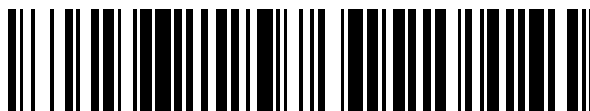


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 650**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/717 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2012** **PCT/US2012/068603**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013** **WO13086438**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2012** **E 12808606 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020** **EP 2787968**

54 Título: **Administración de lípido eficiente a película lagrimal humana usando un sistema de emulsión sensible a sal**

30 Prioridad:

07.12.2011 US 201161568089 P
17.04.2012 US 201261625401 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SIMMONS, PETER A. y
VEHIGE, JOSEPH G.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones:

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

ES 2 797 650 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

Administración de lípido eficiente a película lagrimal humana usando un sistema de emulsión sensible a sal

5 Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes provisionales estadounidenses con n.^{os} de serie 61/568.089, presentada el 7 de diciembre de 2011, y 61/625.401, presentada el 17 de abril de 2012.

10 Antecedentes de la invención

La presente solicitud se refiere a composiciones y a métodos para complementar y potenciar la película lagrimal nativa del ojo, por ejemplo, la fase lipídica nativa de la película lagrimal. Las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento proporcionan, entre otras cosas, alivio de tensión hiperosmótica y otros estados asociados con el síndrome de ojo seco.

La administración de agentes terapéuticos, por ejemplo, lípidos terapéuticos, para complementar y potenciar la película lagrimal nativa es una estrategia reconocida en el tratamiento de síntomas del síndrome de ojo seco. Sin desear limitarse a una teoría, se cree que esta estrategia es especialmente ventajosa en condiciones de baja humedad o cuando otros factores aumentan la evaporación de película lagrimal. En el síndrome de ojo seco, la pérdida de agua en la película lagrimal puede conducir a un aumento del contenido en sal en la superficie ocular, lo que a su vez puede conducir a tensión hiperosmótica en las células de la superficie ocular. Se cree además que la fase lipídica nativa de la película lagrimal funciona, entre otras cosas, para reducir la evaporación a partir de la fase acuosa de película lagrimal subyacente. Por consiguiente, en casos en los que se reduce la fase lipídica nativa, por ejemplo, en trastornos o estados descritos en el presente documento o conocidos en la técnica, se cree que la complementación o potenciación de la fase lipídica de la película lagrimal resulta beneficiosa.

La fase lipídica de la película lagrimal nativa es bastante delgada (es decir, 0,1-0,2 micrómetros). Además, el volumen total de lípido en la película lagrimal es tan sólo una pequeña fracción del volumen de película lagrimal total. Por tanto, métodos anteriores de complementación y potenciación de la estructura y función de la fase lipídica de la película lagrimal mediante aplicación tópica de una composición farmacéutica que contiene lípido requieren administrar simplemente un pequeño volumen terapéuticamente eficaz de lípido. Sin embargo, en tales métodos, lípido en exceso proporcionado durante la instilación puede desplazar y alterar el componente acuoso de la película lagrimal. Dado que se necesita que el lípido administrado mediante tales métodos llegue a establecerse como parte de la fase lipídica nativa, en la superficie de contacto con el aire sobre la lágrima acuosa, los métodos que reducen la fase acuosa de la película lagrimal pueden proporcionar una eficacia reducida. Además, cualquier método de administración de colirio tópico de complementación y potenciación de la fase lipídica de la película lagrimal requiere una administración rápida durante el breve tiempo de contacto del colirio tópico con la superficie ocular.

Por tanto, métodos anteriores de complementación y potenciación de la fase lipídica de la película lagrimal se han abordado mediante una variedad de enfoques, incluyendo usar una cantidad sustancial de lípido (por ejemplo, el 1-5%) y/o construir un sistema de emulsión que se separa fácilmente. Tales composiciones se divulgan en el documento WO2010/141648. Sin embargo, tales métodos presentan múltiples desventajas, incluyendo la necesidad de agitar la composición antes de la instilación, transparencia reducida de la composición tras la instilación, variabilidad del volumen total de lípido administrado al ojo y problemas con la tolerabilidad con respecto a colirios acuosos.

La presente invención proporciona, entre otras cosas, composiciones dirigidas a unos medios alternativos de liberación de lípido mediante el uso de un sistema de emulsión sensible a sal en una composición farmacéutica oftálmica que está en gran medida libre de sal. Específicamente, las presentes composiciones emplean un tensioactivo y un polímero modulador de la viscosidad sensible a sal para contener un lípido terapéutico (en este caso: aceite de ricino) en una emulsión submicrométrica estable. Cuando se instila en el ojo, la composición se mezcla con la película lagrimal nativa, cuyo contenido en sal natural es suficiente para provocar una rápida disminución de la viscosidad debido a cambios en el polímero modulador de la viscosidad sensible a sal. Tras la pérdida de viscosidad, se libera lípido terapéutico de la emulsión submicrométrica en el ojo, proporcionando de ese modo complementación y potenciación de la fase lipídica nativa de la película lagrimal.

Breve resumen de la invención

En la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal que se define en las reivindicaciones y que incluye una emulsión submicrométrica, un lubricante polimérico y un polímero modulador de la viscosidad sensible a sal, en la que la emulsión submicrométrica incluye un tensioactivo y un lípido terapéutico.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal que incluye: aceite de ricino a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p); polisorbato 80 a una concentración de aproximadamente el 0,5% (p/p); polímero reticulado de acrilato/acrilato C₁₀-C₃₀ a una concentración de

aproximadamente el 0,1% (p/p), en la que dicho polímero reticulado de acrilato/acrilato C₁₀-C₃₀ tiene una viscosidad de emulsión convencional de entre 1.700 y 4.500 cPs; carboximetilcelulosa de sodio a una concentración de aproximadamente el 0,5% (p/p); glicerina a una concentración de aproximadamente el 1,0% (p/p); un conservante de complejo de oxícloro estabilizado a una concentración de aproximadamente el 0,01% (p/p); ácido bórico a una concentración de aproximadamente el 0,6% (p/p); eritritol a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p); levocarnitina a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p); NaOH; y agua.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. La figura 1A representa la dependencia de la viscosidad (cPs) con respecto a la concentración de sal para una composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal divulgada en el presente documento. Véase el ejemplo 1. La figura 1B representa un histograma de cambio en porcentaje de la viscosidad tras la dilución con agua y sal para la muestra y el control descritos en el ejemplo 1. Leyenda (de izquierda a derecha): sin diluir (blanco); diluido 20:1 con agua (rayas horizontales); diluido 20:1 con NaCl al 9% (rayas diagonales).

Figura 2. Las figuras 2A-2B representan exploraciones de detector óptico integrado en tiempo real superpuestas en una centrifuga de tiempo controlado de muestra sin diluir (figura 2A) y control (figura 2B), tal como se describe en el ejemplo 2. Leyenda: eje de las X: posición (mm) a lo largo de la cámara de la centrifuga; eje de las Y: transmisiones de luz (% de T).

Figura 3. Las figuras 3A-3B representan exploraciones de detector óptico integrado en tiempo real superpuestas en una centrifuga de tiempo controlado de muestra (figura 3A) y control (figura 3B) diluidos 1:20 con agua, tal como se describe en el ejemplo 2. Leyenda: como en las figuras 2A-2B.

Figura 4. Las figuras 4A-4B representan exploraciones de detector óptico integrado en tiempo real superpuestas en una centrifuga de tiempo controlado de muestra (figura 4A) y control (figura 4B) diluidos 1:20 con disolución de NaCl al 9%, tal como se describe en el ejemplo 2. Leyenda: como en las figuras 2A-2B.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

A menos que se indique lo contrario, el término "lágrima", tal como se usa en el presente documento, se refiere en el sentido habitual a las lágrimas basales del ojo de mamíferos que funcionan para bañar y nutrir continuamente la córnea. Otros tipos de lágrima incluyen lágrimas reflejas resultantes, por ejemplo, de irritación del ojo por partículas foráneas o compuestos lacrimógenos, y lágrimas psíquicas resultantes, por ejemplo, de fuerte estrés emocional, angustia o dolor físico.

Los términos "película lagrimal", "película precorneal", y similares, se refieren en el sentido habitual al recubrimiento de múltiples fases del ojo normal que incluye una fase mucosa más interna, una fase acuosa central y una fase lipídica más externa. La fase mucosa más interna contiene proteínas, por ejemplo, mucina producida por las células caliciformes de la conjuntiva, y facilita la extensión uniforme de la fase acuosa central de recubrimiento, por ejemplo, proporcionando una fase hidrófila que recubre la córnea. La fase acuosa central se produce por las glándulas lagrimales e incluye agua, proteínas y sal, tal como se conoce en la técnica. La fase lipídica más externa contiene aceites producidos por las glándulas de Meibomio y recubre la fase acuosa central, proporcionando una barrera hidrófoba que envuelve las lágrimas e impide el flujo de salida, por ejemplo, a la mejilla. De manera importante, la fase lipídica más externa reduce la evaporación de la fase acuosa central.

Los términos "ojo seco", "síndrome de ojo seco", "queratitis seca", "xeroftalmia", "queratoconjuntivitis seca", y similares, se refieren en el sentido habitual a un estado o espectro de estados en el que el ojo no es capaz de mantener una capa lagrimal sana (es decir, película lagrimal) suficiente como para recubrir el ojo. El síndrome de ojo seco es más prevalente con la edad, ya que los sujetos producen normalmente menos lágrimas con la edad.

