



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 343 512**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 38/13 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01982692 .4**

96 Fecha de presentación : **01.11.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1441696**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

54 Título: **Procedimiento y composición para el tratamiento del ojo seco.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.08.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.08.2010

73 Titular/es: **Yissum Research Development
Company of the Hebrew University of Jerusalem
Hi Tech Park, Edmond Safra Campus Givat Ram
91390 Jerusalem, IL
Novagali Pharma S.A.**

72 Inventor/es: **Benita, Simon y
Lambert, Gregory**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Procedimiento y composición para el tratamiento del ojo seco.

5 Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere, en general, al tratamiento de una afección de ojo seco, y, particularmente, a un procedimiento y a una composición para dicho fin que forma una película lagrimal artificial sobre la superficie del ojo que actúa inhibiendo la evaporación desde la misma, y administrando a la superficie del ojo un medicamento eficaz para tratar una enfermedad del ojo.

Estado de la técnica anterior

15 El objeto principal de la presente invención es el tratamiento de una afección de ojo seco mediante un procedimiento y una composición que actúa lubricando el ojo y reduciendo la evaporación de fluido desde la superficie corneal. Normalmente, la córnea mantiene esta superficie en un estado húmedo y lubricado, que es afectada cuando el ojo padece una afección de ojo seco.

20 La deshidratación de la humedad del ojo da lugar a diversas molestias, tales como sequedad ocular, así como sensaciones de ardor y escozor. Pero la consecuencia más seria de una afección de ojo seco es una pérdida de agudeza visual que, si persiste y no es corregida, puede resultar en un daño permanente. La enfermedad de ojo seco actúa degradando la superficie ocular expuesta y puede causar una rotura completa de los tejidos oculares. En un caso extremo, esto puede necesitar de un trasplante de córnea.

30 Los síntomas que acompañan a una afección de ojo seco son exacerbados cuando el ojo es cubierto por una lente de contacto. La tasa de evaporación de líquido desde el ojo es acelerada por la lente de contacto, cuya presencia resulta en una formación de meniscos que promueve la evaporación incluso cuando el ojo tiene una película lagrimal natural adecuada.

35 El tratamiento normal prescrito para una afección de ojo seco es aliviar sus síntomas mediante la aplicación tópica de un sustituto de película lagrimal que añade un volumen considerable de líquido a la superficie anterior del ojo. Una composición típica que funciona como un sustituto de película lagrimal incluye soluciones poliméricas solubles. De interés en la técnica anterior, en este sentido, es la patente US 4.421.740 de Trager, que divulga una composición lagrimal artificial formada por una solución hipotónica acuosa de lecitina, un fosfolípido y un agente de ajuste de viscosidad.

40 De interés particular, en la técnica anterior, son las patentes US siguientes, siendo Korb co-inventor de cada una de ellas. De esta manera, en adelante en la presente memoria, se hará referencia a estas patentes como patentes Korb:

I. 4.914.088 (1990)

45 II. 5.278.151 (1994)

III. 5.371.108 (1994)

IV. 5.294.607 (1994)

50 Las patentes Korb indican que un ojo normal tiene una superficie ocular recubierta con una película lagrimal compuesta de:

(a) una capa mucosa interior en contacto con la superficie ocular del ojo

55 (b) una capa acuosa media que es la fuente de humedad, y

(c) una capa lipídica exterior que minimiza la evaporación de la humedad desde la película.

60 El “ojo seco” se experimenta cuando la capa exterior (c) de la película lagrimal es defectuosa. El tratamiento del ojo seco divulgado y reivindicado en las patentes I a IV implica la aplicación tópica al ojo de fosfolípidos, que forman una película artificial sobre el ojo que reproduce exactamente una capa lipídica exterior normal y mantiene el ojo en condición húmeda.

65 La patente I está dirigida a una película lagrimal artificial formada por:

“una capa de un fosfolípido complejo que tiene una carga neta positiva o negativa”.

Según esta patente Korb, la importancia de una carga neta positiva o negativa es que, en cualquier caso, las moléculas cargadas en la película que recubre la superficie del ojo “se repelen unas a las otras” y, al hacerlo, mantienen “la integridad de los fosfolípidos en la misma” de manera que actúa “como una barrera que reduce la evaporación”. De esta manera, una carga de repulsión negativa o positiva es lo que el inventor de la presente invención considera como el quid de la presente invención.

