemplo, aceite de soya, aceite de oliva, aceite de ajonjolí, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino, aceite de almendra dulce), aceite mineral (por ejemplo, petrolato y parafina líquida), triglicéridos de cadena media (MCT, por sus siglas en inglés), ácidos grasos aceitosos, miristato de isopropilo, alcoholes grasos aceitosos, ésteres de sorbitol y ácidos grasos, ésteres de sucrosa aceitosos, ésteres de colesterol aceitosos, ésteres de cera aceitosos, glicerofosfolípidos, esfingolípidos, o cualquier sustancia aceitosa que sea tolerada fisiológicamente por el ojo. Cualquiera de los excipientes aceitosos sintéticos, semisintéticos o naturales que imitan o son estructuralmente análogos o relacionados a los componentes encontrados naturalmente en la capa lipídica de la película lagrimal están también dentro del alcance de la invención.

Los ejemplos de los excipientes de vitamina lipofílica potencialmente útiles incluyen vitamina A y sus derivados, por ejemplo, retinol y sus ésteres (por ejemplo, palmitato de retinol o acetato de retinol), ácido retinóico, elementos

retinianos, así como otros derivados retinoides y sus ésteres; vitamina E (por ejemplo, α -tocoferol) y sus derivados (por ejemplo tocotrienoles) y ésteres (por ejemplo, acetato de tocoferol o tocoferol TPGS). En una realización de la invención, las composiciones líquidas que comprenden al menos dos o más alcanos semifluorados comprenden además al menos un excipiente de vitamina lipofílica que está completamente solubilizado. Además se prefieren las composiciones que consisten en al menos dos o más alcanos semifluorados y uno o más de otros excipientes, donde al menos uno de los excipientes es una vitamina lipofílica.

Los ejemplos de los excipientes de ácido graso potencialmente útiles incluyen ácidos grasos poliinsaturados como ácidos grasos omega 3 y/o ácidos grasos omega 6. Tales excipientes pueden contribuir a la capa lipídica de la película lagrimal y pueden ser nativos en la capa lipídica de la película lagrimal. Los ejemplos de los excipientes de ácido graso omega 3 (también conocidos como ácidos grasos ω -3 o ácidos grasos n-3) incluyen ácido eicosapentaenoico (EPA, por sus siglas en inglés), ácido docosahexaenoico (DHA, por sus siglas en inglés), ácido alfa-linolénico. Los ejemplos de excipientes de ácido graso omega 6 (también conocidos como ácidos grasos ω -6 o ácidos grasos n-6) incluyen ácido gamma-linolénico, ácido linoleico, ácido dihomo-gamma-linolénico. Los derivados de ácidos grasos omega 3 o de ácidos grasos omega 6, tales como derivados de alquiléster, están también dentro del alcance de la invención como excipientes. Los derivados de alquiléster particularmente preferidos son etiléster de ácido eicosapentaenoico o etiléster de ácido docosahexaenoico. En una realización particular, las composiciones líquidas que comprenden al menos dos o más alcanos semifluorados comprenden además uno o más excipientes de ácido graso omega 3 o excipientes de ácido graso omega 6. Las composiciones adicionalmente preferidas que consisten en al menos dos o más alcanos semifluorados y uno o más excipientes adicionales, donde al menos uno de los excipientes es un excipiente de ácido graso omega 3 o un excipiente de ácido graso omega 6, o derivados del mismo.

Los ejemplos de lubricantes y/o de agentes de viscosidad potencialmente útiles incluyen carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, glicerol, alcohol polivinílico, polietilenglicol, propilenglicol, ácido hialurónico, hidroxipropil-guar.

Los ejemplos de excipientes antioxidantes potencialmente útiles incluyen carotenoides y derivados de carotenoides, particularmente xantofilas. La luteína y la zeaxantina son particularmente preferidas. También se consideran los derivados de luteína o de zeaxantina, como ésteres de luteína o de zexatina. Otros excipientes antioxidantes preferidos considerados como potencialmente útiles incluyen flavan-3-oles como catequina. La catequina o isómeros de catequina (por ejemplo, epicatequina) y sus derivados (por ejemplo, derivados éster de catequina) son particularmente preferidos.

