

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 106**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2021** **PCT/IB2021/055617**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2021** **WO21260622**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2021** **E 21754827 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2024** **EP 4171510**

54 Título: **Composición oftálmica y su uso en el tratamiento de enfermedades oculares**

30 Prioridad:

26.06.2020 IT 202000015457

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

09.12.2024

73 Titular/es:

SIFI S.P.A. (100.0%)
Via Ercole Patti, 36Frazione Lavinaio
95025 Aci Sant'Antonio (CT), IT

72 Inventor/es:

ABBATE, ILENIA;
CUFFARI, FRANCESCO;
SOLFATO, ELENA;
ZAPPULLA, CRISTINA MARIA CONCETTA;
CURATOLO, MARIA CRISTINA;
MAZZONE, MARIA GRAZIA;
SPINA, DONATO;
SANTONOCITO, MANUELA;
VIOLA, SANTA;
LA ROSA, LUCA ROSARIO y
GIULIANO, FRANCESCO

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 992 106 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

Composición oftálmica y su uso en el tratamiento de enfermedades oculares

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a una composición oftálmica y a su uso en el campo médico para el tratamiento de enfermedades oculares.

10 [0002] La presente invención tiene su origen en el sector de los productos farmacéuticos de uso oftálmico.

[0003] En particular, la invención se refiere a una composición ocular para uso tópico que contiene polímeros naturales en combinación con al menos un osmoprotector.

15 **Antecedentes de la invención**

[0004] Un número cada vez mayor de la población se ve afectado por afecciones y enfermedades oculares de diversas etiologías. Entre estas, una de las más habituales es el ojo seco, una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y acompañada de síntomas oculares, en la inestabilidad de la película lagrimal y la hiperosmolaridad, la inflamación y las lesiones de la superficie ocular desempeñan un papel etiológico. Múltiples factores de riesgo, tales como factores genéticos, la edad, el sexo, la dieta, las condiciones ambientales, el estilo de vida, las características del puesto de trabajo, el estado inmunitario, el estado hormonal y los medicamentos contribuyen a alterar la morfología y la función de los componentes de la superficie ocular (1, 2).

25 [0005] La protección de la superficie ocular es, por tanto, una necesidad sentida en muchas situaciones clínicas, desde ojo seco leve a moderado hasta abrasiones corneales y resultados de cirugía oftálmica. Adicionalmente, la inestabilidad de la película lagrimal suele ir acompañada de hiperosmolaridad, apoptosis celular, inflamación y alteración de la capa epitelial de la superficie ocular. La producción reducida de lágrimas en caso de ojo seco con deficiencia acuosa y/o la evaporación excesiva de las mismas en caso de ojo seco con deficiencia lipídica o evaporativa conducen a la hiperosmolaridad lagrimal, dando lugar a un círculo vicioso que se manifiesta a través de los signos y síntomas del ojo seco.

30 [0006] Un componente clave del círculo vicioso del ojo seco lo representa la hiperosmolaridad, término utilizado para designar un elevado aumento de los electrolitos contenidos en la película lagrimal, por lo que representa un objetivo importante del tratamiento destinado a restablecer la homeostasis de la película lagrimal.

[0007] Comprender el papel de la hiperosmolaridad causada por la inestabilidad lagrimal puede mejorar el enfoque del tratamiento y los resultados de las terapias del ojo seco (3, 4).

40 [0008] Los efectos de la hiperosmolaridad en el ojo seco pueden controlarse directamente mediante el uso de lágrimas artificiales que contengan solutos compatibles con acción osmoprotectora que ayuden a proteger las células de la superficie ocular. El efecto osmoprotector y, por tanto, la acción regeneradora, de solutos compatibles hacia la célula epitelial es función del tiempo durante el cual estas sustancias osmoprotectoras pueden permanecer en contacto con las células (5, 6).

[0009] Las características ideales para la protección de la superficie ocular están representadas por una viscosidad media (10-30 cps) y una baja citotoxicidad (7).

50 [0010] Actualmente, la sequedad ocular suele tratarse con la instilación de soluciones oftálmicas, llamadas lágrimas artificiales, en los ojos. Estas soluciones pueden ser sustitutos hipotónicos. Sin embargo, las lágrimas artificiales tienen una persistencia limitada en la superficie ocular y, en consecuencia, sólo tienen un efecto transitorio sobre la hiperosmolaridad.

55 [0011] En los últimos años, se han desarrollado nuevos tipos de lágrimas artificiales que contienen solutos fisiológicamente compatibles en asociación con macromoléculas que actúan como elementos viscosificantes.

60 [0012] En el mercado hay varios productos, que actúan como sustitutos de las lágrimas, que comprenden un polímero de concentración media-baja, típicamente en el intervalo del 0,1-0,3 %. La mayoría de estos productos están representados por el ácido hialurónico (HA) o derivados de la celulosa. Sin embargo, estos productos del estado de la técnica presentan el inconveniente de tener una baja persistencia en la superficie ocular o una actividad antiinflamatoria y de reepitelización no siempre adecuada a las necesidades.

65 [0013] La patente EP-2002841 divulga una solución oftálmica para lentes de contacto que comprende 0,5 g de condroitín sulfato sódico, 0,55 g de cloruro sódico, 0,15 g de cloruro potásico, 0,0025 g de glucosa, 0,5 g de Ácido bórico Bórax, 0,01 g de edetato sódico, 0,05 g de goma xantana, 0,01 g de hialuronato de sodio, 0,1 g de

hidroxietinoresorurosa, 0,1 mg de clorhidrato de polihexanida, añadir agua purificada hasta un volumen total de 100 ml (pH 7,0). Además, pueden añadirse aminoácidos como glicina. La composición oftálmica de la presente invención es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de un trastorno epitelial corneal, tal como queratoconjuntivitis, blefaritis o conjuntivitis alérgica. La solicitud de patente internacional WO-2010047927 divulga un método útil para tratar los ojos con el fin de mejorar la agudeza visual de una persona que necesita dicha mejora, comprendiendo el método administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende eritritol, glicerol, carnitina, y un vehículo acuoso, y un componente polianiónico como ácido hialurónico. Además, pueden añadirse solutos compatibles considerados osmoprotectores y pueden comprender betaína o glicina. La patente EP-3348260 divulga una composición farmacéutica oftálmica acuosa que comprende tramadol y un potenciador de la viscosidad elegido entre ácido hialurónico, hialuronato de sodio, goma xantana y sus mezclas. Manitol como agente isotonzante presente. Se utiliza para el tratamiento del dolor ocular asociado a la conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, blefaritis. La patente CN-104188874B divulga una mascarilla hidratante suave que contiene en porcentaje en peso: 2,5 % de glicina betaína, 4 % de butanodiol, 1 % de trehalosa, 0,05 % de ácido hialurónico, 1,5 % de betaglucano; 0,15 % de carbómero, 0,05 % de goma xantana y el resto es agua.

[0014] En la actualidad, por tanto, se siente la necesidad de disponer de formulaciones oftálmicas con actividades reepitelizantes, antioxidantes y antiinflamatorias capaces de restablecer la homeostasis fisiológica de la película lagrimal garantizando una protección adecuada de la superficie ocular.

[0015] Por lo tanto, uno de los objetos de la invención consiste en proporcionar una formulación oftálmica con acciones reepitelizantes, de regulación de la osmolaridad de la película lagrimal, antiinflamatorias y antioxidantes combinadas.

[0016] Otro objeto consiste en proporcionar una composición oftálmica para el tratamiento y la prevención del ojo seco que tenga una mayor persistencia en la superficie ocular y una mayor protección física.

Sumario

[0017] La presente invención tiene su origen en haber descubierto que, combinando un polímero lineal y un polímero ramificado con dos osmoprotectores seleccionados, se obtiene una composición con actividades reepitelizantes, osmoprotectoras, antioxidantes y antiinflamatorias y un aumento de su persistencia en la superficie ocular. Por consiguiente, se han identificado composiciones oftálmicas que constituyen el objeto de la presente invención, en donde dos osmoprotectores seleccionados se combinan con un polímero lineal tal como ácido hialurónico y un polímero ramificado tal como goma xantana.

[0018] En las composiciones combinadas de la invención, los componentes poliméricos determinan acciones viscosizantes, hidratantes y reguladoras de la osmolaridad de la película lagrimal; los osmoprotectores ejercen una acción sinérgica con la matriz polimérica en los procesos antiinflamatorios y de reepitelización.

[0019] Según un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición oftálmica que comprende un polímero lineal a base de ácido hialurónico, un polímero ramificado a base de goma xantana y osmoprotectores, en donde dichos osmoprotectores comprenden una combinación de glicina y betaína, opcionalmente en forma de sal, tal como betaína HCl. Ventajosamente, la composición combinada, como se define en el presente documento, es para uso oftálmico. Cuando se aplica sobre la superficie del ojo, restaura la homeostasis y la integridad del sistema de la superficie ocular, mejorando así los síntomas y la función visual. La combinación de los componentes de la composición determina efectos reepitelizantes sinérgicos, antioxidantes y protectores de las estructuras externas del ojo.

[0020] Según algunas formas de realización, las composiciones objeto de la invención pueden incluir agentes tampón, isotonzantes y conservantes opcionales, como se describe con detalle más adelante.

[0021] Las composiciones oftálmicas descritas en el presente documento tienen una sorprendente capacidad para actuar a nivel de la superficie ocular y, por tanto, permiten llevar a cabo, con una elevada eficacia y un amplio margen de seguridad, una terapia tópica dirigida a prevenir o tratar enfermedades de este segmento ocular, en particular el ojo seco. La composición puede utilizarse en combinación con otros productos para tratamientos de uso oftálmico para enfermedades oculares.