La patente I no tiene en cuenta que la superficie del ojo bajo tratamiento es aniónica y, por lo tanto, interactuará electrostáticamente con un recubrimiento cargado en una manera que depende de la polaridad de la carga. Según la patente I, la polaridad de la carga no importa, ya que en cualquiera de las polaridades las moléculas cargadas en la película se repelen unas a las otras.

Un aspecto importante de la presente invención es no solo que tiene una carga neta positiva, sino que también la intensidad y la distribución de la carga es tal que hace que la película se adhiera electrostáticamente a la totalidad de la superficie del ojo cargada aniónicamente, para proporcionar una barrera efectiva para la humedad. Una carga positiva débil no conseguiría este resultado. En vista de que en la presente invención, las moléculas cargadas positivamente en la película que recubre la superficie del ojo se unen electrostáticamente a las moléculas cargadas negativamente sobre esta superficie, la pareja electrostática resultante es neutra y las parejas no se repelen entre sí.

La patente Korb II divulga una composición de tratamiento de ojo que comprende

“una capa de un fosfolípido complejo que tiene una carga neta” y

“una capa de un aceite esencialmente no polar sobre dicha capa fosfolipídica”, estando las capas fosfolipídica y de aceite en una cantidad “inferior a la cantidad que resultaría en una considerable visión borrosa prolongada”.

Según la Patente II, los fosfolípidos preferentes son los que “presentan una carga neta negativa ya que las moléculas cargadas negativamente serán repelidas por la superficie ocular cargada negativamente, permitiendo, de esta manera, el mantenimiento de una capa acuosa relativamente gruesa”.

Por el contrario, la presente invención que se refiere a una composición cargada positivamente, explota el hecho de que la superficie del ojo está cargada negativamente (aniónica) de manera que la composición es atraída electrostáticamente a esta superficie para crear un recubrimiento que previene el escape de humedad desde la superficie del ojo durante un periodo de retención prolongado.

La patente Korb III divulga también una composición en la que el fosfolípido tiene una carga neta negativa o positiva que hace que las moléculas en la película lagrimal que recubre la superficie del ojo se repelan unas a las otras para mantener la integridad de la película. En la patente Korb IV, la composición de tratamiento de ojo es una mezcla de un fosfolípido cargado y un aceite no polar en una emulsión de agua meta-estable.

Es esencial para la presente invención que la emulsión que recubre la superficie del ojo, para formar una película sobre el mismo, presente una carga neta positiva que esté distribuida uniformemente a lo largo de la película de manera que sea atraída electrostáticamente a la totalidad de la superficie aniónica del ojo, por lo que las moléculas sobre la superficie de la película no se repelen unas a las otras, pero son atraídas a la superficie del ojo.

También es de interés particular, con respecto a la técnica anterior, la publicación de patente PCT WO 95/31211 (25 Nov. 1995) de Allergan, Inc. Esta publicación divulga una emulsión para aplicación tópica a tejido ocular que incluye ciclosporina mezclada con aceite de ricino. Tal como se indica en esta publicación, la ciclosporina comprende un grupo de oligopéptidos cíclicos, cuyo componente principal es la ciclosporina A ($C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$). Se ha descubierto que la ciclosporina es efectiva en el tratamiento de una afección de ojo seco.

Resumen de la invención

En vista de lo indicado anteriormente, el objetivo principal de la presente invención es proporcionar una composición y un procedimiento mejorados para tratar una afección de ojo seco aplicando tópicamente a la superficie del ojo una emulsión que forma una película lagrimal que se adhiere electrostáticamente a la totalidad de la superficie del ojo y actúa lubricando el ojo e inhibiendo la evaporación de humedad desde el mismo.

Entre las ventajas considerables de un procedimiento y una composición según la invención se encuentran las siguientes:

- A. La película lagrimal derivada de la emulsión presenta una fuerte carga positiva neta que está distribuida uniformemente a lo largo de la superficie de la película, por lo que la película es atraída electrostáticamente a la totalidad del área de la superficie del ojo, cargada negativamente, y no hay zonas no recubiertas.
- B. La atracción electrostática entre la película lagrimal artificial y la superficie del ojo mantiene el contacto adhesivo entre las mismas durante un periodo de retención prolongado y la película lagrimal no puede ser eliminada fácilmente.