El término "aproximadamente" en el contexto de un valor numérico se refiere, en ausencia de una indicación expresa de lo contrario, a la cantidad nominal $\pm$ el 10% de la misma.

El término "bajo contenido en sal", tal como se usa en el presente documento en el contexto de una composición farmacéutica oftálmica, se refiere a un contenido en sal que es lo suficientemente bajo como para proporcionar una emulsión submicrométrica estabilizada dentro de la composición farmacéutica oftálmica. El contenido en sal puede medirse mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, medición de la fuerza iónica. Por consiguiente, el término "composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal" se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el ojo que tiene un contenido en sal lo suficientemente bajo que una emulsión submicrométrica que incluye un tensioactivo y un lípido terapéutico es estable en la misma.

El término "emulsión submicrométrica" se refiere a una emulsión que contiene componentes que tienen un alcance en la dimensión más larga de menos de aproximadamente 1 micrómetro. "Emulsión" se refiere en el sentido habitual a

una mezcla de dos o más componentes líquidos inmiscibles, estando un componente (por ejemplo, un lípido terapéutico descrito en el presente documento o una mezcla del mismo incluyendo tensioactivo) dispersado a través del otro componente (por ejemplo, el componente acuoso de una composición descrita en el presente documento).

El término "lubricante polimérico" se refiere a un agente polimérico capaz de recubrir la superficie ocular (es decir, demulcente) y proporcionar lubricación al ojo. Los lubricantes poliméricos a modo de ejemplo útiles en la composición y los métodos divulgados en el presente documento incluyen cualquiera de una variedad de derivados de celulosa, por ejemplo, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa y similares, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico) y similares, y mezclas de los mismos.

Los términos "polímero modulador de la viscosidad sensible a sal", "polímero sensible a sal", y similares, se refieren a agentes poliméricos útiles para mantener una emulsión submicrométrica estable en condiciones de bajo contenido en sal dentro de una composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal divulgada en el presente documento, y que a su vez desestabilizan, tras un aumento del contenido en sal, la emulsión submicrométrica. El término "desestabilizar" se refiere, en este contexto, a un cambio en la emulsión submicrométrica de tal manera que se libera lípido terapéutico de la emulsión submicrométrica. Por consiguiente, los términos "sensible a sal" y similares se refieren, en este contexto, a un cambio de una o más propiedades de un compuesto (por ejemplo, conformación, grado de hidratación, carga efectiva debido a exploración iónica, viscosidad, y similares) en respuesta a un cambio de la concentración de sal. Los polímeros moduladores de la viscosidad sensibles a sal a modo de ejemplo incluyen polímeros de ácido acrílico que están reticulados con poli(alquenal éteres) o divinilglicol. Un polímero modulador de la viscosidad sensible a sal preferido incluye copolímeros reticulados de ácido acrílico y acrilato de alquilo C₁₀-C₃₀, habitualmente denominados Pemulen™ TR-2 (Lubrizol Corporation, Wickliffe, OH).

El término "tensioactivo" se refiere en el sentido habitual a compuestos capaces de reducir la tensión superficial de un líquido, la tensión de superficie de contacto entre dos líquidos o la tensión superficial entre un líquido y un sólido.

El término "lípido terapéutico" se refiere a un agente anfífilo o hidrófobo farmacéuticamente aceptable que actúa para complementar y/o potenciar los aceites que se producen de manera natural producidos por las glándulas de Meibomio que forman la fase lipídica más externa de la película lagrimal. En algunas realizaciones, el lípido terapéutico es un agente hidrófobo. Sin desear limitarse a una teoría, se cree que síntomas del síndrome de ojo seco pueden resultar de una producción insuficiente de aceites que se producen de manera natural producidos por las glándulas de Meibomio. Por consiguiente, se cree además que la complementación y/o potenciación por un lípido terapéutico descrito en el presente documento resulta beneficiosa para el tratamiento de síndrome de ojo seco.

Los términos "transparente", "transparencia", y similares, en el contexto de composiciones farmacéuticas oftálmicas, se refieren a la absorbancia y/o dispersión de la luz (por ejemplo, opacidad, aspecto nacarado, y similares) que son suficientemente bajas de tal manera que la composición farmacéutica oftálmica parece sustancialmente libre de aspecto difuso, brumoso o turbio a simple vista. Una composición farmacéutica oftálmica transparente no incluye emulsiones que se separan visiblemente para dar una porción hidrófoba y una porción hidrófila.

Los términos "soluto compatible", "osmolitos", y similares, en el contexto de composiciones farmacéuticas oftálmicas, se refieren a sustancias que se captan al interior de la célula y actúan para contrarrestar la presión osmótica encontrada en el exterior de la célula. Sin desear limitarse a una teoría, se cree que solutos compatibles tienen propiedades osmoprotectoras que pueden proteger las células de superficie del ojo frente a la tensión osmótica. Se cree además que la incorporación de solutos compatibles aumenta la utilidad clínica de la composición divulgada en el presente documento para contemplar una gama más amplia de sujetos que padecen síndrome de ojo seco en comparación con sistemas de emulsión anteriores que seleccionan como objetivo la deficiencia de lípidos en sí misma o la disfunción de glándulas de Meibomio.

El término "agente de tonicidad", tal como se usa en el presente documento, se refiere en el sentido habitual a un compuesto que puede modular la presión osmótica efectiva dentro de una célula. Por ejemplo, para comodidad durante la administración o instilación, la tonicidad de formas de dosificación farmacéuticas puede ajustarse mediante un agente de tonicidad. Los agentes de tonicidad a modo de ejemplo incluyen dextrosa, glicerina, manitol, KCl y NaCl. Los agentes de tonicidad pueden proporcionar beneficio adicional, incluyendo, por ejemplo, funcionar como humectante o lubricante.

El término "éster de sorbitano", en el contexto de tensioactivos, se refiere en el sentido habitual a una clase de derivados de polietilenglicol (es decir, PEG) de sorbitano que están esterificados adicionalmente con ácidos grasos, tal como se conoce en la técnica.

El término "viscosidad de emulsión convencional", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la viscosidad determinada de manera experimental de una disolución al 0,2% de polímero modulador de la viscosidad sensible a sal, tal como se mide en un procedimiento normalizado según la recomendación del fabricante. Véase, por ejemplo, el procedimiento de prueba de Lubrizol SA-015, Ed: agosto de 2003, Lubrizol Advanced Materials, Inc., Cleveland, OH.

El término “tratamiento”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un enfoque (por ejemplo, un procedimiento o régimen) para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. “Tratar”, “paliar” o “mejorar” una enfermedad, un trastorno o estado significa que pueden reducirse el grado, las manifestaciones clínicas indeseables, o ambos, de una enfermedad, un trastorno o estado y/o se ralentiza la evolución temporal de la progresión (es decir, se prolonga en el tiempo), en comparación con la ausencia de tratamiento de la enfermedad, el trastorno o estado. Para fines de los métodos divulgados en el presente documento, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio o mejora de uno o más síntomas (por ejemplo, síntomas de síndrome de ojo seco), disminución del grado de trastorno, estabilización (es decir, ausencia de empeoramiento) del estado del trastorno, retraso o ralentización de la progresión del trastorno, mejora o paliación del trastorno, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable.

Los términos “cantidad eficaz”, “cantidad terapéuticamente eficaz”, y similares, en el contexto de las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento, se refieren en el sentido habitual a una cantidad que es suficiente para provocar un resultado deseado. Por consiguiente, una cantidad terapéuticamente eficaz empleada en un tratamiento es una cantidad suficiente para reducir el grado, la manifestación clínica indeseable, o ambos, de una enfermedad, un trastorno o estado.

II. Fundamento de diseño

Los polímeros moduladores de la viscosidad sensibles a sal contemplados en la práctica de las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento experimentan un cambio sensible a sal de las propiedades físicas (por ejemplo, cambio de viscosidad) tras un cambio de la concentración de sal en el medio de una emulsión submicrométrica que contiene los polímeros. Específicamente, tras un aumento de la concentración de sal, las emulsiones submicrométricas experimentan una disminución de la viscosidad. Sin desear limitarse a una teoría, se cree que tal disminución de la viscosidad está asociada con una desestabilización de la emulsión submicrométrica que conduce a la separación de la fase lipídica (por ejemplo, lípido terapéutico) de un tensioactivo asociado, lípido terapéutico que entonces pasa a estar disponible para ejercer un beneficio terapéutico en la complementación y potenciación de la fase lipídica externa de la película lagrimal.