Descripción de las figuras

[0022]

La Figura 1 A-C ilustra tres gráficos que muestran los resultados de un estudio de estabilidad del Ejemplo 2, realizado en tres condiciones de temperatura diferentes. El gráfico A) ilustra la variación del pH de la composición a lo largo del tiempo; el gráfico B) ilustra la variación de la osmolaridad de la composición a lo largo del tiempo; el gráfico C) ilustra la variación de la viscosidad de la composición a lo largo del tiempo; la figura 2 muestra una representación gráfica de los perfiles reológicos de los dos polímeros, hialuronato de sodio

(NaHa) y goma xantana (XNT) con respecto a la combinación de los mismos (Formulación);

la figura 3 A-C ilustra tres representaciones de gráficos de barras que muestran, respectivamente, niveles de expresión génica de A) COX2, B) TNFA, y C) ILB en células SIRC sometidas a estrés hiperosmolar con NaCl 500 mOsm y tratadas durante 4 h con: 0,1 % de glicina (GLY), 0,07 % de prolina (PRO), 0,25 % de betaína (BET),

una mezcla 0,1 % GLY + 0,25 % BET, y una mezcla de 0,1 % GLY + 0,07 % PRO;

la figura 4 muestra un gráfico de barras que ilustra los resultados del ensayo de raspado para un 0,2 % de xantana

(0,2 % XNT), 0,2 % de hialuronato de sodio (0,2 % HA) y una mezcla de 0,2 % de xantana + 0,2 % de hialuronato

(0,2 % XNT + 0,2 % HA) en células CEH;

la figura 5 muestra un gráfico de barras que ilustra el efecto antioxidante de 0,2 % de xantana (0,2 % XNT), mezcla

de 0,2 % de xantana + 0,2 % de hialuronato de sodio (0,2 % XNT + 0,2 % HA) y su combinación con los

osmoprotectores 0,1 % de glicina y 0,25 % de betaína (XNT + HA + Gly + Bet) según la invención, en células CEH;

la figura 6 ilustra un gráfico de barras que muestra los niveles de expresión del gen COX2 en células A549

pretratadas durante 2 horas con 0,2 % de xantana (XNT), 0,2 % de hialuronato de sodio (HA) y una mezcla de

0,2 % de XNT + 0,2 % de HA e inducida con IL1B durante 18 horas.

La figura 7 ilustra esquemáticamente la interacción tridimensional reticular generada entre las cadenas poliméricas

de la goma xantana y el ácido hialurónico.

La figura 8 ilustra reproducciones microscópicas fotográficas de multicapas 3D de células CEH sometidas al

modelo de ensayo de raspado para detectar la actividad de reepitelización de la composición de cuatro

componentes de la invención con respecto a los componentes únicos o combinaciones de dos o tres de los mismos,

como se describe en el ejemplo 8.

La figura 9 ilustra los gráficos de barras que muestran los resultados de la prueba de viabilidad celular mediante el

ensayo de la lactato deshidrogenasa (LDH) tras el estrés oxidativo inducido por la glucosa oxidasa (GOX). Los

datos ilustran el efecto antioxidante de los componentes individuales, 0,1 % de glicina, 0,007 % de prolina, 0,25 %

de betaína, frente a sus asociaciones tales como (GLY + BET) y (GLY + PRO). Los datos ilustrados en esta figura

también deben considerarse precursores del EJEMPLO 7, en relación con la actividad antioxidante en células CEH.

La figura 10 ilustra gráficos relativos a los resultados de ensayos comparativos de tensión a 60 °C entre la

composición F1 del ejemplo 2 con 4 % de manitol y la composición E1, conocidas en la técnica, como se describe

en el Ejemplo 10.

Descripción detallada

[0023] En el presente documento se describe una composición que comprende una combinación de los polímeros de ácido hialurónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y goma xantana con los osmoprotectores específicos, glicina y betaína. La composición combinada de la invención es adecuada para su uso en el campo oftálmico, en particular en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco.

[0024] En particular, se observó que la combinación de los dos componentes poliméricos con los osmoprotectores aminoacídicos seleccionados, glicina y betaína, produce un aumento sorprendente de la velocidad de reepitelización y cicatrización de las lesiones de las estructuras externas del ojo. En particular, los autores observaron cómo en la composición, la combinación de los dos componentes glicina (Gly) y betaína (Bet) produce un efecto osmoprotector inesperado en el ojo. Este efecto técnico, encontrado experimentalmente en un modelo experimental de ojo seco según el Ejemplo 4, se destaca en la figura 3.

[0025] La composición combinada de la invención tiene propiedades hidratantes y lubricantes para la superficie ocular y está dotada de acciones reepitelizantes y antioxidantes. Adicionalmente, cuando se instilan en el ojo, restaura la osmolaridad fisiológica de la película lagrimal, especialmente en sujetos que padecen el síndrome del ojo seco. Ventajosamente, la composición de la invención comprende dos polímeros fisiológicamente aceptables, un polímero lineal tal como ácido hialurónico opcionalmente salificado y un polímero ramificado tal como goma xantana.

[0026] El objeto de la presente invención es una composición oftálmica tal como se define en la reivindicación 1.

[0027] Otras formas de realización de la composición se definen en las reivindicaciones dependientes 2-9 adjuntas.

[0028] Preferentemente, la composición de la invención no contiene ácido bórico y/o hidrato de borato sódico, también conocido como bórax. La presencia de uno o ambos de estos ingredientes no suele ser adecuada para el uso oftálmico descrito en el presente documento, ya que se tolera mal para uso oftálmico.

Composición combinada

[0029] Un componente polimérico de la composición es el ácido hialurónico, un glicosaminoglicano que contiene unidades alternas de ácido D-glucurónico (GlcUA) y N-acetil-D-glucosamina (GlcNAc) unidas mediante enlaces β -1,4 y β -1,3 glicosídicos alternos. El ácido hialurónico es biocompatible, ya que está presente de forma natural en diversos tejidos humanos, tal como el cordón umbilical, el humor vítreo y la matriz extracelular de los tejidos conjuntivos blandos. Las características fisicoquímicas del ácido hialurónico dependen en parte de su peso molecular y de sus interacciones con los receptores CD44 presentes en la mayoría de las células de la superficie ocular. Una de sus principales características es su capacidad higroscópica, que le permite retener una cantidad de agua hasta 1.000 veces su peso.

También tiene un comportamiento reológico viscoelástico, que le permite proporcionar alivio reduciendo la fricción durante el parpadeo y los movimientos oculares.

[0030] El ácido hialurónico puede presentarse como tal o en forma de sal, por ejemplo como hialuronato de sodio.

[0031] Según algunas formas de realización, la composición contiene ácido hialurónico o una sal fisiológicamente aceptable del mismo en una cantidad comprendida en el intervalo del 0,01 al 5 %, del 0,05 al 0,5 %, del 0,1 al 0,3 % en peso/volumen (g/100 ml).

[0032] Otro componente polimérico de la composición es goma xantana, un polisacárido ramificado aniónico producido por fermentación aeróbica natural, típicamente de almidón de maíz, con bacterias, tales como *Xanthomonas campestris*.

[0033] Por ejemplo, una goma xantana adecuada tiene un peso molecular medio comprendido entre 3 y 7,5 MDa.

[0034] Típicamente, es un polisacárido ramificado basado en unidades repetitivas representadas por D-glucosa, D-manosa y ácido D-glucurónico, en una proporción molar de 2:2:1, y por un componente variable representado por restos de O-acetilo y pirúvico.

[0035] Es un polímero viscosizante altamente hidrófilo, capaz de vincular grandes cantidades de agua de forma reversible. Es capaz de adherirse a la capa de mucina del epitelio corneal mediante la formación de enlaces no covalentes. Tiene propiedades lubricantes y antioxidantes, y actúa como un almacén reepitelizante. Su pseudoplasticidad (comportamiento no newtoniano) contribuye al mantenimiento de una viscosidad inicial elevada y a una reducción progresiva de la viscosidad durante los movimientos del párpado, minimizando así la fricción entre los párpados y la superficie ocular y mejorando la comodidad del paciente.

[0036] Según algunas formas de realización, el ácido hialurónico es un polímero lineal y, ventajosamente, puede tener un peso molecular promedio en el intervalo de 0,2 MDa a 2,5 MDa, preferentemente de 0,5 a 2,0 MDa.

[0037] Los pesos moleculares del ácido hialurónico se expresan como peso molecular promedio (PM) (Da). Por ejemplo, el peso molecular promedio del ácido hialurónico y, posiblemente, de los polímeros mencionados en esta descripción puede determinarse utilizando métodos estándar en el campo, tales como los descritos por Ueno *et al.*, 1988, Chem Pharm Bull. 36, 4971-4975; Wyatt 1993, Anal Chim Acta 272: 1-40; Watt Technologies 1999 "Light scattering University Dawn Course Manual" and "Dawn Eos Manual" Wyatt Technology Corp. Santa Barbara CA (USA).

[0038] Según algunas formas de realización, el ácido hialurónico se presenta en forma de una sal con un metal alcalino o alcalinotérreo, ambos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hialuronato de sodio; potasio, magnesio o calcio y similares.

[0039] Según algunas formas de realización, la composición contiene goma xantana o un derivado de la misma en una cantidad comprendida en el intervalo del 0,01 al 5 %, del 0,05 al 0,5 %, del 0,1 al 0,3 % en peso/volumen (g/100 ml).

[0040] Se ha observado que la combinación entre el polímero lineal, el ácido hialurónico y el polímero ramificado, goma xantana, da lugar a una interacción químico-física, es decir, la formación de enredos peculiares que indican la interconexión física entre los dos polímeros. Esta interacción proporciona al ácido hialurónico una protección física durante la fase de esterilización en el proceso de producción. La formación de una red tridimensional, como se ilustra en la Figura 7, también proporciona a la formulación propiedades específicas tales como: almacén en los procesos de reepitelización ocular; sinergia en el comportamiento reológico de los dos polímeros asociada a la interacción física de los mismos; una mejora de la distribución ocular de la capa lipídica de la película lagrimal gracias a la presencia de un sustrato sobre el que se pueden reorganizar los propios lípidos.

[0041] Adicionalmente, de acuerdo con un aspecto de la invención, la composición puede contener o incorporar en las mallas de dicha red tridimensional, un principio farmacológicamente activo y transportarlo a la superficie del ojo tras su instilación o aplicación local.

[0042] Según este aspecto, la composición es un vehículo de principios farmacológicamente activos, como se describe a continuación.