C. La película lagrimal que recubre la superficie del ojo no tiene efectos adversos, ya que la película no incluye tóxicos ni otros agentes dañinos.

También es un objeto de la presente invención proporcionar una composición del tipo anterior que incorpore en la misma un agente terapéutico, tal como ciclosporina A, que cuando la composición es aplicada tópicamente, entonces suministra el agente al ojo. La liberación del agente desde la película de recubrimiento a la superficie del ojo se mantiene durante un periodo prolongado ya que la película se mantiene electrostáticamente en contacto con la misma.

Expresado brevemente, estos objetos se consiguen con un procedimiento y una composición para tratar una afección de ojo seco aplicando tópicamente a las superficies del ojo una emulsión que forma una película lagrimal que actúa lubricando el ojo e inhibiendo la evaporación desde el mismo. La emulsión está constituida por agua, en la que se dispersa una mezcla que incluye un fosfolípido, un aceite no polar y un lípido polar que imparte una carga neta positiva a la película que está distribuida a lo largo de la película, haciendo que la película sea atraída electrostáticamente a la superficie aniónica del ojo, por lo cual la película se adhiere al ojo y no puede ser eliminada. Puede incluirse en la mezcla un agente terapéutico no soluble, tal como ciclosporina que es efectiva contra una afección de ojo y es suministrada al ojo mediante la película.

Descripción detallada de la invención

La ciclosporina A (CsA), un undecapéptido cíclico soluble en lípido, es un fármaco inmunomodulador potente y bien establecido, principalmente para uso oral. Con formulaciones orales, la biodisponibilidad de la CsA es limitada debido a la insolubilidad del fármaco en agua y a su tendencia a separarse inmediatamente como un sólido tras contactar con agua. Además, la biodisponibilidad es altamente dependiente de las interacciones complejas que ocurren entre la formulación y el entrono fisiológico del lumen.

Se ha descubierto que la CsA es efectiva en el tratamiento de queratoconjuntivitis sicca mediada por el sistema inmune (KCS o enfermedad de ojo seco) por medio de la mejora o la restitución de la creación de lágrimas de la glándula lagrimal en pacientes que padecen este síndrome. La enfermedad de ojo seco se caracteriza por sequedad crónica de la conjuntiva y la córnea, así como por producción lagrimal reducida y cambios en la composición de la película lagrimal. Con el fin de mejorar la eficiencia del tratamiento con CsA, se hace necesario incrementar la absorción del fármaco en la glándula lagrimal así como en los tejidos objetivo de córnea y conjuntiva, usando para este propósito una dosis adecuada del fármaco para suprimir la inflamación ocular sin exposición sistémica considerable a CsA.

Debido a que la solubilidad acuosa de la CsA es de entre aproximadamente 20 y 30 $\mu\text{g/ml}$, no hay formulaciones acuosas adecuadas disponibles para una administración ocular del fármaco. Además, si la ciclosporina es administrada oralmente para el tratamiento de KCS, los efectos secundarios acompañantes debidos a la circulación sistémica pueden causar reacciones adversas, tales como hipertricosis o disfunción renal. Además, la concentración de CsA presente en las formulaciones orales es limitada, debido a la naturaleza hidrófoba del fármaco.

Se realizaron estudios sobre penetración de CsA en animales usando formulaciones con CsA basadas en aceite de oliva o aceite de maíz. Se observaron los efectos tóxicos locales sobre la córnea atribuibles a las formulaciones de CsA tópicas o al solvente intrínseco. Tras usar CsA en aceite de oliva, en un examen *ex vivo* sobre córnea bovina, un estudio histológico reveló que el epitelio corneal estaba queratinizado con algunas células necróticas y núcleos picnóticos extraños. Además, varios investigadores han confirmado que el efecto tóxico probable era debido a la CsA, disuelta en aceite de oliva, administrada tópicamente. La conclusión alcanzada es que el aceite de oliva, en lugar de la CsA, era el responsable de los defectos epiteliales superficiales que se desarrollaban en la córnea. De esta manera, debido a su alta hidrofobicidad, es necesario formular la CsA con vehículos compatibles. Estos no son siempre biocompatibles con una administración oftálmica, y pueden presentar algunos problemas de estabilidad, tales como la ranciedad del aceite de oliva. La desventaja de las formulaciones de ungüento concentrado con aceite de maíz es que pueden exacerbar los síntomas (ardor, rojez y picor precoces) de una afección de ojo seco.