Tradicionalmente, los tensioactivos iónicos o no iónicos estabilizan las emulsiones de aceite en agua mediante la formación de fases cristalinas líquidas lamelares en la superficie de contacto de la emulsión para proporcionar micelas, tal como se conoce en la técnica. Sin embargo, tal como se conoce adicionalmente en la técnica, tales métodos tradicionales de emulsificación requieren niveles relativamente altos (por ejemplo, el 3-7%) de tensioactivo. Sin desear limitarse a una teoría, se cree que los polímeros moduladores de la viscosidad sensibles a sal contemplados en el presente documento aumentan la estabilidad de emulsiones de aceite en agua en condiciones de bajo contenido en sal espesando y añadiendo estructura a la fase acuosa, dando como resultado un gel acuoso alrededor de cada gotita de aceite. Por tanto, la incorporación de polímeros moduladores de la viscosidad sensibles a sal reduce los requisitos de niveles relativamente altos de tensioactivo con el fin de lograr una emulsificación estable. Se cree además que las porciones hidrófobas de los polímeros moduladores de la viscosidad sensibles a sal se asocian con la gotita de aceite. Por tanto, cuando dos gotitas de aceite emulsionadas se aproximan entre sí, se genera una fuerza de repulsión física mediante la presencia de las fases de gel adsorbidas. Por consiguiente, las gotitas de aceite no se asocian entre sí y permanecen en una emulsión submicrométrica estable. Además, reduciendo el contenido en lípido terapéutico total de la composición, se cree que las composiciones divulgadas en el presente documento proporcionan una tolerabilidad mejorada en la clínica.

Tal como se conoce en la técnica, las lágrimas (es decir, lágrimas basales) tienen aproximadamente la misma osmolalidad que los fluidos internos del organismo, equivalente a NaCl a aproximadamente el 0,9% (es decir, aproximadamente 150 mM). Además, sin desear limitarse a una teoría, se cree que en el síndrome de ojo seco, la fase acuosa central de la película lagrimal puede experimentar evaporación conduciendo a un aumento de la concentración de sal local en el ojo. Por tanto, se ha encontrado que la aplicación de una composición divulgada en el presente documento al ojo puede dar como resultado la desestabilización de la emulsión submicrométrica de la composición debido al aumento de contenido en sal en el ojo, proporcionando de ese modo lípido terapéutico beneficioso en la superficie del ojo. Además, sin desear limitarse a una teoría, se cree que el mayor contenido en sal de la película lagrimal emergente y la superficie de la córnea subyacente encontrado en el síndrome de ojo seco puede dar como resultado una mayor administración de lípido terapéutico, debido a una desestabilización más eficaz de la emulsión submicrométrica y liberación de lípido terapéutico.

Además, se ha encontrado sorprendentemente que un beneficio adicional de las composiciones divulgadas en el presente documento es una ausencia de coalescencia del lípido terapéutico tras la instilación en el ojo, dando como resultado un aumento del tamaño de gotita de lípido. Por consiguiente, el lípido puede mezclarse más eficazmente en la película lagrimal nativa.

III. Composiciones

En la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal que incluye una emulsión submicrométrica, un lubricante polimérico y un polímero modulador de la viscosidad sensible a sal. La

emulsión submicrométrica incluye un tensioactivo y un lípido terapéutico. Las composiciones de la invención comprenden aceite de ricino como lípido terapéutico, éster de sorbitano como tensioactivo, un polímero reticulado de acrilato/acrilato C₁₀-C₃₀ como polímero modulador de la viscosidad sensible a sal y carboximetilcelulosa de sodio como lubricante polimérico; en la que dicho aceite de ricino está presente a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p).

En una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal es transparente. En una realización, la composición tiene aproximadamente la misma transparencia que el agua pura (por ejemplo, tras la inspección a simple vista). Por tanto, en algunas realizaciones, la composición dispersa niveles suficientemente bajos de luz visible como para que la composición parezca transparente a simple vista. En una realización, la composición es efectivamente transparente. El término "efectivamente transparente" se refiere a una pequeña cantidad de absorbancia y/o dispersión de luz que, no obstante, permite que la luz transite por la composición sin borrosidad y/o distorsión apreciables. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal transparente permite la transmisión de al menos aproximadamente el 20% de T de luz visible. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal transparente permite la transmisión de al menos aproximadamente el 25% de T de luz visible. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal transparente permite la transmisión de al menos aproximadamente el 30% de T de luz visible. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal transparente permite la transmisión de al menos aproximadamente el 35% de T de luz visible. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal transparente permite la transmisión de al menos aproximadamente el 40% de T de luz visible. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal transparente permite la transmisión de al menos aproximadamente el 45% de T de luz visible. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal transparente permite la transmisión de al menos aproximadamente el 50% de T de luz visible. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal transparente permite la transmisión de al menos el 55% de T de luz visible. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal transparente permite la transmisión de al menos el 60% de T de luz visible. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal transparente permite la transmisión de al menos el 65% de T de luz visible. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal transparente permite la transmisión de al menos el 70% de T de luz visible. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal transparente permite la transmisión de al menos el 75% de T de luz visible. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal transparente permite la transmisión de al menos el 80% de T de luz visible. En ausencia de indicación de lo contrario, "% de T" se refiere a la transmisión en porcentaje de luz usando una longitud de trayecto de 1 cm.

El lípido terapéutico es aceite de ricino presente a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p).

En una realización, la composición incluye una pluralidad de lípidos terapéuticos. Por ejemplo, en una realización, el lípido terapéutico es un primer lípido terapéutico, y la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal incluye además un segundo lípido terapéutico. En una realización, la composición incluye además un tercer lípido terapéutico. En una realización, la composición incluye además un cuarto lípido terapéutico. En una realización, la composición incluye además un quinto lípido terapéutico. Además de cada realización que contempla una pluralidad de lípidos terapéuticos, los lípidos terapéuticos primero, segundo, tercero, cuarto y quinto son cada uno diferentes y, si están presentes, son aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de maíz o aceite de girasol.

Además de cualquier realización que incluye una pluralidad de lípidos terapéuticos, en una realización, la pluralidad de lípidos terapéuticos están presentes a una concentración total de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 10% (p/p). Según la invención, la pluralidad de lípidos terapéuticos comprende al menos aceite de ricino a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p).

El tensioactivo dentro de la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal es un éster de sorbitano. Los tensioactivos a modo de ejemplo contemplados para su uso en las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento incluyen polisorbato 20 (es decir, principalmente monolaurato de polioxietilen[20]-sorbitano), polisorbato 40 (es decir, principalmente monopalmitato de polioxietilen[20]-sorbitano), polisorbato 60 (es decir, principalmente monoestearato de polioxietilen[20]-sorbitano) o polisorbato 80 (es decir, monooleato de polioxietilen[20]-sorbitano).

En una realización, el tensioactivo es polisorbato 80. En una realización, el polisorbato 80 está presente a una concentración de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 1,0% (p/p). En una realización, el polisorbato 80 está presente a una concentración de aproximadamente el 0,5% (p/p).

El polímero modulador de la viscosidad sensible a sal de la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal es un polímero reticulado de acrilato/acrilato C₁₀-C₃₀. En una realización, el polímero modulador de la viscosidad sensible a sal tiene una viscosidad de emulsión convencional de entre 1.700 y 4.500 cPs. Un polímero reticulado de acrilato/acrilato C₁₀-C₃₀ comercialmente disponible útil se conoce como Pemulen™ TR-2 (Lubrizol Corporation, Wickliffe, OH).

En una realización, el polímero modulador de la viscosidad sensible a sal de la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal está presente a una concentración de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 1,0% (p/p). En una realización, el polímero modulador de la viscosidad sensible a sal está presente a una concentración de aproximadamente el 0,1% (p/p).

Además de cualquier realización descrita anteriormente, en una realización de la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal, es un demulcente.

El lubricante polimérico es carboximetilcelulosa de sodio, preferiblemente carboximetilcelulosa de sodio (de baja viscosidad, 7LFPH). En una realización, la carboximetilcelulosa de sodio está presente a una concentración de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 1,0% (p/p). En una realización, la carboximetilcelulosa de sodio está presente a una concentración de aproximadamente el 0,5% (p/p).

Además de cualquier realización descrita anteriormente, en una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal incluye además uno o más solutos compatibles. Los solutos compatibles a modo de ejemplo incluyen polioles y aminoácidos zwitteriónicos. En una realización, el soluto compatible es un poliol. En una realización, el soluto compatible es un aminoácido zwitteriónico. En una realización, el soluto compatible incluye polioles y aminoácidos zwitteriónicos. En una realización, el soluto compatible incluye un poliol y un aminoácido zwitteriónico.

En una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal incluye eritritol o levocarnitina. En una realización, el eritritol está presente a una concentración de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 1,0% (p/p). En una realización, la levocarnitina está presente a una concentración de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 1,0% (p/p). En una realización, el eritritol está presente a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p). En una realización, la levocarnitina está presente a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p). En una realización, el eritritol está presente a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p) y la levocarnitina está presente a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p).

Además de cualquier realización descrita anteriormente, en una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal incluye además uno o más agentes de tonicidad. Se entiende que un agente de tonicidad, por ejemplo, glicerina, también puede funcionar como demulcente. Por tanto, en una realización, la tonicidad de la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal es un demulcente.

En una realización, los agentes de tonicidad de la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal son glicerina presente a una concentración de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 5,0% (p/p). En una realización, la glicerina está presente a una concentración de aproximadamente el 1,0% (p/p).

Además de cualquier realización descrita anteriormente, en una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal incluye además un conservante. Los conservantes a modo de ejemplo empleados en composiciones farmacéuticas oftálmicas tópicas incluyen amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio, policuaternio-1, y similares), productos de mercurio (por ejemplo, timerosal), alcoholes (por ejemplo, clorobutanol, alcohol bencílico, y similares), ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido sórbico y similares), fenoles (metil- o propil-parabenos), amidinas (por ejemplo, clorhexidina) y otros compuestos (por ejemplo, complejo de oxiclora estabilizado). Un complejo de oxiclora estabilizado a modo de ejemplo es Purite® (Purite Ltd, Oxon, R.U.).