[0043] La composición de la invención incluye osmoprotectores, en donde dichos osmoprotectores comprenden una combinación de glicina y betaína, opcionalmente en forma de sal preferentemente como betaína HCl. Los osmoprotectores son típicamente moléculas orgánicas naturales, solutos compatibles u osmolitos orgánicos que actúan contrarrestando los daños provocados por el estrés hiperosmolar. Las células de la superficie ocular son capaces de absorber estos solutos compatibles, que contribuyen así a restaurar el volumen celular, estabilizar la función de las proteínas y restablecer el funcionamiento de los procesos celulares.

[0044] Ventajosamente, la combinación de osmoprotectores de la composición regula la osmolaridad de la lágrima dentro de valores fisiológicos. Esta acción es particularmente útil en las enfermedades oculares en las que se produce una hiperosmolaridad lagrimal, por ejemplo, por un aumento de la concentración de electrolitos en el líquido lagrimal. Los osmoprotectores pertenecen a una de las siguientes clases: aminoácidos, preferentemente betaína, taurina, glicina, prolina, L-carnitina; polio, por ejemplo, glicerol, eritrol, xilitol, mono-inositol; sacáridos, por ejemplo, trehalosa. La composición de la invención comprende los osmoprotectores glicina y betaína. La glicina pertenece a la clase de los aminoácidos esenciales proteinogénicos, que son capaces de aportar una contribución fundamental en los procesos de remodelación epitelial y biosíntesis de colágeno.

[0045] El término betaína designa un compuesto neutro con un grupo funcional catiónico cargado positivamente, tal como un amonio cuaternario, NH_4^+ , donde uno o más átomos de hidrógeno pueden ser grupos funcionales genéricos, o un catión fosfonio, $\text{PR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^+$, donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son átomos de hidrógeno o grupos funcionales aún genéricos, que no se unen directamente al hidrógeno, sino a un grupo funcional cargado negativamente, tal como un anión carboxilato, cloruro, hidróxido o tartrato, que no es proximal al sitio catiónico.

[0046] Preferentemente, la betaína es N,N,N-trimetilglicina o glicina betaína.

[0047] Según algunas formas de realización, la composición comprende además al menos un agente isotonzante. El término agente isotonzante o isotonzante se refiere a un compuesto o sustancia que regula la tonicidad de un líquido oftálmico.

[0048] Algunos ejemplos comprenden sales de metales alcalinos, tales como cloruro sódico, cloruro potásico o manitol, glicerina, propilenglicol, dextrosa, etilenglicol. La cantidad de agente tonificante puede variar en función de la contribución específica. Según algunas formas de realización, el agente osmótico mantiene la osmolaridad de la composición combinada en un valor de ≤ 250 mOsmol/Kg.

[0049] La composición oftálmica con esta hipotonía mejora estadísticamente los síntomas y el estado de la superficie ocular de los pacientes que padecen el síndrome del ojo seco.

[0050] La composición combinada puede incluir además un tampón o sistema tampón, es decir, cualquier par ácido-base conjugado débil adecuado para mantener un intervalo de pH deseable. Los tampones adecuados incluyen, pero sin limitación, tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato, tampones borato o una combinación de los mismos, tales como citrato/fosfato, o aún trometamol, tampones de histidina o arginina.

[0051] Por ejemplo, la composición de la invención puede contener un tampón o sistema tampón que comprenda hidrogenofosfato de sodio, en particular monohidrato, fosfato disódico, en particular dodecahidrato.

[0052] Otro tampón adecuado es citrato sódico.

[0053] Se pueden utilizar ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según sea necesario y la cantidad de tampón utilizado puede variar.

[0054] De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, el agente tampón es trometamol, y el pH de la formulación está comprendido en el intervalo de 4,0 a 9,0, preferentemente de 6,6 a 7,8, específicamente de 6,8 a 7,6.

[0055] Dicho tampón puede tener una concentración en el intervalo de 10 a 50 mM, y el pH de la solución tamponada de la misma puede aumentarse añadiendo hidróxido de sodio u otra base, o reducirse añadiendo ácido clorhídrico u otro ácido.

[0056] En algunas formas de realización, la composición objeto de la presente invención no contiene conservantes.

[0057] Según algunas formas de realización, la composición comprende al menos un isotonzante seleccionado entre cloruro de magnesio, cloruro cálcico y sus mezclas. En algunas formas de realización, el isotonzante incluye cloruro de magnesio y cloruro de calcio.

[0058] Preferentemente, el cloruro de magnesio es cloruro de magnesio hexahidratado, y el cloruro de calcio es dihidratado.

[0059] Según algunas formas de realización, la composición de la invención comprende otro isotonzante a base de glicerol.

[0060] Preferentemente, la composición de la invención tiene un pH comprendido en el intervalo de 4,0 a 9,0, preferentemente de 6,8 a 7,6, ajustado mediante la adición de tampones e isotonzantes como se describe en el presente documento.

[0061] Ventajosamente, la composición de la invención es una composición ocular estéril, preferentemente hipotónica.

[0062] Preferentemente, la composición es hipotónica con respecto al fluido lagrimal y tiene un valor comprendido en el intervalo de 200 a 270 mOsm/Kg.

[0063] Preferentemente, la composición de la invención está en forma líquida, por ejemplo como solución acuosa, o en forma semilíquida como gel. Ventajosamente, la composición es un colirio que se instila en el ojo o un gel oftálmico que se aplica en el ojo.

[0064] Preferentemente, las composiciones de la invención no contienen conservantes y/o antimicrobianos o, en todo caso, tienen un contenido en trazas inferior al 0,001 % (p/v). Las composiciones de la invención formuladas en multidosis también pueden contener conservantes antimicrobianos tales como, por ejemplo, parabenos, sales de amonio cuaternario, polihexametileno biguanida (PHMB) y otros posiblemente incluidos entre los utilizables en las composiciones para uso oftálmico.

[0065] El disolvente utilizado en las composiciones en forma líquida es preferentemente agua o una solución acuosa de uno o más componentes compatibles con el uso oftálmico tópico. Típicamente, la composición puede incluir además agentes emulsionantes, estabilizantes, solubilizantes, antioxidantes, tanto de origen natural como sintético, y sus mezclas.

Usos médicos

[0066] De acuerdo con otro aspecto, se proporciona una composición como se define en la reivindicación 1 o en cualquiera de las reivindicaciones dependientes para su uso como medicamento.

[0067] La composición para uso médico encuentra aplicación en la prevención y/o tratamiento de enfermedades oculares.

[0068] Otro objeto de la invención es, por tanto, una composición oftálmica como la descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de los ojos, lesiones o abrasiones de la superficie ocular, hiperosmolaridad de la película lagrimal. En un aspecto, la composición oftálmica descrita en el presente documento es para uso en el tratamiento de una enfermedad o estados inflamatorios de la superficie ocular.

[0069] Según un aspecto, se proporciona una composición oftálmica como la descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento del ojo seco.

[0070] Ventajosamente, la composición de la invención puede administrar ingredientes farmacológicamente activos en el ojo para prevenir y/o tratar enfermedades oculares.

[0071] Según algunas formas de realización, por tanto, la composición contiene un ingrediente farmacológicamente activo seleccionado preferentemente entre antihistamínicos, antibióticos, fármacos antiglaucomatosos, por ejemplo, betabloqueantes, inhibidores de prostaglandinas, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas alfa adrenérgicos, antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, antialérgicos, antivíricos, antisépticos, anestésicos, midriáticos, moléculas lipídicas con actividad antiinflamatoria y/o antioxidante, productos de fermentación bacteriana, por ejemplo productos pre y post-bióticos, inmunomoduladores, hormonas, vitaminas, proteínas de secreción animal tal como lactoferrina, calostro y sus mezclas.

[0072] De acuerdo con otro aspecto, una composición como la descrita anteriormente, que comprende un principio farmacológicamente activo seleccionado entre antihistamínicos, antibióticos, fármacos antiglaucomatosos, fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, antialérgicos, antivíricos, antisépticos, anestésicos, midriáticos, moléculas lipídicas con actividad antiinflamatoria y/o antioxidante, productos de fermentación bacteriana, por ejemplo, productos pre y post-bióticos, inmunomoduladores, hormonas, vitaminas, proteínas de secreción animal, tal como lactoferrina, calostro y sus mezclas, para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad ocular. Según este último aspecto, la composición de la invención encuentra aplicación en el tratamiento tópico de síndromes alérgicos, enfermedades infecciosas e inflamatorias córneo-conjuntivales de origen bacteriano o vírico, tal como conjuntivitis, blefaritis y queratitis, glaucoma, ojo seco con síntomas leves-moderados a graves, y en prevención en casos de cirugía oftálmica.

[0073] Según algunas formas de realización, la composición oftálmica descrita en el presente documento contiene bromfenaco como principio activo. Según esta forma de realización, la composición oftálmica es para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tanto de la superficie ocular, en particular de estructuras anatómicas externas, tales como la conjuntiva y la córnea, y del fondo del ojo.

[0074] Las composiciones descritas en el presente documento pueden presentarse en forma de medicamento monodoso o multidoso.

[0075] A efectos administrativos, las composiciones anteriores pueden elaborarse como colirios o en forma de gel líquido.

5 **[0076]** Los siguientes ejemplos ilustran aún más la invención sin constituir una limitación de la misma.

EJEMPLO 1

10 **[0077]** Composición para aplicación o instilación en los ojos con la siguiente formulación:

Goma xantana,	0,200 % (p/v)
Hialuronato de sodio,	0,200 % (p/v)
Glicina,	0,100 % (p/v)
Betaína HCl,	0,250 % (p/v)
Base Tris,	0,485 % (p/v)
Cloruro de sodio,	0,400 % (p/v)

EJEMPLO 2

15 **[0078]** Composición para aplicación o instilación en los ojos con la siguiente formulación:

	p/v	Intervalo (p/v)
Bromfenaco*	0,090 % (p/v)	
Goma xantana,	0,200 % (p/v)	
Hialuronato de sodio,	0,200 % (p/v)	
Glicina,	0,100 % (p/v)	
Betaína HCl,	0,250 % (p/v)	
Base Tris,	0,485 % (p/v)	0,2 %-0,6 %
Cloruro de sodio,	-	0,1 %-0,5 %
Citrato de sodio x 2H ₂ O	0,290 % (p/v)	0,1 %-2,0 %
Manitol	2,000 % (p/v)	1,0 %-4,0 %
EDTA	-	0,05 %-2,0 %
*Equivalente a Bromfenaco sódico sesquihidratado	0,1035 %	

EJEMPLO 3

20 **[0079]** La composición del Ejemplo 1 se sometió a un estudio de estabilidad para evaluar las características químico-físicas y microbiológicas, según las condiciones indicadas en las Directrices para las pruebas de estabilidad ICH Q1A(R2): pruebas de estabilidad de nuevas sustancias y productos farmacéuticos.