Los excipientes tensioactivos potencialmente útiles incluyen en particular los tensioactivos no iónicos o los lípidos anfifílicos. Los tensioactivos que se consideran potencialmente útiles incluyen tiloxapol, poloxámeros como Pluronic F68LF o Lutrol F68, Pluronic L-G2LF y Pluronic L62D, polisorbatos como polisorbato 20 y polisorbato 80, derivados de aceite de ricino de polioxitileno, ésteres de sorbitán, estearatos de polioxilo, y mezclas de dos o más de los mismos.

La composición puede por supuesto comprender otros excipientes según sea necesario o útil como ácidos, bases, electrólitos, amortiguadores, solutos, antioxidantes, estabilizadores, productos sinérgicos, y — si se requiere en un caso particular — un conservador. Las composiciones pueden formularse para administrarse como solución líquida, gel, emulsión, microemulsión, suspensión, o rocío. Pueden prepararse por las técnicas comúnmente conocidas para la fabricación de dichas soluciones líquidas, geles, emulsiones, microemulsión, suspensiones, o rocíos.

Además, la invención proporciona un kit farmacéutico que comprende la composición tal como se describió anteriormente y un envase que contiene la composición. Preferiblemente, el envase que contiene la composición tiene un medio de dispensación tal como un dispositivo de goteo adaptado para administrar tópicamente la composición al ojo de un paciente.

Ejemplo

Ejemplo 1

Las mediciones del isoterma de Langmuir-Blodgett se tomaron para F6H8 puro ($(\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_8\text{H})$), y para las mezclas de F6H8 con F10H10 ($(\text{F}(\text{CF}_2)_{10}(\text{CH}_2)_{10}\text{H})$) y con F10H12 ($(\text{F}(\text{CF}_2)_{10}(\text{CH}_2)_{12}\text{H})$).

Se preparó una solución de F6H8 en cloroformo (1 mg/ml). Se distribuyeron 59 μl de esta solución sobre un canal de Langmuir-Blodgett con agua purificada Milli-Q como la subfase a 25 °C. Después de permitir que el disolvente se evapore (15 minutos), la compresión se inició a una velocidad de barrera de 4 $\text{cm}^2/\text{minuto}$. Las condiciones similares se usaron para las mezclas de alcano semifluorado.

En resultado, el isoterma de F6H8 puro ($(\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_8\text{H})$) demostró que tiene poca capacidad para formar una monocapa estable. El isoterma muestra predominantemente unas características de un líquido expandido (LE, por sus siglas en inglés), tras la compresión adicional parece haber solamente una fase líquida condensada (LC, por sus siglas en inglés)

muy brevemente dispuesta. Los isotermas de las mezclas F6H8/F10H10 y F6H8/F10H12 en cambio muestran una transición significativamente perceptible de una fase LE a la fase LC más dispuesta, y el colapso de la monocapa ocurre solamente para valores de mayor presión (figura 1).

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que comprende:

-un primer alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, en donde n es un número entero que oscila de 3 a 8 y m es un número entero que oscila de 3 a 10, y en donde el primer alcano semifluorado se selecciona de un grupo que consiste en $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, y $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$; y

-un segundo alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, en donde n es un número entero que oscila de 6 a 20 y m es un número entero que oscila de 10 a 20, en donde el segundo alcano semifluorado se selecciona de un grupo que consiste en $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{10}H$ y $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$.

2. La composición según la reivindicación 1, que consiste en dicho primer alcano semifluorado, dicho segundo alcano semifluorado, y opcionalmente uno o más excipientes adicionales.

3. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la relación de peso del primer alcano semifluorado al segundo alcano semifluorado es de al menos aproximadamente 3:1.

4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más excipientes seleccionados de lípidos, aceites, ácidos grasos omega 3, ácidos grasos omega 6 y vitaminas lipofílicas o cualquier derivado o mezclas de los mismos.

5. La composición de cualquier reivindicación anterior, que comprende además un alcano semifluorado de la fórmula general $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ y/o de la fórmula general $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$, en donde n, m y o son independientemente seleccionados del intervalo de 3 a 20.

6. La composición de las reivindicaciones 1 a 5, que está en forma de solución líquida, gel, emulsión, microemulsión, suspensión o espray.

7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso como medicina.

8. La composición para el uso como una medicina según la reivindicación 7, en donde la medicina se administra tópicamente a un ojo o a un tejido oftálmico.