En una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal incluye un complejo de oxiclora estabilizado. En una realización, el complejo de oxiclora estabilizado está presente a una concentración de entre aproximadamente el 0,001% (p/p) y aproximadamente el 0,1% (p/p). En una realización, el complejo de oxiclora estabilizado está presente a una concentración de aproximadamente el 0,01% (p/p).

Además de cualquier realización descrita anteriormente, en una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal incluye además un tampón. Los tampones a modo de ejemplo útiles en las composiciones divulgadas en el presente documento incluyen ácidos inorgánicos (por ejemplo, borato, fosfato, y similares), ácidos orgánicos (por ejemplo, ácidos alquil-carboxílicos inferiores) y aminas incluyendo aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, tal como se conoce en la técnica. El término "ácido alquil-carboxílico inferior" se refiere a alquilo C₁-C₆ que tiene al menos un sustituyente -COOH.

En una realización de la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal, el tampón es ácido bórico presente a una concentración de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 1,0% (p/p). En una realización, el ácido bórico está presente a una concentración de aproximadamente el 0,6% (p/p).

Además de cualquier realización descrita anteriormente, en una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal incluye además un agente de ajuste del pH. Los agentes de ajuste del pH a modo de ejemplo incluyen ácidos fuertes (por ejemplo, HCl) y bases fuertes (por ejemplo, NaOH). En una realización, el agente de ajuste del pH es NaOH. En una realización, el pH de la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal está en

el intervalo de aproximadamente pH 7 a pH 8. En una realización, el pH de la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal es de aproximadamente pH 7,3.

Se divulga, pero no forma parte de la invención, una composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal que incluye aceite de ricino a una concentración de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 10% (p/p); polisorbato 80 a una concentración de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 1,0% (p/p); polímero reticulado de acrilato/acrilato C₁₀-C₃₀ a una concentración de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 1,0% (p/p), en la que dicho polímero reticulado de acrilato/acrilato C₁₀-C₃₀ tiene una viscosidad de emulsión convencional de entre 1.700 y 4.500 cPs; carboximetilcelulosa de sodio a una concentración de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 1,0% (p/p); glicerina a una concentración de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 5,0% (p/p); un conservante de complejo de oxiclora estabilizado a una concentración de entre aproximadamente el 0,001% (p/p) y aproximadamente el 0,1% (p/p); ácido bórico a una concentración de aproximadamente el 0,6% (p/p); eritritol a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p); levocarnitina a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p); NaOH; y agua. Véase la tabla 1. Con referencia a las tablas 1 y 2, el término "c.s." se refiere en el sentido habitual a una cantidad suficiente para proporcionar el pH o la cantidad nominal.

Tabla 1. Intervalo de componentes de composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal. Sólo las composiciones que comprenden aceite de ricino a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p) forman parte de la invención.

Componente	Intervalo de cantidades aproximadas	Unidades	Función
Polisorbato 80	Del 0,01 al 1,0	% (p/p)	Tensioactivo
Carboximetilcelulosa de sodio	Del 0,01 al 1,0	% (p/p)	Lubricante polimérico
Glicerina	Del 0,01 al 5,0	% (p/p)	Agente de tonicidad
Complejo de oxiclora estabilizado	Del 0,001 al 0,1	% (p/p)	Conservante
Ácido bórico	El 0,6	% (p/p)	Tampón
Polímero reticulado de acrilato/acrilato C ₁₀ -C ₃₀ (Pemulen™ TR-2)	Del 0,01 al 1,0	% (p/p)	Polímero modulador de la viscosidad sensible a sal
Aceite de ricino	Del 0,01 al 10	% (p/p)	Lípido terapéutico
Eritritol	El 0,25	% (p/p)	Soluto compatible
Levocarnitina	El 0,25	% (p/p)	Soluto compatible
NaOH	c.s. hasta pH 7,3	pH	Ajuste hasta CS
Agua para inyección	c.s. hasta el 100%	% (p/p)	Ajuste hasta CS

En una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal tiene una formulación tal como se expone en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal a modo de ejemplo.

Componente	Intervalo de cantidades aproximadas	Unidades	Función
Polisorbato 80	El 0,5	% (p/p)	Tensioactivo
Carboximetilcelulosa de sodio	El 0,5	% (p/p)	Lubricante polimérico
Glicerina	El 1,0	% (p/p)	Agente de tonicidad
Complejo de oxiclora estabilizado	El 0,01	% (p/p)	Conservante
Ácido bórico	El 0,6	% (p/p)	Tampón
Polímero reticulado de acrilato/acrilato C ₁₀ -C ₃₀ (Pemulen™ TR-2)	El 0,1	% (p/p)	Polímero modulador de la viscosidad sensible a sal
Aceite de ricino	El 0,25	% (p/p)	Lípido terapéutico
Eritritol	El 0,25	% (p/p)	Soluto compatible
Levocarnitina	El 0,25	% (p/p)	Soluto compatible
NaOH	c.s. hasta pH 7,3	pH	Ajuste hasta CS
Agua para inyección	c.s. hasta el 100%	% (p/p)	Ajuste hasta CS

IV. Métodos de uso

(Los métodos de tratamiento no forman parte de la invención. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a las composiciones de la presente invención para su uso en tales tratamientos).

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar el síndrome de ojo seco. El método incluye administrar a un sujeto que necesita tratamiento de síndrome de ojo seco una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal tal como se divulga en el presente documento, tratando de ese modo el síndrome de ojo seco en el sujeto. En una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en

sal incluye una emulsión submicrométrica, un lubricante polimérico y un polímero modulador de la viscosidad sensible a sal, tal como se divulga en el presente documento, en la que la emulsión submicrométrica incluye un tensioactivo y un lípido terapéutico.

- 5 El lípido terapéutico dentro de la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal es aceite de ricino a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p).

En una realización, el tensioactivo es polisorbato 80 a una concentración de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 1,0% (p/p).

- 10 En una realización, el polímero modulador de la viscosidad sensible a sal incluye polímero reticulado de acrilato/acrilato C₁₀-C₃₀ presente a una concentración de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 1,0% (p/p). En una realización, el polímero modulador de la viscosidad sensible a sal tiene una viscosidad de emulsión convencional de entre 1.700 y 4.500 cPs.

- 15 En una realización, el lubricante polimérico es carboximetilcelulosa de sodio presente a una concentración de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 1,0% (p/p).

- 20 En una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal incluye además un soluto compatible. En una realización, el soluto compatible es eritritol a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p) y levocarnitina a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p).

- 25 En una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal incluye además un agente de tonicidad. En una realización, el agente de tonicidad es glicerina a una concentración de entre aproximadamente el 0,01% (p/p) y aproximadamente el 5,0% (p/p).

- 30 En una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal incluye además un conservante. En una realización, el conservante es un compuesto de oxícloro estabilizado presente a una concentración de entre aproximadamente el 0,001% (p/p) y aproximadamente el 0,1% (p/p).

- En una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal incluye además un tampón. En una realización, el tampón es ácido bórico presente a una concentración de aproximadamente el 0,6% (p/p).

- 35 En una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal incluye además un agente de ajuste del pH. En una realización, el agente de ajuste del pH es NaOH.

En una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal tiene un pH de aproximadamente 7,3.

- 40 En una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal incluye los componentes tal como se exponen en la tabla 1. En una realización, la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal incluye los componentes tal como se exponen en la tabla 2.

V. Ejemplos

- 45 *Ejemplo 1. Efecto de dilución sobre la viscosidad con y sin sal*

- Introducción. Se formuló una composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal para administrar lípido terapéutico y polímeros lubricantes al líquido lagrimal precorneal. Se usó un polímero modulador de la viscosidad sensible a sal, tal como se divulga en el presente documento, para estabilizar el lípido en disolución pero permitir la administración de lípido eficiente en el ojo cuando se mezcla con sales en la película lagrimal tras la instilación. Se modelizó la administración de lípido terapéutico a la fase lipídica de la película lagrimal diluyendo la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal con una solución salina y midiendo el cambio asociado de la viscosidad y distribución de lípido. Como control, se compararon los resultados con un colirio de emulsión comercializado que carece de polímero modulador de la viscosidad sensible a sal. El término "muestra" en esta sección se refiere a una composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal tal como se expuso en la tabla 2 anterior. El término "control" se refiere a un colirio de emulsión comercializado que carece de polímero modulador de la viscosidad sensible a sal.

- 60 Métodos. Las mediciones de cambio de la viscosidad emplearon un viscosímetro Brookfield (25°C, husillo 18, 30 rpm) (Brookfield Engineering laboratories, Middleboro, MA), antes y después de la dilución de muestra 1:1 con agua o solución salina de NaCl que oscilaba desde 30 hasta 600 mOsm.

Se repitieron las mediciones de viscosidad con NaCl concentrado para confirmar los resultados iniciales.

- 65 Resultados. Tal como se representa en la figura 1A, la viscosidad de la muestra sometida a prueba disminuyó de

manera monótona en función de la concentración de sal. Cuando se diluyó 1:1 con agua, la viscosidad de la muestra se redujo en aproximadamente el 51%. Cuando se diluyó 1:1 con NaCl de 30 a 600 mOsm, la pérdida de viscosidad fue del 62,7% al 78,0%.