25 **[0080]** La figura 1 muestra los datos relativos al estudio realizado tanto en *condiciones de almacenamiento a largo plazo* (25 °C±2 °C, y 60 % de HR±5 %) como en *condiciones intermedias* (30 °C±2 °C, y 65 % de HR±5 %) y *condiciones de almacenamiento acelerado* (40 °C±2 °C y 75 % de HR ±5 %). Los datos experimentales muestran una elevada estabilidad de las propiedades químico-físicas de la formulación analizada, en todas las condiciones del estudio, incluidas las *condiciones de almacenamiento acelerado* que son predictivas de la estabilidad a los 24 meses en las *condiciones a largo plazo*.

30 EJEMPLO 4

[0081] Se realizó una prueba para evaluar el comportamiento reológico de los dos polímeros, es decir, ácido hialurónico y goma xantana, contenidos en la composición del ejemplo 1. El perfil reológico se evaluó tanto a valores bajos de tensión de cizallamiento (simulación del tiempo de instilación en el ojo de la composición del Ejemplo 1) como a altas tensiones de cizallamiento (simulación del fenómeno de parpadeo del párpado).

[0082] Los datos mostraron una mayor viscosidad de la combinación de los dos polímeros en comparación con los polímeros individuales de ácido hialurónico y goma xantana. Este comportamiento se pone de manifiesto en el gráfico de la Figura 2 adjunta.

40 **[0083]** Los altos valores de viscosidad a bajas velocidades de cizallamiento evidencian un mayor tiempo de residencia en la superficie ocular, mientras que una menor viscosidad a altas velocidades de cizallamiento indica una mejor conformidad del paciente.

45 **[0084]** Al valor de la tensión de cizallamiento de $\gamma = 150 \text{ s}^{-1}$, la viscosidad de las soluciones individuales de hialuronato de sodio (HA) y goma xantana (XNT) es de 3,4 y 12 mPas, respectivamente. La solución que contenía la combinación de los dos polímeros produjo una viscosidad de 20 mPas, que era un 77 % superior a lo esperado de una combinación simple. Estos datos ponen de relieve y respaldan el efecto sinérgico de la combinación de los dos polímeros.

EJEMPLO 5

Efecto osmoprotector en un modelo *in vitro* de ojo seco

[0085] Se realizó una prueba para evaluar el posible efecto protector de los osmoprotectores glicina, prolina y betaína solos o en una mezcla de dos (Glicina + Betaína; Glicina + Prolina).

[0086] En un modelo *in vitro* de ojo seco, se indujo estrés hiperosmolar con NaCl (500 mOsm) en células epiteliales de córnea de conejo (SIRC). El efecto protector se evaluó analizando la expresión de genes proinflamatorios tales como ciclooxigenasa 2 (COX2), el factor de necrosis tumoral A (TNFA) y la interleucina 1B (ILB).

[0087] Los datos de RT-PCR en tiempo real mostraron que el tratamiento con 0,1 % de glicina (GLY) y 0,07 % de prolina (PRO) redujo la expresión de los mensajeros de TNFA (Figura 3B) e IL1B (Figura 3 C) con respecto a CTRL + (NaCl 500 mOsm), aunque la prolina no alcanzó significación estadística frente al TNFA, como se ilustra en la Figura 3 B adjunta.

[0088] La mezcla de 0,1 % de GLY + 0,07 % de PRO fue capaz de reducir ambos genes proinflamatorios (TNFA, $^{##}p \leq 0,001$ %; IL1B, $^{####}p \leq 0,0001$ %) con respecto a CTRL+, aunque el efecto parece atribuible únicamente a la acción de la glicina, y no a una sinergia de ambos aminoácidos (Figuras 3B y 3C).

[0089] El tratamiento con 0,25 % de betaína (BET) demostró ser eficaz para reducir la expresión de los tres genes proinflamatorios analizados en aproximadamente un 70 % con respecto al CTRL + (Figuras 3 A-C).

[0090] A diferencia de la mezcla de 0,1 % de GLY + 0,07 % de PRO, se observó cómo el tratamiento de SIRC con la combinación de 0,1 % de GLY + 0,25 % de BET (combinación de polímeros contenidos en la composición de la invención) redujo significativamente los niveles de expresión de COX2, TNFA e IL1B con respecto a CTRL + con mayor eficacia que el tratamiento con osmoprotectores únicos, mostrando así una acción sinérgica de la combinación de glicina y betaína (Figura 3 A-C).

[0091] Estos resultados demuestran que la combinación de los osmoprotectores glicina y betaína, contenidos en la composición combinada de la invención, tienen un elevado efecto osmoprotector, lo que muestra un efecto sinérgico en la reducción de la expresión de genes implicados en procesos inflamatorios que se desencadenan en condiciones de estrés hiperosmótico.

[0092] Los datos se resumen en los gráficos de la Figura 3 que muestran los niveles de expresión génica de A) COX2, B) TNFA y C) ILB en células SIRC sometidas a estrés hiperosmolar con NaCl 500 mOsm y tratadas con 0,1 % de GLY, 0,07 % de PRO, 0,25 % de BET, 0,1 % de GLY + 0,25 % de BET o 0,1 % de GLY + 0,07 % de PRO durante 4 horas. Los datos representan la media $\pm$ SEM del factor de cambio de $n = 3$ replicados por condición con respecto al calibrador (CTRL-, 300 mOsm).

[0093] $^{#}p \leq 0,05$; $^{##}p \leq 0,01$; $^{###}p \leq 0,001$; $^{####}p \leq 0,0001$ frente a CTRL+ (500 mOsm); $^{***}p \leq 0,001$; $^{****}p \leq 0,0001$ frente a CTRL-. ANOVA unidireccional seguido de la prueba *post-hoc* de Sidak.

EJEMPLO 6

Actividad de reepitelización en monocapas de células epiteliales corneales humanas (CEH)

[0094] Se llevó a cabo un ensayo para evaluar la actividad de reepitelización de los polímeros de 0,2 % de xantana (0,2 % de XNT) y 0,2 % de ácido hialurónico (0,2 % de HA) solos y combinados (0,2 % de XNT + 0,2 % de HA) en células epiteliales de córnea humana (CEH) mediante ensayo de raspado. El análisis de las zonas raspadas muestra que, a T24 h, 0,2 % de XNT y 0,2 % de HA, cuando se utilizan solos no son capaces de reducir las áreas de raspado de forma estadísticamente significativa con respecto a la condición basal (Basal).

[0095] Por el contrario, la combinación de 0,2 % de XNT + 0,2 % de HA reduce significativamente el área de raspado a T24 h con respecto al valor Basal, mostrando un efecto sinérgico ($^{**}p \leq 0,01$ frente al valor Basal, Figura 4). Adicionalmente, el análisis estadístico muestra que 0,2 % de XNT y 0,2 % de HA solos son estadísticamente diferentes de la asociación de 0,2 % de XNT + 0,2 % de HA ($^{*}p \leq 0,01$ frente a 0,2 % de XNT + 0,2 % de HA, Figura 4), lo que corrobora el efecto sinérgico de los dos polímeros.

[0096] Los datos de los ensayos se resumen en la Figura 4, que muestra el cierre de la tendencia del área de raspado de T0 a T24 h en presencia de 0,2 % de XNT, 0,2 % de HA y la asociación de 0,2 % de XNT + 0,2 % de HA en células CEH. $^{**}p \leq 0,01$ frente al valor basal. $^{#}p \leq 0,05$ frente a 0,2 % de XNT + 0,2 % de HA. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante la prueba ANOVA unidireccional seguida de la prueba *post-hoc* de Sidak.

EJEMPLO 7

Actividad antioxidante en células CEH

[0097] Se realizó una prueba para verificar el efecto antioxidante de 0,2 % de xantana (0,2 % de XNT), 0,2 % de xantana + 0,2 % de ácido hialurónico (0,2 % de XNT + 0,2 % de HA) y su asociación con los osmoprotectores 0,1 % de glicina y 0,25 % de betaína (XNT + HA + Gly + Bet) en células CEH.

[0098] El estrés oxidativo se indujo con glucosa oxidasa (GOX) y el efecto antioxidante, en términos de viabilidad celular, se midió con el ensayo de lactato deshidrogenasa (LDH). Del análisis de los porcentajes de reducción de la viabilidad celular, se observa que 0,2 % de XNT por sí sola produce un aumento de la viabilidad celular que, no obstante, no alcanza significación estadística con respecto a CTRL- (74 % de viabilidad, Figura 5). Por el contrario, la asociación de 0,2 % de XNT + 0,2 % de HA aumenta la viabilidad celular de forma estadísticamente significativa con respecto a CTRL- (88 % de viabilidad, $*p \leq 0,05$, Figura 5). Adicionalmente, es interesante observar que este efecto se hace aún más evidente cuando los dos polímeros se combinan con osmoprotectores en las mezclas XNT + HA + Gly + Bet. De hecho, la asociación XNT + HA + Gly + Bet aumenta la viabilidad celular (123 % de viabilidad) de forma estadísticamente significativa tanto con respecto a CTRL- ($**p \leq 0,01$) como XNT de 0,2 % ($#p \leq 0,05$ Figura 5).