Es posible minimizar los problemas relacionados con las sensaciones desagradables y la exacerbación del síndrome reduciendo el contenido de aceite y dispersando la fase oleosa en una fase acuosa, resultando en una emulsión. Los presentes inventores han descubierto que cuando se usa aceite de ricino en el desarrollo de la dosis en emulsión, hay beneficios adicionales para los pacientes con enfermedad de ojo seco, que resultan del prolongado tiempo de retención ocular del vehículo de emulsión. Las gotas de aceite de ricino en la emulsión forman una capa lipídica sobre la película lagrimal, reduciendo la evaporación de las lágrimas naturales limitadas producidas mientras la emulsión permanece en el ojo del paciente.

La investigación de los presentes inventores de una emulsión submicrométrica cargada positivamente, que contiene un fosfolípido que tiene valores de potencial Zeta en el intervalo de 34-45 mV, y un tamaño de gota medio de aproximadamente 150-250 nm, confirma las ventajas considerables que se obtienen cuando el vehículo de emulsión presenta una carga neta positiva, en vez de una carga negativa o neutral.

La atracción electrostática resultante entre las gotas de aceite submicrométricas, cargadas positivamente, en la emulsión y la superficie corneal del ojo, que está cargada negativamente, resulta en un tiempo de residencia o de retención más prolongado que conduce a una mejora de flujo del fármaco tópico.

ES 2 343 512 T3

De esta manera, una emulsión submicrométrica, cargada positivamente, de CsA mejora la concentración local de este medicamento en la conjuntiva y la córnea, que son los tejidos oculares objetivo. Por lo tanto, una emulsión cargada positivamente, según la invención, es mucho más eficaz terapéuticamente que una emulsión carga negativamente, que tenga una composición similar.

La Composición. Las siguientes representan formulaciones para una composición según la invención para tratar una afección de ojo seco.

La Formulación (1) es una emulsión positiva sin ciclosporina a aplicar tópicamente a una superficie de un ojo para crear sobre la superficie una película lagrimal artificial. La Formulación (2), que es para una emulsión de CsA positiva, tiene los mismos ingredientes que la Formulación (1), a la que se añade ciclosporina. La película resultante sirve como un vehículo para suministrar el medicamento a la superficie del ojo.

Ciclosporina A	0,00	0,20
Aceite de ricino	2,50	2,50
Lipoid E-80	0,50	0,50
Estearilamina	0,12	0,12
Vitamina E	0,01	0,01
Pluronic F-68	0,42	0,42
Glicerol	2,25	2,25
Cloruro de benzalconio	0,01	0,01
Agua destilada hasta	100,00	100,00

Lipoid E-80 es un fosfolípido no polar, estearilamina es un lípido catiónico y, por lo tanto, imparte a la emulsión, que incluye también un aceite de ricino no polar, una carga neta positiva. Pluronic F-68 es la marca comercial para poloxamer 188, un polioxialquilino derivado a partir de polipropilenglicol. Poloxamer 188 es un agente emulsificante y el glicerol en la formulación funciona como un agente osmótico. El cloruro de benzalconio es un agente antiséptico catiónico tensoactivo que actúa como un conservante de la emulsión y refuerza la carga positiva impartida a la emulsión por el lípido catiónico. La vitamina E actúa como un antioxidante lipófilo y como un lubricante del ojo.

En la práctica, una composición puede incluir, en lugar de estearilamina lípida catiónica, oleilamina lípida catiónica. Los porcentajes relativos de los ingredientes incluidos en la composición no se limitan a los expuestos anteriormente. De esta manera, el porcentaje relativo del aceite de ricino puede estar en el intervalo de 0,5 al 10%, el del fosfolípido (Lipoid E-80) en el intervalo de 0,1 al 2,0%, el del lípido catiónico en el intervalo de 0,1 al 0,5% y el del agente emulsificante (Pluronic F-68), en el intervalo de 0,5 al 2,0%.

Sin embargo, es vital que, independientemente de los intervalos relativos de estos ingredientes, la emulsión presente una carga neta positiva de intensidad suficiente para hacer que la emulsión, al formar una película sobre la superficie aniónica de un ojo, sea atraída electrostáticamente a la superficie de manera que se adhiera a la misma y no pueda ser eliminada fácilmente.