- 5 En cambio, la composición de control presentó una reducción equivalente de la viscosidad tras la dilución o bien con agua o bien con solución salina.

10 Tal como se muestra en la figura 1B, la dilución de la muestra de composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal a 20:1 con agua o NaCl al 9% proporcionó una reducción de cambio en porcentaje de la viscosidad de aproximadamente el 9% o aproximadamente el 49%, respectivamente. En cambio, la dilución de la composición de colirio de control dio como resultado una reducción de cambio en porcentaje de la viscosidad de aproximadamente el 8% y el 1%, respectivamente, para dilución 20:1 con agua y NaCl al 9%.

15 Resumen. La reducción de viscosidad tras aumentar la concentración de sal en una composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal de muestra fue mayor que la observada para el colirio de control que carece de polímero modulador de la viscosidad sensible a sal. La mayor diferencia de viscosidad para la muestra se observó entre la dilución con agua y la dilución con NaCl 37 mOsm. En cambio, se observó que la viscosidad del control sólo se correlacionaba con la dilución y no con la concentración de sal.

20 *Ejemplo 2. Efecto de la estabilidad de agua y concentración de sal*

Introducción. Se investigaron adicionalmente la estabilidad y uniformidad de las emulsiones descritas en el ejemplo 1 en condiciones sin diluir y diluidas.

25 Métodos. La evaluación de la estabilidad y uniformidad de composiciones de muestra empleó una centrifuga de tiempo controlado con detector óptico integrado (Lumisizer®, L.U.M. GmbH, Berlín, Alemania). No se diluyeron las muestras o se diluyeron 1:20 con agua o NaCl concentrado (al 9%), dando como resultado una concentración final de NaCl del 0,45% simulando la concentración salina de una gota de composición farmacéutica oftálmica sobre la película lagrimal. Se usó NaCl concentrado para minimizar el efecto de dilución sobre la transmitancia de luz. Se captaron exploraciones de manera repetitiva durante 2 min a 4000 rpm.

35 Resultados. Tal como se muestra en la figura 2A, una muestra sin diluir de la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal es estable a lo largo del tiempo. La transmisión de luz (% de T) para la muestra es de aproximadamente el 55%. En cambio, tal como se muestra en la figura 2B, el colirio de control sin diluir que carece de polímero modulador de la viscosidad sensible a sal es ligeramente inestable, tal como se indica mediante el cambio a lo largo del tiempo en el extremo distal del detector óptico integrado de la centrifuga de tiempo controlado. Además, la transmisión de luz en el control es significativamente inferior, teniendo un valor de aproximadamente el 12% (% de T) antes de los cambios lo cual acompaña a la desestabilización del control. Sin desear limitarse a una teoría, se cree que los cambios en el % de T se correlacionan con la liberación de lípido que migra hasta la parte superior (es decir, el extremo distal) de la cámara de la centrifuga, de manera compatible con la flotación de lípido hasta la superficie de contacto con el aire de la fase acuosa de la película lagrimal.

40 Tal como se muestra en las figuras 3A-3B, tras la dilución 1:20 con agua, tanto la muestra como el control muestran un aumento del % de T debido a dilución. La estabilidad en ambos experimentos es similar a la observada en el estado sin diluir.

45 Tal como se muestra en la figura 4A, tras la dilución 1:20 con NaCl al 9%, la muestra se desestabiliza significativamente con una rápida liberación de aceite y disminución transitoria del % de T. En cambio, tal como se muestra en la figura 4B, la estabilidad del control es similar a la observada con la dilución con agua.

50 Resumen. La muestra de composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal fue estable y uniforme en el estado sin diluir, tal como se produce en almacenamiento antes del uso. Esto demuestra el beneficio sorprendente de estabilidad y uniformidad excelentes en almacenamiento, al tiempo que no se requiere ninguna agitación de la composición antes de la instilación. En cambio, el colirio de control que carece de polímero modulador de la viscosidad sensible a sal es ligeramente inestable en almacenamiento. Cuando se mezcla con sal, la viscosidad de la muestra disminuyó significativamente. En cambio, el control no demostró una dependencia de la estabilidad con respecto a la concentración de sal. Sin desear limitarse a una teoría, se cree que la reducción de la viscosidad en la muestra desestabiliza la estructura de la emulsión, dando como resultado liberación de lípido. Por consiguiente, el uso de un polímero modulador de la viscosidad sensible a sal dentro de la muestra aumenta la administración de lípidos en la diana ocular.

55 *Ejemplo 3 - Tamaño de partícula de gotita de lípido tras la dilución con sal*

60 Introducción. El tamaño de partícula de lípido en disolución puede determinarse mediante una variedad de técnicas conocidas en la técnica, incluyendo, por ejemplo, difracción por láser, análisis de imágenes dinámicas, análisis de imágenes estáticas y dispersión de luz dinámica. Se determinó el cambio del tamaño de gotita de lípido dentro de

formulaciones divulgadas en el presente documento tras la instilación en el ojo en sistemas de modelo mediante dilución con solución salina.

5 Métodos. Se determinó el tamaño de partícula promedio (tamaño de gotita de lípido) usando un sistema de análisis de tamaño de partícula Horiba (Horiba, Ltd., Fukuoka, Japón). La composición de muestra y las disoluciones de sal fueron tal como se describió en los ejemplos 1-2.

10 Resultados. Tras la dilución con solución salina, el tamaño de partícula promedio (es decir, tamaño de gotita de lípido) no cambió (datos no mostrados).

Resumen. El tamaño de gotita de lípido de formulaciones sometidas a prueba no cambia tras un aumento de la concentración de sal. Por consiguiente, las gotitas de lípido siguen siendo lo suficientemente pequeñas como para proporcionar una incorporación eficaz de lípido en la película lagrimal.

15 *Ejemplo 4 - Estudios clínicos*

20 Introducción. El tiempo de rotura de lágrima (TBUT) se reconoce como un procedimiento útil en el diagnóstico del síndrome de ojo seco y estados relacionados. Tal como se conoce en la técnica, las composiciones y los métodos que aumentan el TBUT pueden ser beneficiosos en el tratamiento. Por tanto, se llevaron a cabo estudios clínicos que midieron el TBUT para una composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal divulgada en el presente documento. Además, los estudios clínicos incluyeron evaluaciones de tolerabilidad y comodidad, tal como se conoce en la técnica.

25 Métodos. Se empleó el procedimiento de tiempo de rotura de lágrima con fluoresceína, tal como se conoce en la técnica.

Resultados. Se observó que la composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal expuesta en la tabla 2 anterior prolongaba el TBUT. Además, la composición demuestra comodidad y tolerabilidad clínica.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal que comprende una emulsión submicrométrica, un lubricante polimérico y un polímero modulador de la viscosidad sensible a sal, en la que dicha emulsión submicrométrica comprende un tensioactivo y un lípido terapéutico; en la que dicho lípido terapéutico es aceite de ricino; en la que dicho tensioactivo es un éster de sorbitano; en la que dicho polímero modulador de la viscosidad sensible a sal es un polímero reticulado de acrilato/acrilato C₁₀-C₃₀; en la que dicho lubricante polimérico es carboximetilcelulosa de sodio; y en la que dicho aceite de ricino está presente a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p),
en la que aproximadamente se refiere a la cantidad nominal $\pm$ el 10% de la misma,
en la que bajo contenido en sal se refiere a un contenido en sal que es lo suficientemente bajo como para proporcionar una emulsión submicrométrica estabilizada dentro de la composición farmacéutica oftálmica.
2. Composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal según la reivindicación 1, en la que dicho éster de sorbitano es polisorbato 80 presente a una concentración de aproximadamente el 0,5% (p/p).
3. Composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que dicho polímero reticulado de acrilato/acrilato C₁₀-C₃₀ tiene una viscosidad de emulsión convencional determinada según el procedimiento de prueba de Lubrizol SA-015 de entre 1.700 y 4.500 mPa*s (cPs), presente a una concentración de aproximadamente el 0,1% (p/p).
4. Composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha carboximetilcelulosa de sodio está presente a una concentración de aproximadamente el 0,5% (p/p).
5. Composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además un soluto compatible, en la que el soluto compatible es eritritol o levocarnitina.
6. Composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal según la reivindicación 5, que comprende eritritol a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p); o levocarnitina a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p).
7. Composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un conservante.
8. Composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal según la reivindicación 7, en la que dicho conservante es un complejo de oxiclоро estabilizado presente a una concentración de aproximadamente el 0,01% (p/p).
9. Composición farmacéutica oftálmica de bajo contenido en sal según la reivindicación 1, que comprende:
aceite de ricino a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p);
polisorbato 80 a una concentración de aproximadamente el 0,5% (p/p);
polímero reticulado de acrilato/acrilato C₁₀-C₃₀ a una concentración de aproximadamente el 0,1% (p/p), en la que dicho polímero reticulado de acrilato/acrilato C₁₀-C₃₀ tiene una viscosidad de emulsión convencional determinada según el procedimiento de prueba de Lubrizol SA-015 de entre 1.700 y 4.500 mPa*s (cPs);
carboximetilcelulosa de sodio a una concentración de aproximadamente el 0,5% (p/p);
glicerina a una concentración de aproximadamente el 1,0% (p/p);
un conservante de complejo de oxiclоро estabilizado a una concentración de aproximadamente el 0,01% (p/p);
ácido bórico a una concentración de aproximadamente el 0,6% (p/p);
eritritol a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p);
levocarnitina a una concentración de aproximadamente el 0,25% (p/p);
NaOH; y agua.