[0099] Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto el efecto antioxidante de los dos polímeros, 0,2 % de xantana y 0,2 % de HA, cuando se utilizan asociados. Adicionalmente, cabe señalar que este efecto es aún más evidente cuando los dos polímeros se asocian con los osmoprotectores 0,1 % de glicina y 0,25 % de betaína, lo que demuestra un sorprendente y ventajoso efecto sinérgico de los componentes. La prueba de viabilidad celular mediante el ensayo de lactato deshidrogenasa (LDH) tras el estrés oxidativo inducido con glucosa oxidasa (GOX), también se realizó sobre los osmoprotectores individuales y sobre la asociación de estos últimos, como se muestra en la Figura 9.

[0100] Los osmoprotectores individuales 0,25 % de betaína y 0,1 % de glicina, muestran un marcado efecto antioxidante *per se* (Figura 9): este efecto se puso de manifiesto mediante el ensayo LDH, donde la viabilidad celular medida tras el tratamiento con GOX es igual al 65 % en el caso de la glicina y al 98 % en el de la betaína. La asociación de ambos osmoprotectores (GLY + BET) mostró un mayor efecto antioxidante (108 %, $***p \leq 0,001$ frente al valor basal, Figura 9) con respecto a los componentes individuales y con respecto a la asociación (GLY + PRO). Estos datos confirman la sinergia de su asociación, que aporta una contribución nada desdeñable y, al mismo tiempo, ventajosa a la asociación con los polímeros dentro de dicha formulación (véase la Figura 5).

EJEMPLO 8

Actividad antiinflamatoria en células de adenocarcinoma de pulmón humano (A549)

[0101] Con el fin de evaluar el efecto antiinflamatorio potencial de los polímeros de 0,2 % de XNT y 0,2 % de HA como principios activos únicos y como mezcla, se utilizó el sistema de ensayo *in vitro* "expresión/actividad de COX-2 inducida por IL-1 beta" en células A549.

[0102] De los dos polímeros analizados, sólo el tratamiento con 0,2 % de XNT fue capaz de reducir significativamente ($##p \leq 0,01$ %) la expresión de COX2 con respecto a CTRL+IL1B (Figura 6).

[0103] Adicionalmente, se observó que el tratamiento de A549 con la combinación de 0,2 % de XNT + 0,2 % de HA fue capaz de reducir significativamente ($##p \leq 0,01$ %) la expresión del gen proinflamatorio analizado con respecto a CTRL + IL1B.

[0104] Los datos se resumen en la Figura 6, que ilustra los niveles de expresión del gen de COX2 en células A549 pretratadas durante 2 horas con 0,2 % de XNT, 0,2 % de HA o 0,2 % de XNT + 0,2 % de HA e inducidas con IL1B durante 18 horas. Los datos representan la media $\pm$ SEM del factor de cambio de $n = 3$ replicados por condición con respecto al calibrador (CTRL-).

[0105] $##p \leq 0,01$ frente a CTRL+IL1B; $****p \leq 0,0001$ frente a CTRL-. ANOVA unidireccional seguido de la prueba *post-hoc* de Sidak.

EJEMPLO 9

Ensayo comparativo sobre la actividad de reepitelización en células CEH multicapa.

[0106] Se llevó a cabo un estudio comparativo de reepitelización *in vitro* en una multicapa 3D de células CEH, sometidas al modelo de ensayo de raspado, para encontrar el tipo de actividad que se obtiene de la combinación de los componentes de la composición: ácido hialurónico, en particular la sal de sodio, goma xantana, glicina y betaína, en particular betaína HCl.

[0107] Se compararon las actividades de los siguientes componentes/ingredientes:

- Mezcla de ácido hialurónico (HA) y trehalosa
- Ácido hialurónico (HA)
- Goma xantana
- Ácido hialurónico y goma xantana (XNT)
- Glicina y betaína
- Sal sódica de ácido hialurónico, goma xantana, glicina y betaína HC.

[0108] Con el fin de monitorizar las diferentes fases del proceso de reepitelización corneal (fases de migración y remodelación) a las 24 y 48 horas tras la inducción de la herida, se llevaron a cabo las siguientes investigaciones:

- Análisis histológico con hematoxilina/eosina (H&E);
- Análisis inmunohistoquímico de la integrina $\beta 1$ (ITGB1)
- Metaloproteinasa 9 (MMP9)

[0109] Se trata de elementos y procesos implicados en la modulación de la fase de migración y en la remodelación de la matriz extracelular (MEC) durante el proceso de reepitelización.

[0110] Los resultados de las pruebas comparativas a las 24 y 48 horas, respectivamente, se resumen en la siguiente tabla comparativa:

		H&E	ITGB1	MMP9
0,15 % de HA + 3 % de TREALOSA	24H	=	=	=
	48H	=	+	=
ÁCIDO HIALURÓNICO	24H	=	=	=
	48H	=	=	+
GOMA XANTANA	24H	=	+	=
	48H	+	+	+
HA + XNT	24H	+	=	=
	48H	+	+	=
GLICINA + BETAÍNA	24H	+	+	=
	48H		+	+
XNT + HA + GLY + BET	24H	++	++	+
	48H	++	++	+

[0111] Como puede verse en los resultados anteriores, la formulación que contiene sal sódica de ácido hialurónico, goma xantana, glicina y betaína HCl, según la invención, mostraron los mejores resultados, promoviendo el proceso de reepitelización desde el inicio de la fase migratoria y permitiendo tanto el cierre de la herida como la remodelación efectiva de la MEC a partir de las 24 horas. Se ha observado que el efecto de reepitelización con la composición de la invención es sorprendentemente más rápido que el efecto encontrado con los otros componentes probados.

[0112] Los resultados obtenidos se aprecian inmediatamente en las reproducciones fotográficas ilustradas en la figura 8 adjunta.

[0113] Conclusiones de la prueba comparativa:

- 0,2 % de goma xantana: A las 48 horas favoreció una modulación eficiente de la fase de migración
- 0,2 % de ácido hialurónico: A las 48 horas favorece la remodelación tisular
- 0,2 % de ácido hialurónico + 0,2 % de goma xantana: A las 24 horas, el efecto sinérgico favoreció la proliferación celular temprana
- 0,1 % de Glicina + 0,25 % de Betaína: A las 24 horas, la mezcla de dos componentes mostró una eficacia precoz para promover la fase de migración y anticipar la remodelación tisular
- Composición combinada de 4 ingredientes de la invención: mostró los mejores resultados al promover el proceso de reepitelización desde el inicio de la fase migratoria, favoreciendo el cierre de la herida y la remodelación eficaz de la matriz extracelular (MEC).

EJEMPLO 10

Estudio de estabilidad de la prueba de tensión a 60 °C durante 4 semanas.

[0114] Una composición del Ejemplo 2 se sometió a un estudio de prueba de tensión, en condiciones de temperatura de 60 °C, para evaluar el rendimiento y las características químico-físicas de la formulación. Los datos experimentales

muestran una elevada estabilidad de las propiedades químico-físicas de la formulación analizada.

[0115] En particular, se probó una composición F1 con la formulación del Ejemplo 2 y una cantidad de manitol del 4 %.

[0116] Esta composición de la invención se sometió a un estudio comparativo de prueba de tensión, en condiciones de temperatura de 60 °C, y se comparó con una formulación de composición diferente actualmente en el mercado, como se muestra en la Tabla 1 (Figura10-E1).

Tabla 1. Composición Formulación E1

Componentes	Función
Bromfenaco	Sustancia activa - 0,090 % (p/v)
Tetraborato de sodio (bórax)	Tampón
Sulfito sódico anhidro	Agente isotónico
Tiloxapol	Agente estabilizante
Povidona (K30)	Agente estabilizante
Cloruro de benzalconio	Agente antimicrobiano
Edetato disódico	Agente quelante
Hidróxido de sodio	Corrector del pH
Agua	Disolvente

[0117] En particular, a las 4 semanas a 60 °C ambas formulaciones muestran una tendencia constante del pH durante todo el periodo de estudio, pero el porcentaje de ensayo (% Ensayo) de la cantidad de Bromfenaco en las formulaciones probadas durante el estudio de estabilidad destaca una mayor estabilidad para la formulación F1, en comparación con la formulación E1, es decir, del 92 % y 87 %, respectivamente.

[0118] La composición de la formulación objeto de la presente solicitud ha conducido inesperadamente a mejores resultados de estabilidad para los parámetros químico-físicos tomados en consideración, en particular para la recuperación del ensayo activo del Bromfenaco, como muestran los gráficos de la Figura 10 adjunta.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que comprende un polímero lineal a base de ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un polímero ramificado a base de goma xantana o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y osmoprotectores, en donde dichos osmoprotectores comprenden una combinación de glicina y betaína, opcionalmente en forma de sal, preferentemente como betaína HCl.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ácido hialurónico o una sal del mismo está presente en una cantidad comprendida en el intervalo del 0,01 al 5 %, del 0,05 al 0,5 %, del 0,1 al 0,3 p/v, y la goma xantana o una sal de la misma está comprendida en el intervalo del 0,01 al 5 %, del 0,05 al 0,5, del 0,1 al 0,3 % p/v.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la glicina está presente en una cantidad comprendida en el intervalo del 0,01 al 1 %, del 0,05 al 0,2 % p/v y/o la betaína está presente en una cantidad comprendida en el intervalo del 0,01 al 3 %, del 0,1 al 0,5 % p/v y, opcionalmente, el ácido hialurónico tiene un peso molecular promedio en el intervalo de 0,2 MDa a 2,5 MDa.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el ácido hialurónico está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada entre sodio, potasio, calcio, magnesio y aminoácidos catiónicos.
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además un agente isotonzante seleccionado preferentemente entre cloruro sódico, cloruro potásico, manitol, glicerina, dextrosa, glicol tal como, por ejemplo, propilenglicol o etilenglicol y sus mezclas.
6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además un tampón o un sistema tampón seleccionado preferentemente entre tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato, tampones borato, tampones a base de trometamol, histidina, arginina, y tampón o mezclas de sistemas tampón, agentes emulsionantes, estabilizantes, solubilizantes, antioxidantes y mezclas de los mismos.
7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que tiene un pH de 4,0 a 9,0, preferentemente de 6,8 a 7,6.
8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en forma líquida como solución acuosa o en forma semilíquida como gel.
9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 anteriores, que comprende además un principio farmacológicamente activo seleccionado entre los antihistamínicos, antibióticos, fármacos antiglaucomatosos, fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, antialérgicos, antivíricos, anestésicos, midriáticos y mezclas de los mismos.
10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 anteriores, en donde el ácido hialurónico o una sal del mismo está presente en una cantidad comprendida en el intervalo del 0,01 % al 5 %, del 0,05 al 0,5 %, de 0,1 a 0,3 p/v, goma xantana o una sal de la misma está comprendida en el intervalo del 0,01 al 5 %, del 0,05 al 0,5, de 0,1 a 0,3 % p/v, la glicina está presente en una cantidad comprendida en el intervalo del 0,01 al 1 %, del 0,05 al 0,2 % en p/v y/o la betaína está presente en una cantidad comprendida en el intervalo del 0,01 al 3 %, del 0,1 al 0,5 % p/v.
11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 anteriores, que comprende además manitol, preferentemente en una cantidad comprendida en el intervalo del 1,0 al 4,0 %.
12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 anteriores, que comprende además bromfenaco o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso como medicamento, en particular para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad ocular, en particular en el tratamiento de la inflamación de la parte posterior del ojo, o de lesiones o abrasiones de la superficie ocular.
14. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en el tratamiento del ojo seco.
15. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende un principio farmacológicamente activo seleccionado entre antihistamínicos, antibióticos, fármacos antiglaucomatosos, fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, antialérgicos, antivíricos, anestésicos, midriáticos y mezclas de los mismos, para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad ocular, en particular síndromes alérgicos, enfermedades infecciosas e inflamatorias córneo-conjuntivales de origen bacteriano o vírico, tal como conjuntivitis, blefaritis y queratitis, glaucoma, ojo seco con síntomas leves-moderados a graves, y en prevención en casos de cirugía