Lipoid E-80, Pluronic F-68 y estearilamina co-actúan para mejorar la estabilidad de las gotas de emulsión que están preferentemente en el intervalo submicrométrico, mejorando la resistencia mecánica de las películas interfaciales formadas alrededor de las gotas.

Es importante tener en cuenta que, en una composición según la invención, que debe administrarse tópicamente a la superficie aniónica de un ojo, el fosfolípido y el aceite de ricino incluidos en la formulación no presentan carga y que la carga positiva neta agregada impartida a las gotas submicrométricas es derivada de tensoactivo catiónico más el agente antiséptico catiónico.

La ventaja de esta formulación sobre una composición de tratamiento de ojo seco, en la que la carga impartida a las gotas es derivada solo del fosfolípido, tal como en las patentes Korb, es que con la presente formulación la carga positiva de la emulsión es distribuida uniformemente sobre la totalidad del área de la película lagrimal artificial, que es producida cuando la emulsión recubre la superficie aniónica del ojo.

Esto da como resultado una atracción electrostática a lo largo de la totalidad del área de la superficie del ojo, de manera que ninguna porción de la misma permanece sin recubrir y sin tratar. De esta manera, la presente invención consigue un tratamiento para una afección de ojo seco en la que se inhibe la evaporación de la humedad sobre la totalidad de la superficie del ojo y no se permite que escape humedad de la misma.

Preparación de la Composición

Poloxamer 188 (Pluronic F-68) el agente osmótico (glicerol) y el cloruro de benzalconio fueron disueltos en la fase acuosa. El Lipoid E-80 es disuelto primero en etanol (1:5) y, a continuación, es dispersado en la fase acuosa. El etanol es evaporado durante el procedimiento de calentamiento de la fase acuosa. Un antioxidante (α -tocoferol), la estearilamina lípida catiónica (u oleilamina) y la CsA fueron disueltos en la fase de aceite de ricino. Ambas fases fueron calentadas separadamente a 70°C. La fase de agua fue incorporada lentamente en la fase oleosa y se mezcló con un agitador magnético. La mezcla resultante fue calentada adicionalmente a una temperatura de 85°C.

La emulsión espesa obtenida fue emulsificada durante 5 minutos, usando un mezclador Polytron de alto cizallamiento y, a continuación, fue enfriada rápidamente por debajo de 20°C. Después de enfriar en un baño de hielo, la emulsión fue homogeneizada usando un conjunto válvula homogeneizadora de dos etapas durante 5 minutos. Después de un enfriamiento rápido adicional por debajo de 20°C, el pH fue ajustado a 7,0 usando 0,1 N de ácido clorhídrico. A continuación, la emulsión fue filtrada a través de un filtro de membrana TE (Schleicher & Schuell, Dassel, Alemania) con un tamaño de poro de 0,45 μ m. Finalmente, la emulsión fue empaquetada bajo atmósfera de nitrógeno en botellas de vidrio siliconadas y, a continuación, fue esterilizada por autoclave a 121°C durante 15 minutos. Es deseable que las gotas de la emulsión estén en el intervalo submicrométrico y es vital que la emulsión, que debe aplicarse tópicamente a la superficie del ojo, sea estéril.

Medicamentos: En una emulsión según la invención, que debe aplicarse tópicamente a la superficie de un ojo, para tratar una afección de ojo seco, puede funcionar también como un vehículo para suministrar un agente terapéutico al ojo para tratar una afección de ojo.

La práctica común en el tratamiento de una infección de ojo es depositar gotas de un agente antibiótico en el ojo, el número de gotas a aplicar en cualquier ocasión siendo prescrito por un médico. Debido a que este número define la dosis del fármaco aplicado al ojo, debe tenerse cuidado en que las gotas se limiten al ojo y de que ninguna parte del líquido aplicado escape del mismo. Pero en la práctica, es difícil depositar una gota de líquido en el ojo de manera que ninguna parte del líquido fluya más allá de los bordes del ojo, ya que hay pocos medios para mantener el líquido en la superficie del ojo.