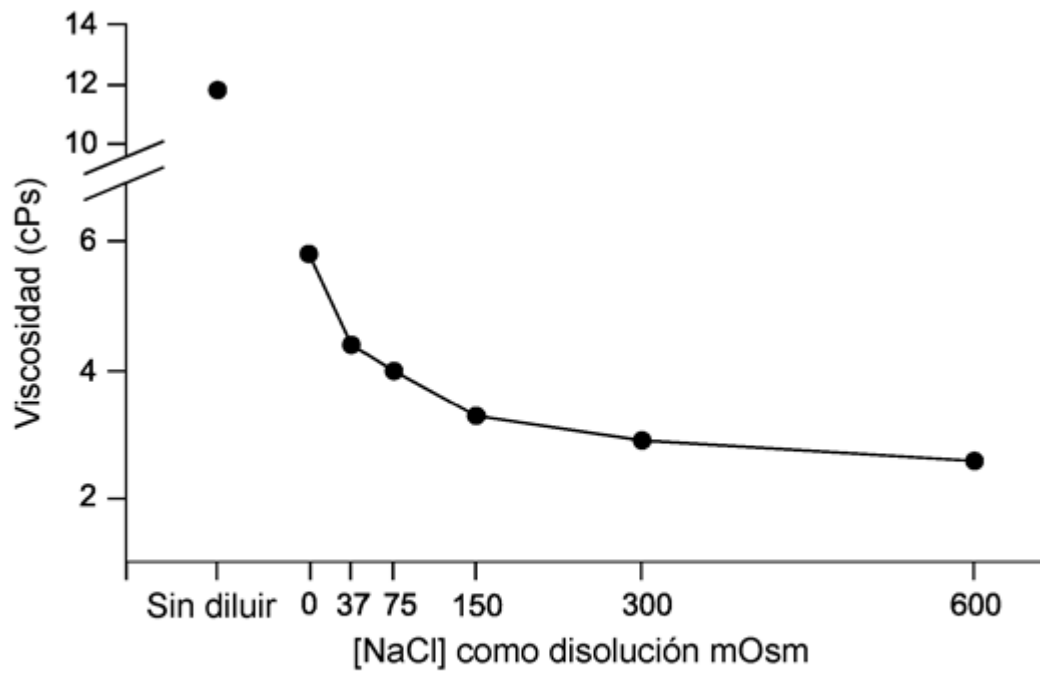


FIG. 1A

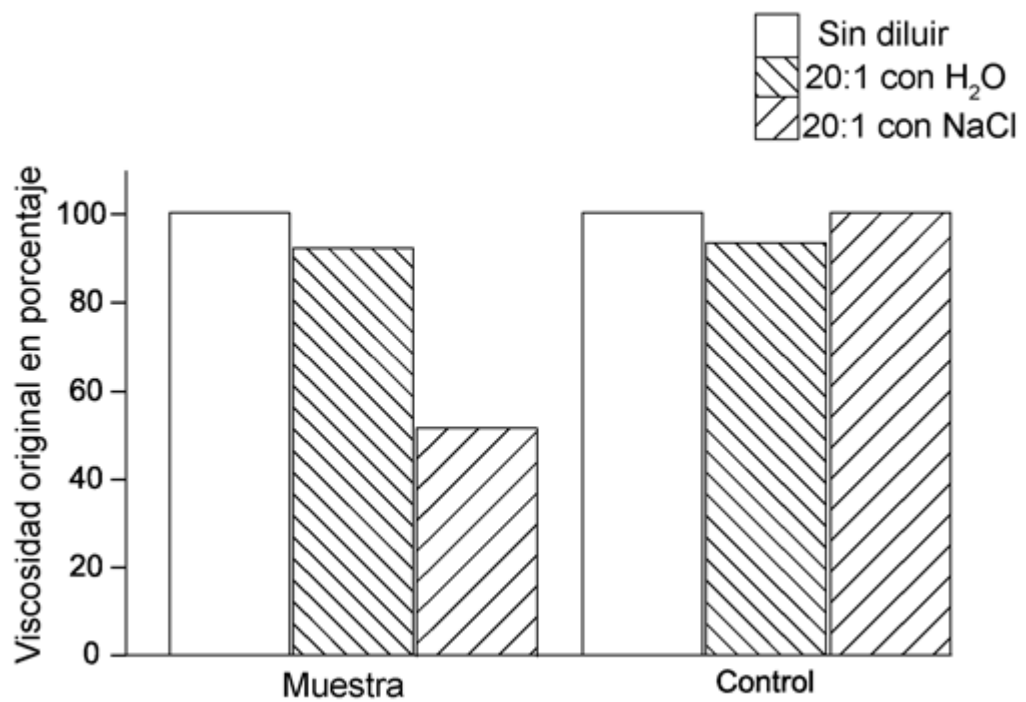


FIG. 1B

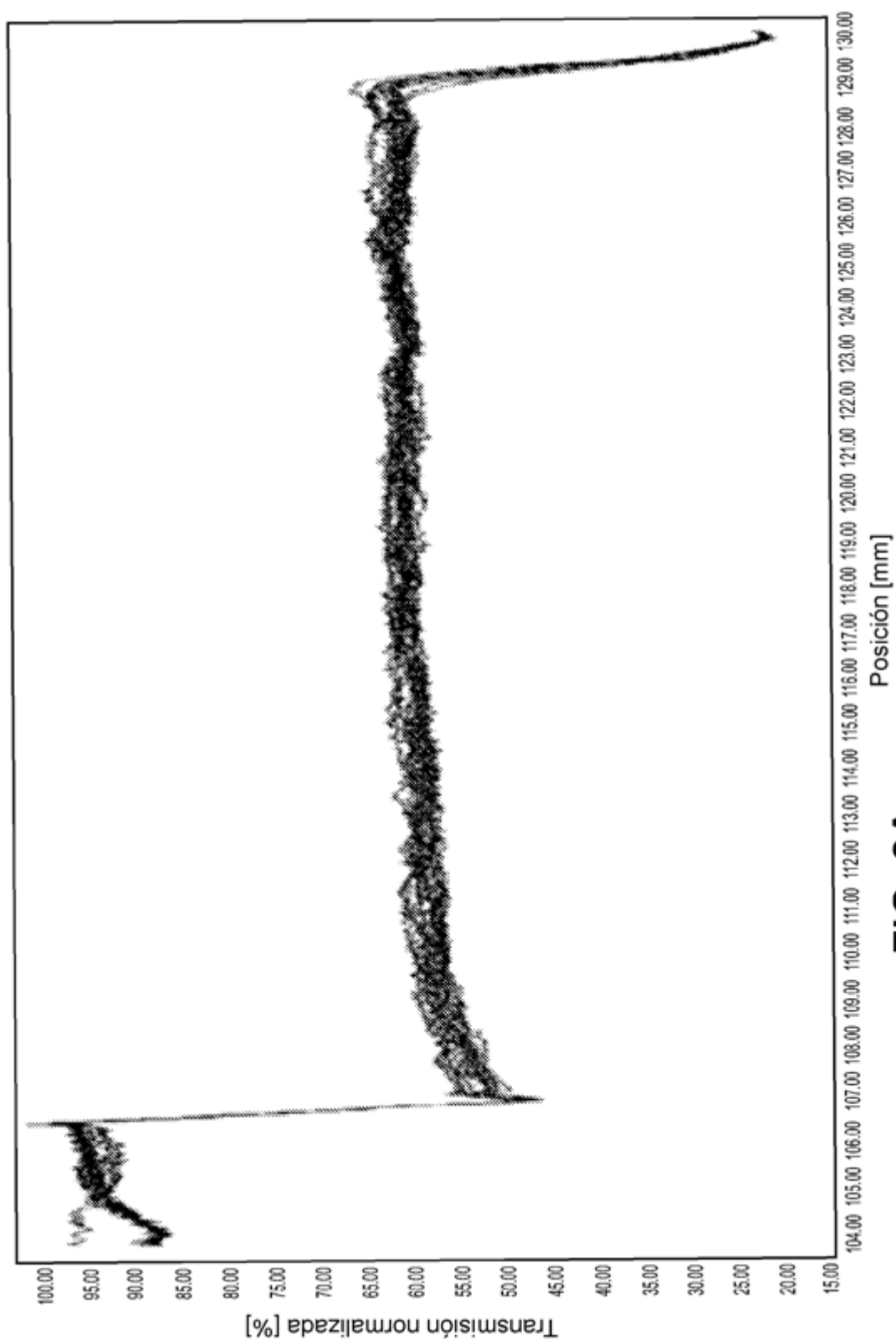