oftálmica.

FIGURA 1

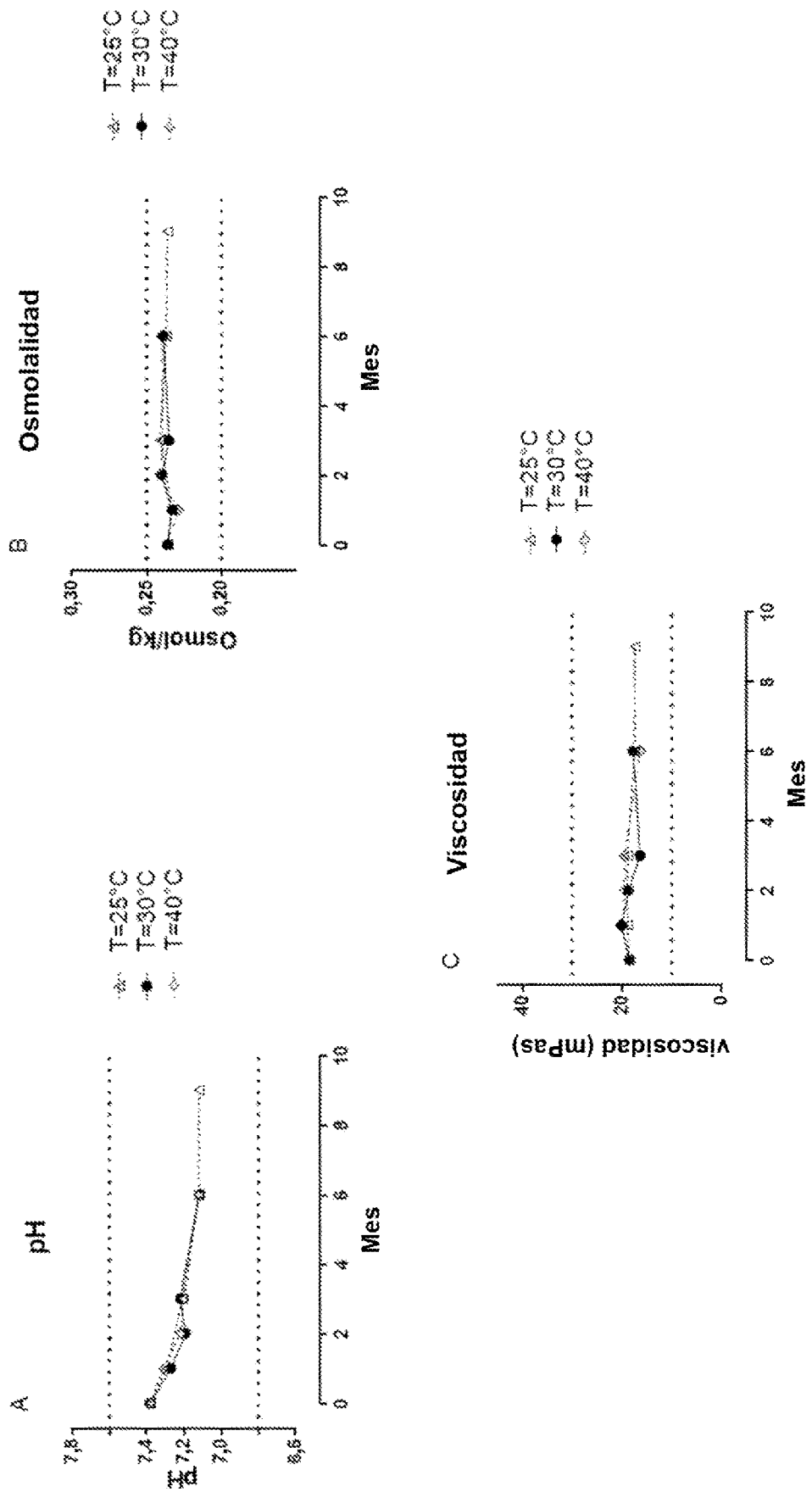


FIGURA 2

CA 001-2500

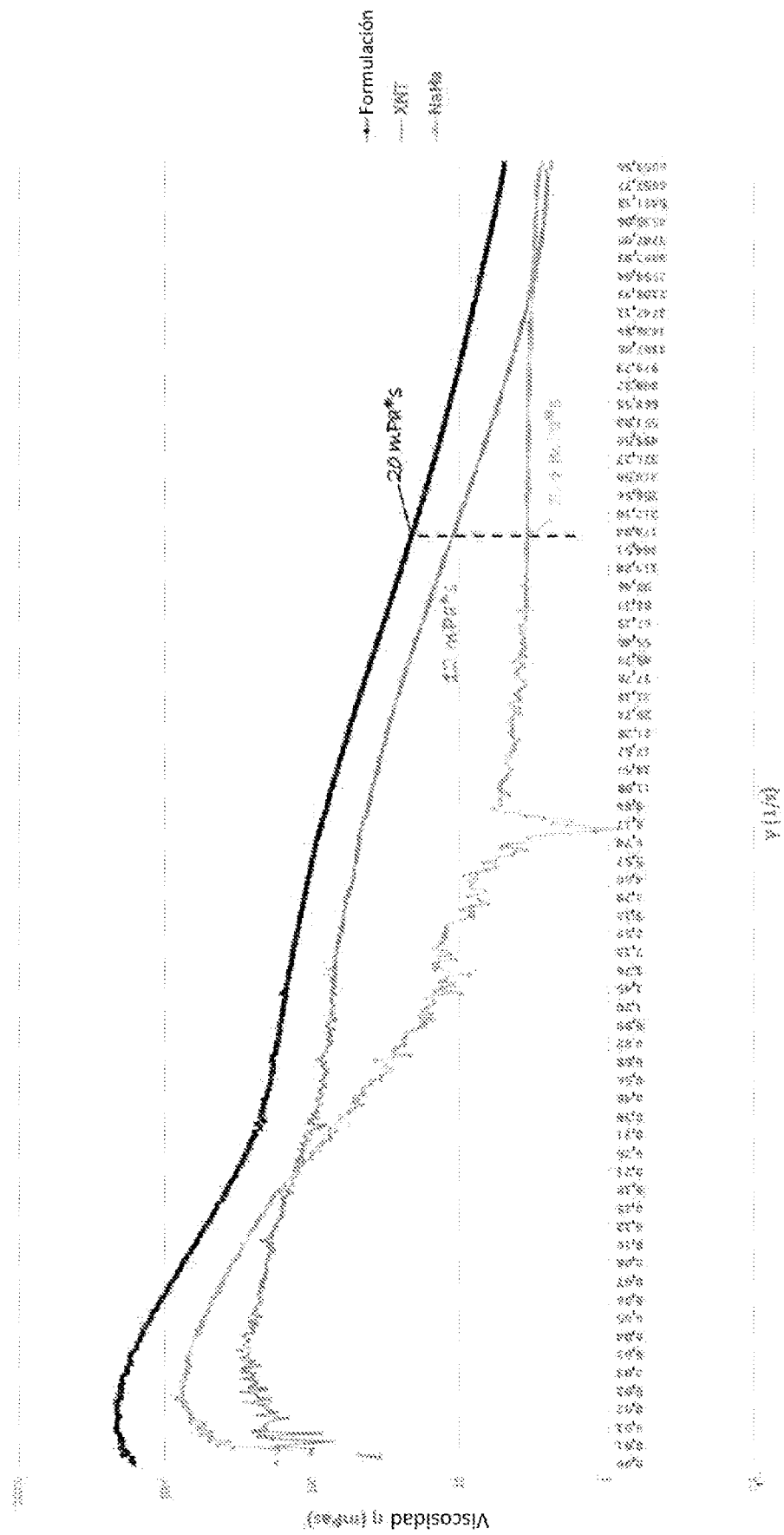


FIGURA 3

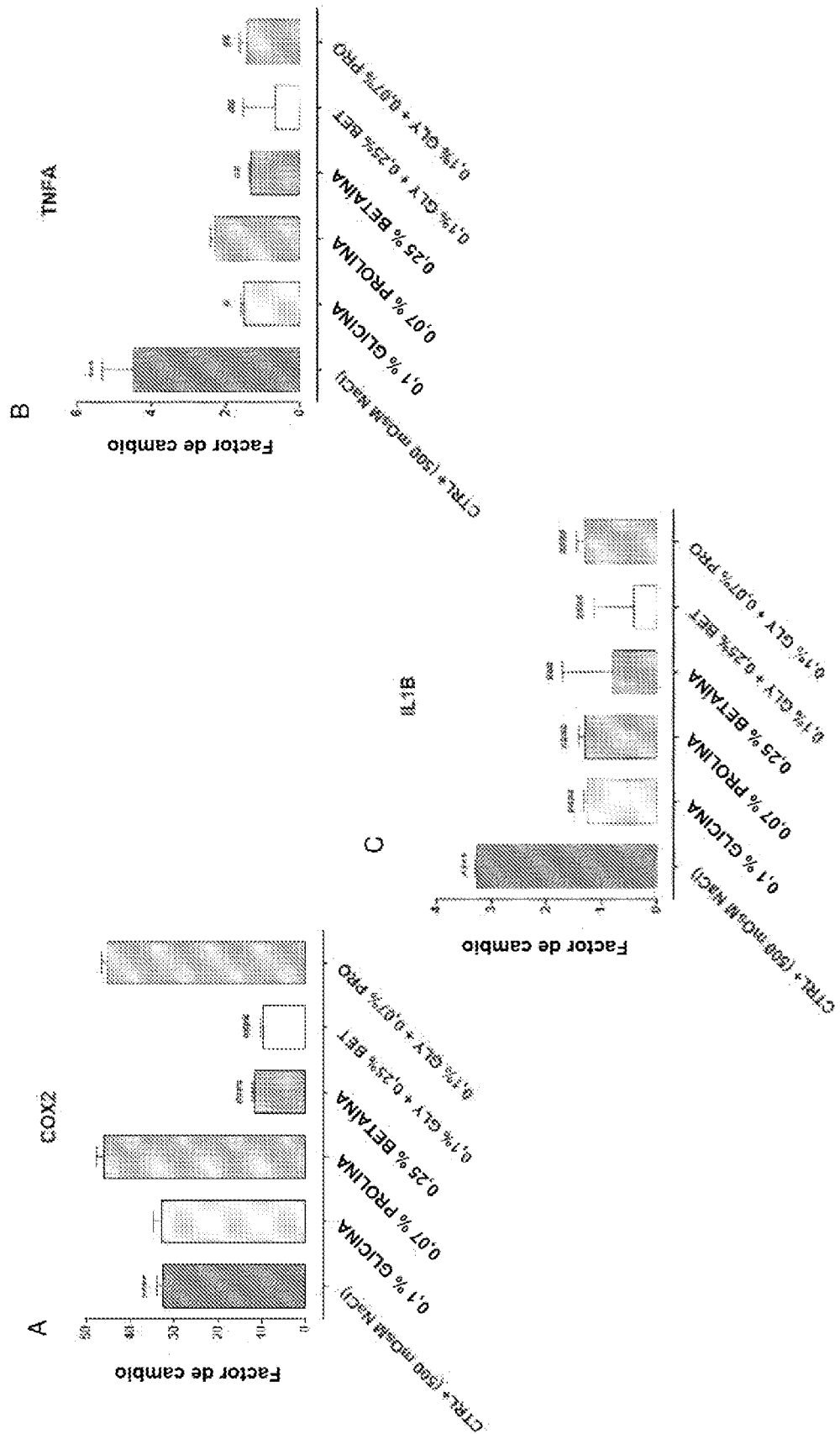


FIGURA 4

Actividad de reepitelización sobre