La ventaja de usar una emulsión según la invención, como un vehículo para suministrar un agente terapéutico al ojo, es que la emulsión que recubre la totalidad de la superficie del ojo y esparce el agente sobre su superficie aniónica, se adhiere electrostáticamente a esta superficie de manera que todo el agente terapéutico en una dosis predeterminada es suministrado al ojo. Y debido a que el recubrimiento se adhiere electrostáticamente a la superficie del ojo y no puede ser eliminado, el tiempo de residencia del tratamiento es prolongado y, por lo tanto, el agente terapéutico es más efectivo.

El hecho de que las gotas en la emulsión cargada según la invención son de tamaño submicrométrico es importante. Esto resulta en una densidad de carga mucho mayor por unidad de área de la película de emulsión de lo que se produciría si el tamaño de las gotas estuviese en el intervalo micrométrico y, por lo tanto, produce una fuerza electrostática más poderosa.

En la exposición anterior, los inventores han divulgado la ciclosporina A como un medicamento preferente a incorporar en la emulsión. Pero pueden usarse otros medicamentos insolubles en agua con la condición de que posean propiedades para el tratamiento de una enfermedad de ojo similares a las de la ciclosporina y sean no polares. En caso de que el medicamento presente una carga negativa, entonces la cantidad del ingrediente catiónico incluido en la emulsión debe ser tal que proporcione una carga neta positiva.

De esta manera, entre los medicamentos adecuados que pueden incorporarse en una emulsión según la invención están aquellos que pertenecen a la familia de compuestos que incluyen tacrolimus divulgados en la patente US 4.894.366. También es adecuado Sirolimus (rapamicina) divulgado en la patente US 3.993.749.

REIVINDICACIONES

1. Emulsión para su uso en un procedimiento para tratar una afección de ojo seco, comprendiendo dicha emulsión:

A. agua, y

B. una mezcla dispersada en el agua, que incluye un fosfolípido no polar, un aceite no polar, un agente emulsificante no tóxico y un lípido catiónico, que imparte una carga neta positiva a la película lagrimal, haciendo que sea atraída electrostáticamente a la superficie aniónica del ojo y se adhiera a la misma para inhibir dicha evaporación.

2. Emulsión según la reivindicación 1, en la que la emulsión está definida por gotas en el intervalo submicrométrico.

3. Emulsión según la reivindicación 1, en la que el aceite es aceite de ricino.

4. Uso según la reivindicación 1, en el que el fosfolípido es Lipoid E-80.

5. Emulsión según la reivindicación 1, en la que el lípido catiónico es estearilamina y oleilamina.

6. Emulsión según la reivindicación 4, en la que el porcentaje relativo del fosfolípido en la emulsión está en el intervalo de 0,1 al 0,5 por ciento.

7. Emulsión según reivindicación 1, en la que vitamina E está incluida en la mezcla.

8. Emulsión según la reivindicación 1, en la que la mezcla incluye además un agente emulsificante.

9. Emulsión según la reivindicación 8, en la que el agente emulsificante es poloxamer.

10. Emulsión según la reivindicación 8, en la que el porcentaje relativo del agente emulsificante en la emulsión está en el intervalo de 0,5 al 2,0 por ciento.

11. Emulsión según la reivindicación 1, en la que la mezcla incluye además glicerol.

12. Emulsión según reivindicación 1, que incluye además un agente antiséptico catiónico.

13. Emulsión según la reivindicación 1, en la que el agente antiséptico es cloruro de benzalconio.

14. Emulsión según la reivindicación 1, en la que la mezcla incluye además un medicamento insoluble en agua para tratar una enfermedad de ojo.

15. Emulsión según la reivindicación 14, en la que el medicamento es ciclosporina.

16. Emulsión según se ha expuesto en la reivindicación 14, en la que el medicamento es tacrolimus.

17. Emulsión según la reivindicación 14, en la que el medicamento es sirolimus.

18. Emulsión según la reivindicación 1, en la que la emulsión es para aplicarse tópicamente a la superficie de un ojo y formar una película lagrimal que es atraída electrostáticamente a la superficie aniónica del ojo, por medio de lo cual la película se adhiere a la superficie.

19. Emulsión según la reivindicación 18, en la que la emulsión es preparada para crear gotas de tamaño submicrométrico de la misma.

20. Emulsión según la reivindicación 18, en la que dicha emulsión comprende además ciclosporina A.

21. Emulsión según la reivindicación 20, en la que dicha emulsión comprende además ciclosporina A efectiva en el tratamiento de queratoconjuntivitis sicca inmunitaria.