FIG. 2A

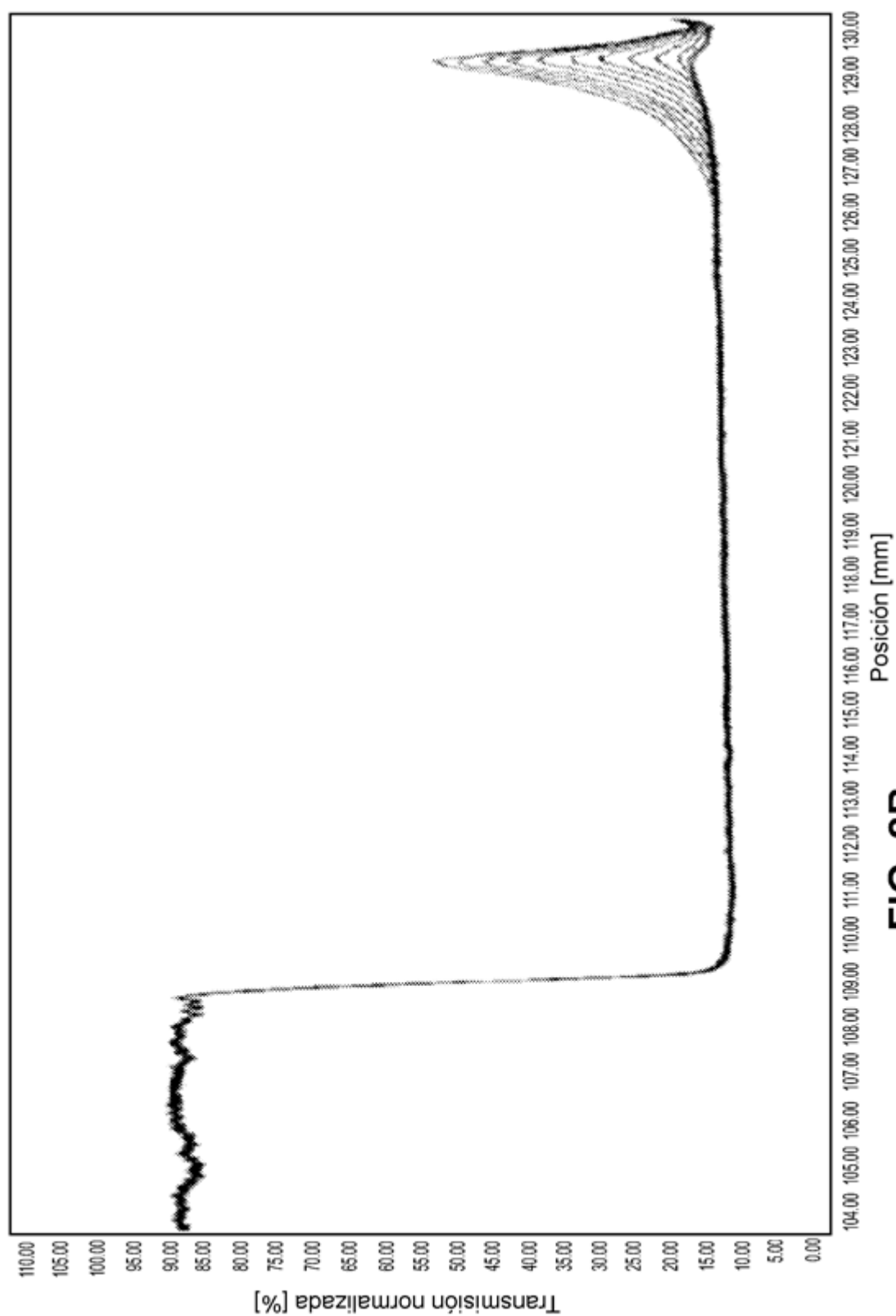


FIG. 2B

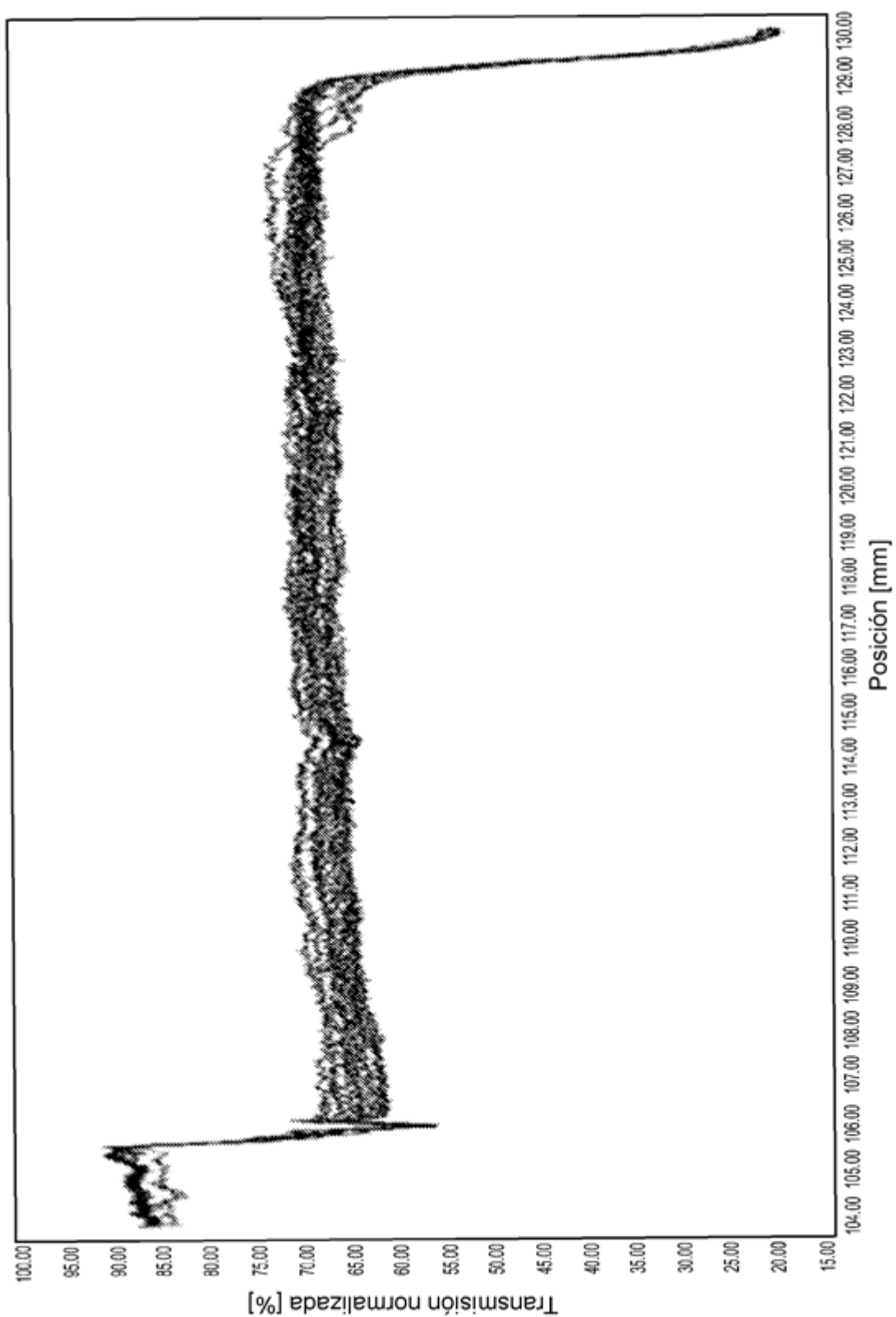


FIG. 3A