células epiteliales corneanas humanas (CEH) en monocapa

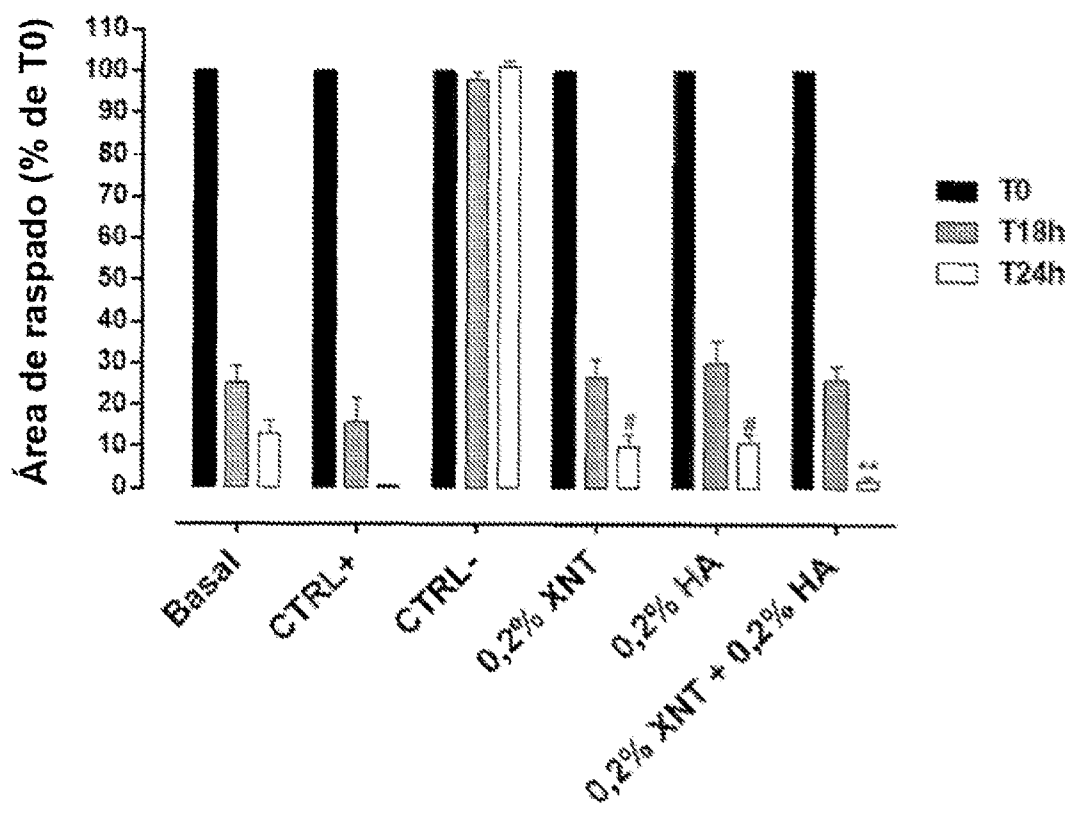


FIGURA 5

Viabilidad celular mediante ensayo de lactato deshidrogenasa (LDH) sobre células epiteliales corneanas humanas (CEH)