9. La composición para el uso como una medicina según la reivindicación 7 o 8 en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca (ojo seco) o un síntoma o una afección asociada con la misma.

10. La composición para uso como medicina según la reivindicación 7 o 8 en el tratamiento de la disfunción de la glándula meibomiana, o un síntoma o una afección asociada con la misma.

11. La composición para el uso según la reivindicación 7 o 8 en el tratamiento y el cuidado paliativos de un ojo o de un tejido oftálmico.

12. El uso de una composición según las reivindicaciones 1 a 6 como solución de limpieza para el ojo o el tejido oftálmico.

13. Un kit que comprende una composición de las reivindicaciones 1 a 6 y un envase para contener la composición, en donde el envase tiene medios de dispensación adaptados para la administración tópica de la composición a un ojo o a un tejido oftálmico.

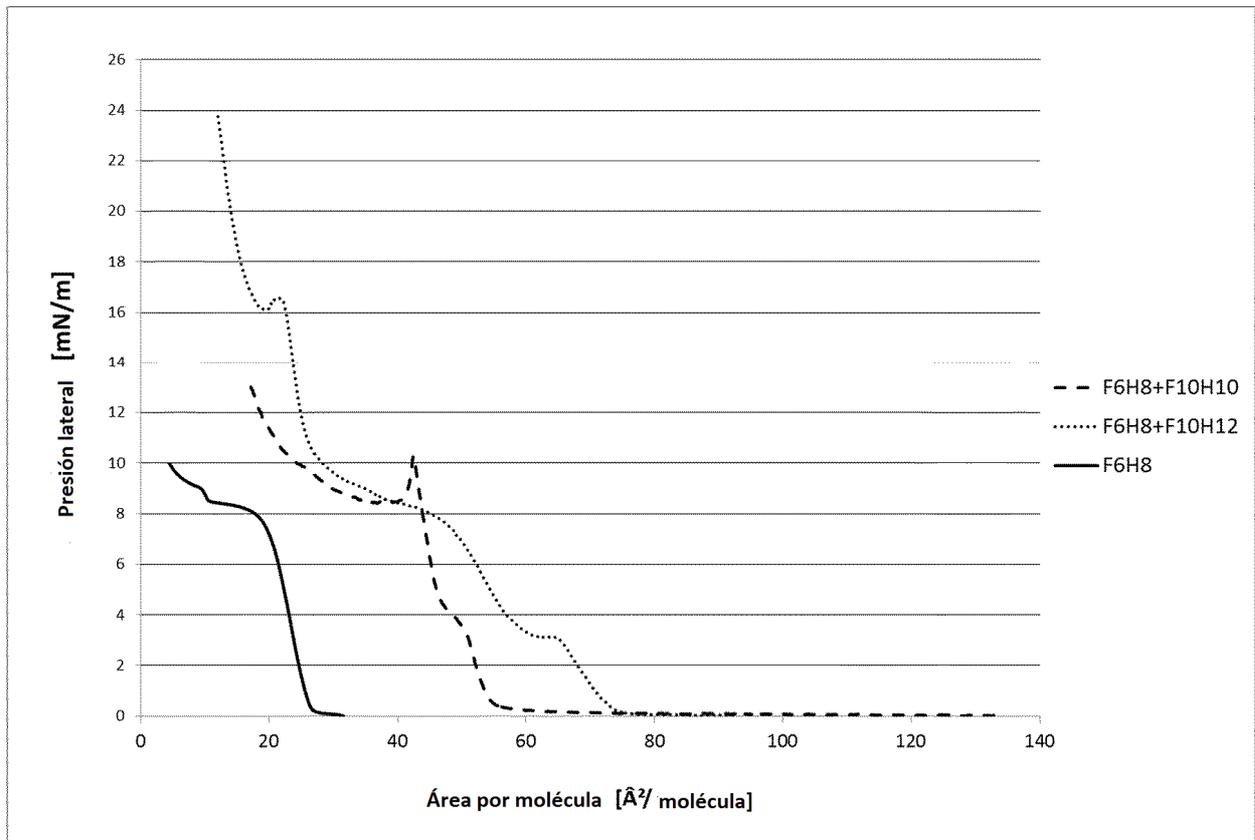


Fig. 1