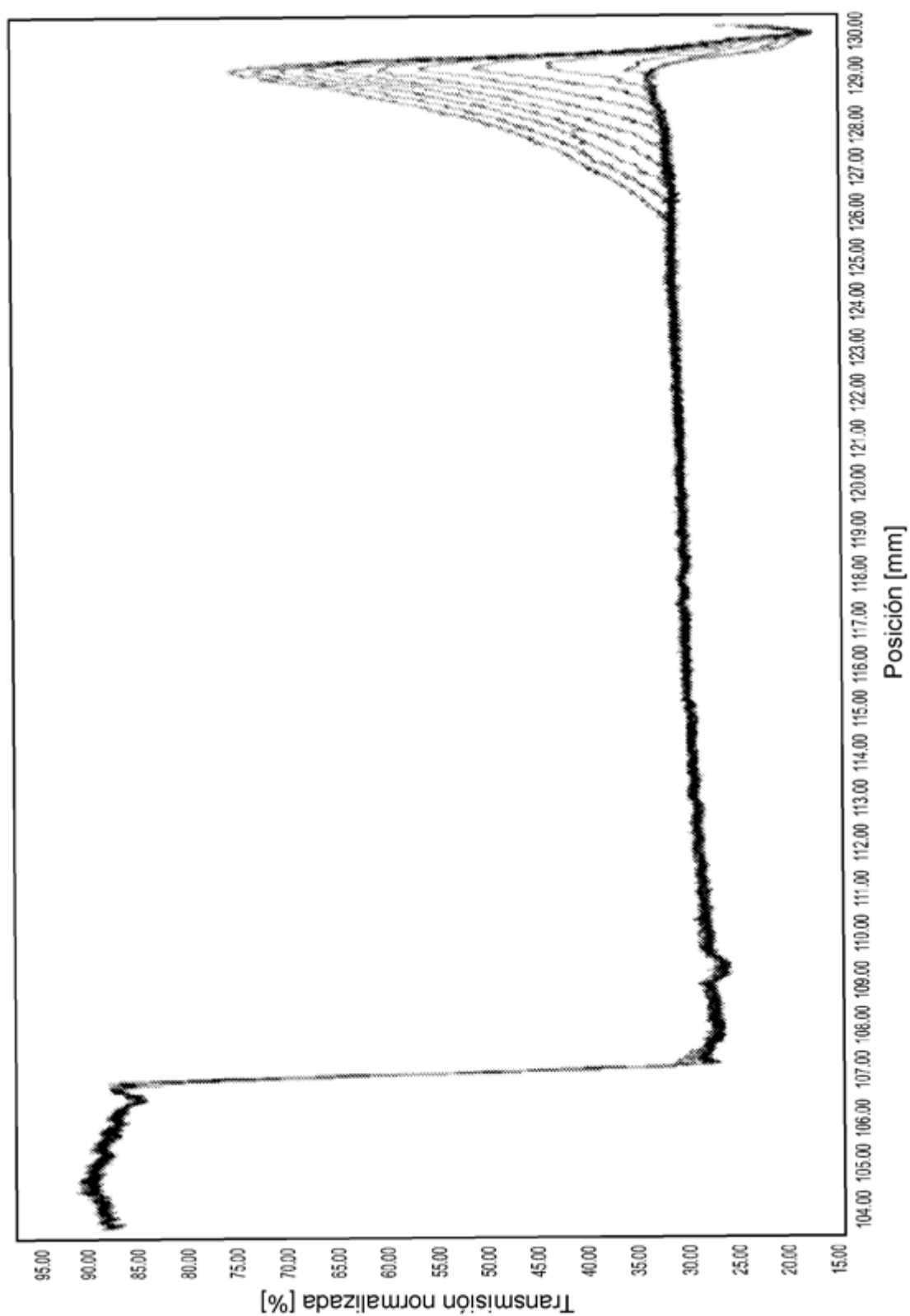


FIG. 3B

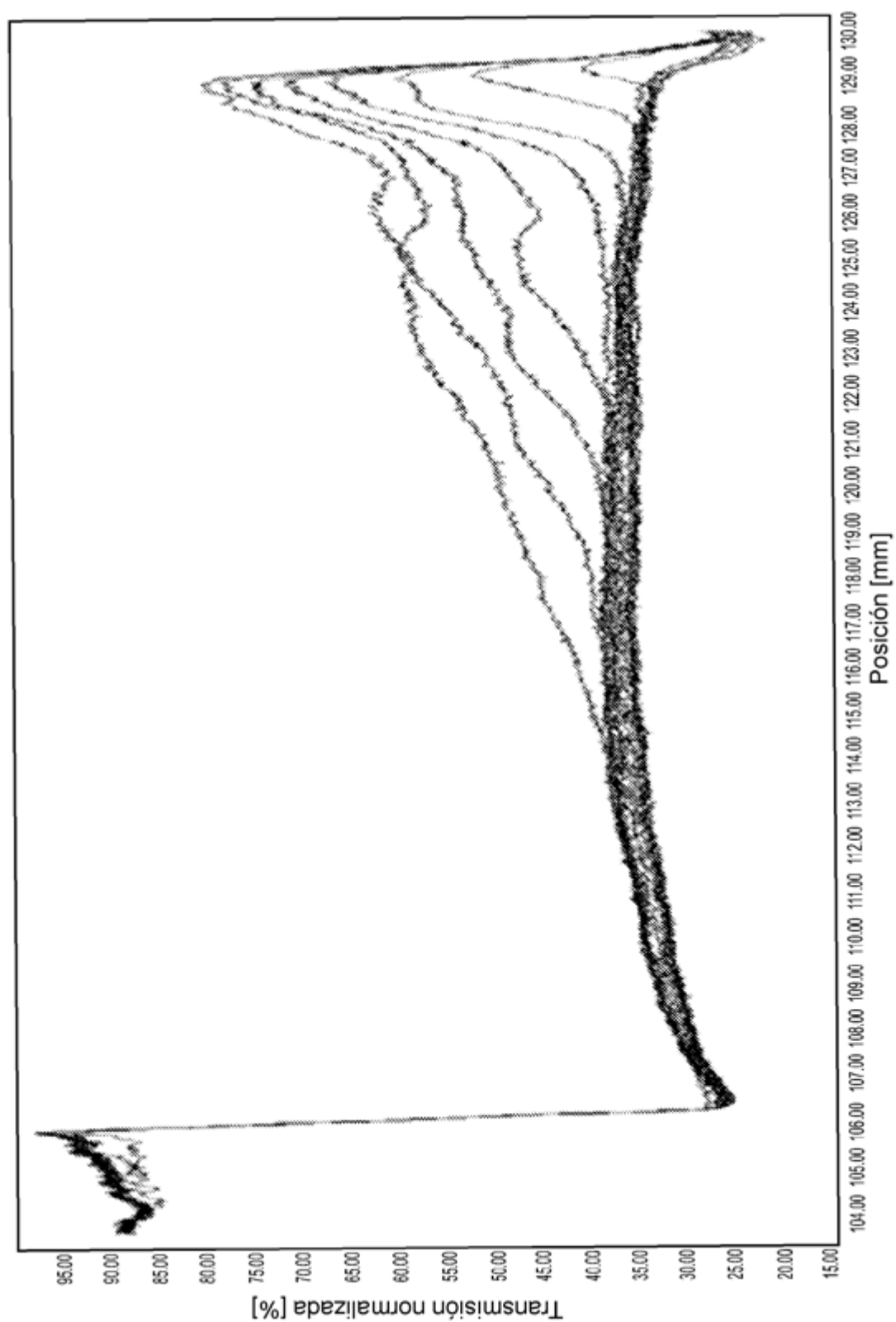


FIG. 4A

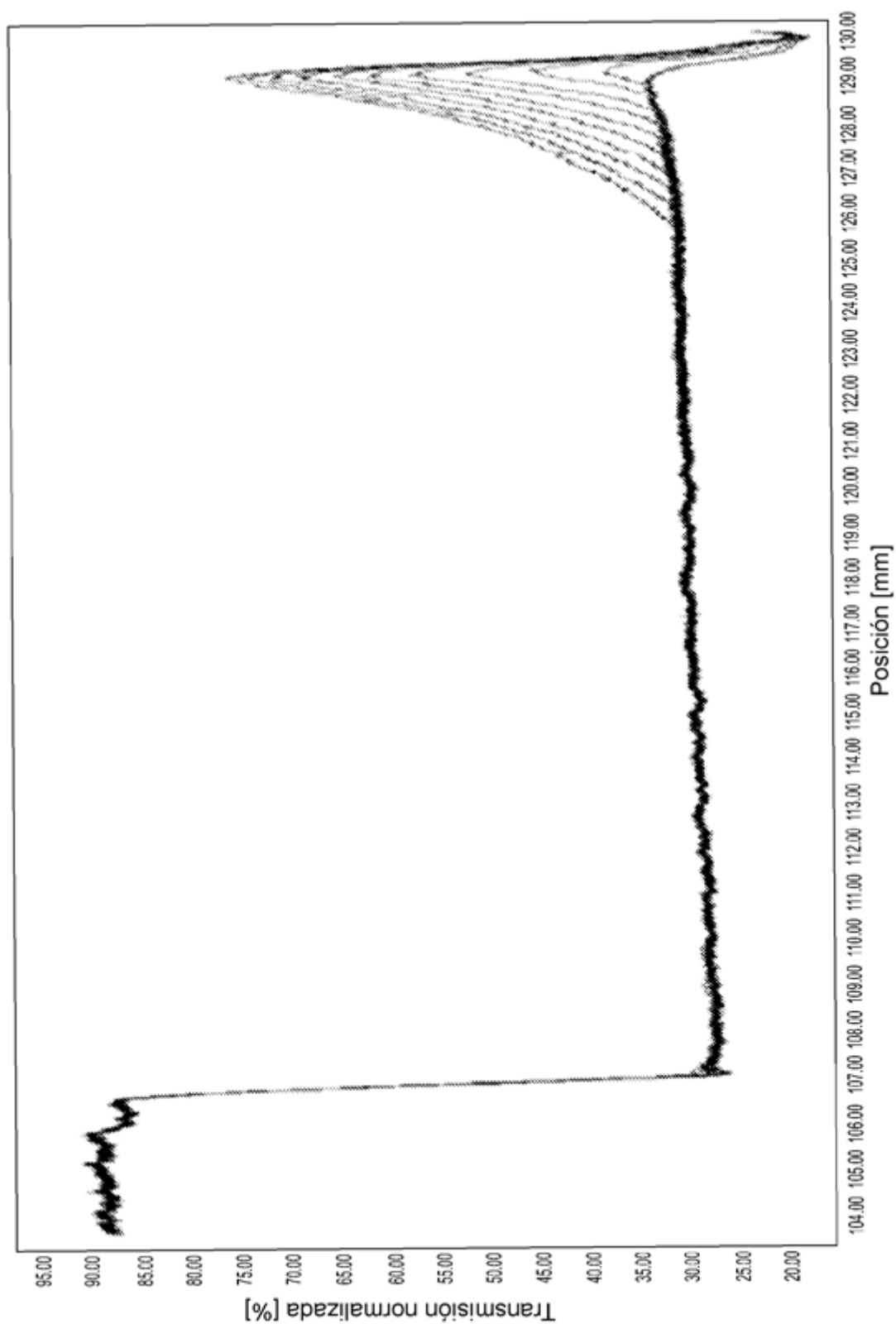


FIG. 4B