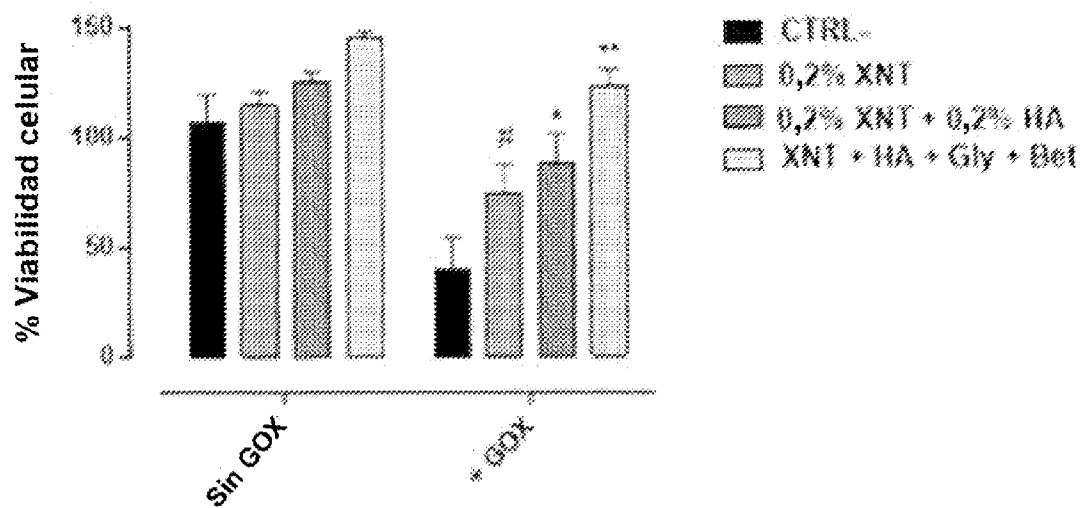


FIGURA 6

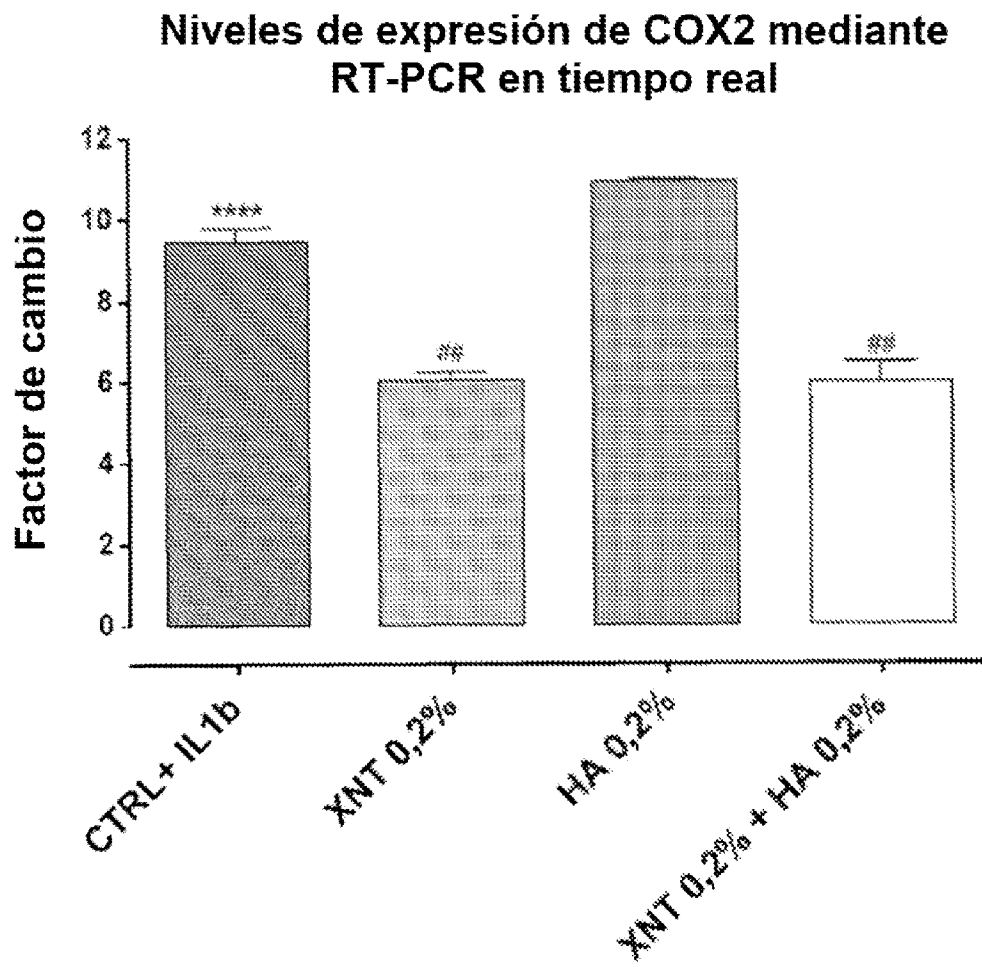


FIGURA 7

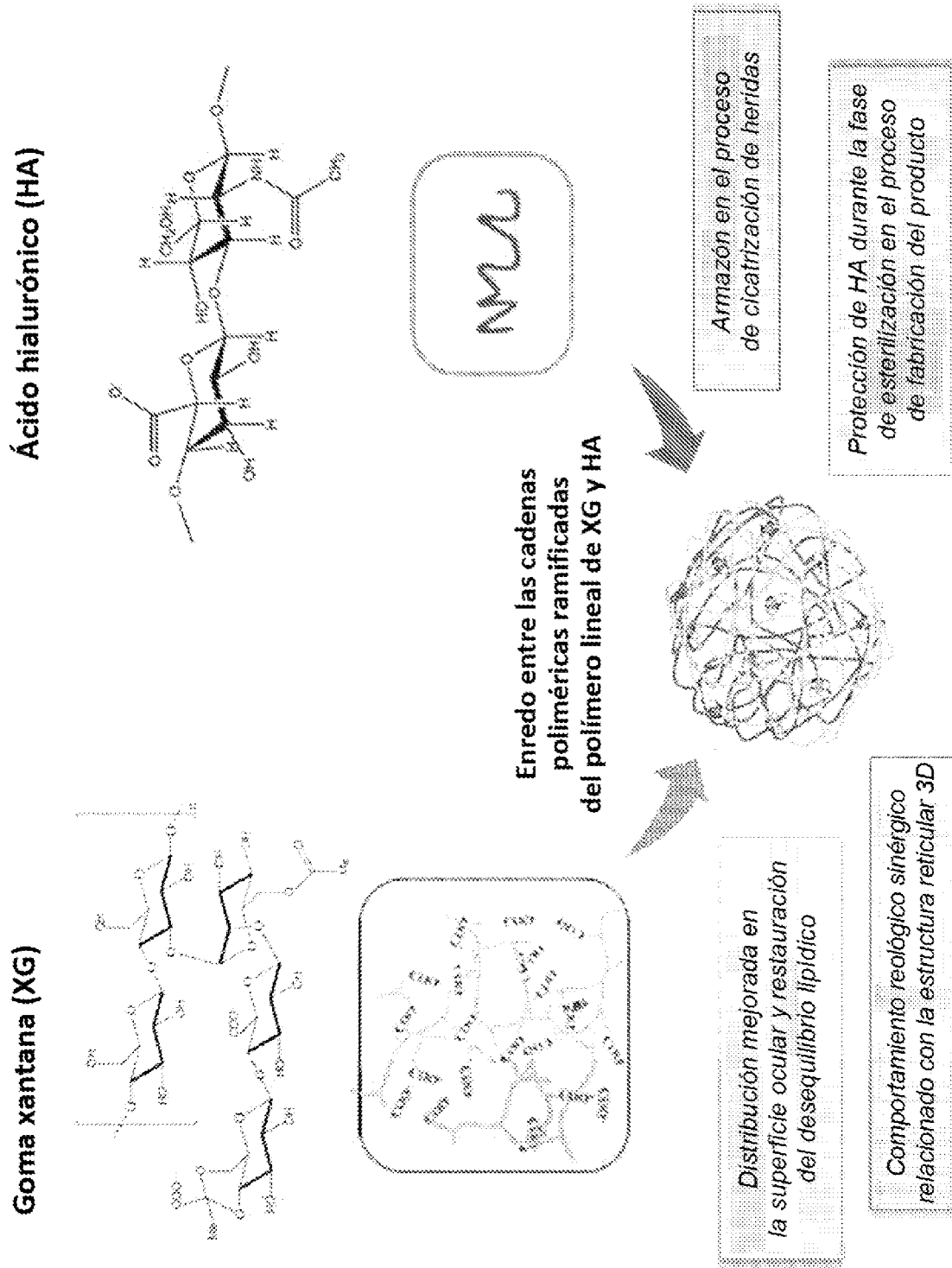
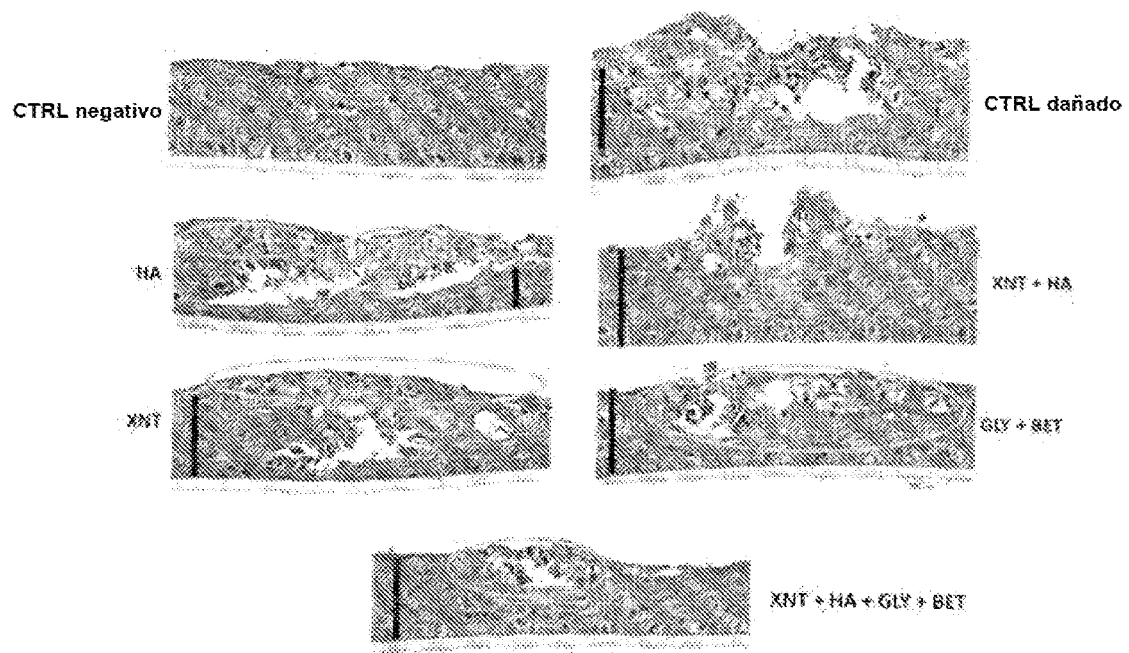


FIGURA 8



Fase proliferativa: resulta en aumento del grosor epitelial

Remodelado: los bordes de las lesiones se convierten en lisos y la estructura estratificada regular se restaura

FIGURA 9

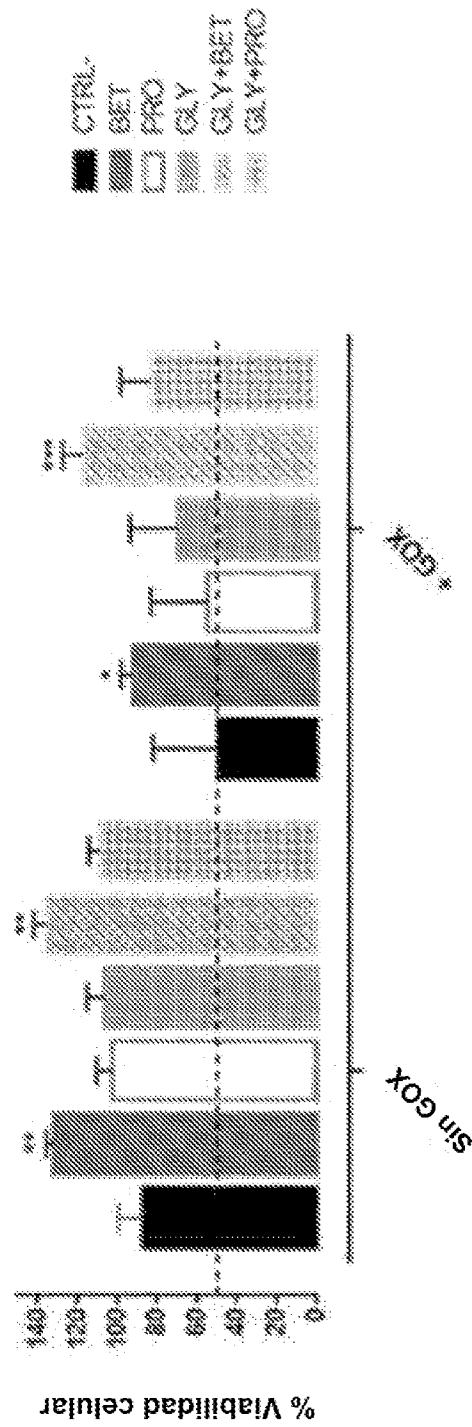


FIGURA 10

