

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 914 090**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.12.2007** **PCT/EP2007/064530**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2008** **WO08119401**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2007** **E 07858130 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2022** **EP 2129365**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas a base de lípidos apolares y polares para uso oftálmico**

30 Prioridad:

30.03.2007 WO PCT/IT2007/000239

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.06.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MAZZONE, MARIA GRAZIA;
MOSCHETTI, VALERIA MARIA CARMELA;
MIANO, FAUSTO GIUSEPPE y
LO GRASSO, LETIZIA GAETANA

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 914 090 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

Formulaciones farmacéuticas a base de lípidos apolares y polares para uso oftálmico

CAMPO DE LA INVENCION

5 **[0001]** La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas a base de lípidos para uso oftálmico. En concreto, la invención se refiere a formulaciones oftálmicas que resultan útiles, por ejemplo, para transportar fármacos al ojo y en el tratamiento de la sequedad ocular, puesto que son capaces de restaurar la capa lipídica de la película lagrimal. En concreto, en una situación no transitoria, sino patológica, tal como el síndrome del ojo seco, tales formulaciones también consiguieron reducir el componente inflamatorio habitualmente presente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 **[0002]** Se sabe que la función de la película lagrimal es la de mantener húmeda la superficie ocular, proteger el epitelio corneal y conjuntivo y transportar sustancias biológicamente activas que son útiles para la fisiología del ojo (nutrientes, oxígeno). Para preservar las características físicas del epitelio ocular, la película lagrimal debe presentar una tensión superficial adecuada (capacidad adecuada de la capa mucosa para permitir que la fase acuosa se extienda sobre el epitelio) y debe tener una velocidad de evaporación fisiológica. La alteración de estas propiedades determina la aparición
15 de la sequedad ocular y posiblemente del síndrome del ojo seco.

[0003] La película lagrimal está compuesta sustancialmente de tres capas. La primera se adhiere a la superficie ocular (córnea, conjuntiva) y está compuesta principalmente por mucina; la capa intermedia está sustancialmente compuesta por una solución acuosa que contiene iones, proteínas, etc.; la tercera capa, en contacto con el aire, está compuesta principalmente por lípidos no polares y polares de distinta naturaleza (colesterol, ésteres de colesterol, triglicéridos
20 fosfolipídicos, ceramidas, cerebrosidas, etc.) que tienen la función de evitar una evaporación repentina de la capa acuosa intermedia.

[0004] En realidad, dichas capas están en equilibrio dinámico entre sí, debido al parpadeo, lo que produce una película lagrimal global más compleja y homogénea.

25 **[0005]** Una causa de la aparición de la sequedad ocular y, en concreto, del ojo seco es la evaporación excesiva de la capa acuosa de la película lagrimal provocada por una baja funcionalidad de la capa lipídica externa tras modificaciones cualitativas-cuantitativas de su composición.

[0006] Las composiciones oftálmicas comercializadas contienen polímeros que reducen la evaporación de la película lagrimal debido a un cierto nivel de viscosidad.

30 **[0007]** Otras composiciones a base de fosfolípidos o emulsiones oleosas en agua se utilizan para restablecer la capa lipídica natural de la película lagrimal, siempre con la función de reducir la evaporación de la película acuosa. Estas composiciones se indican, por ejemplo, en la patente de Glonek, patente estadounidense 5,578,586.

[0008] En concreto, la patente anteriormente mencionada describe una formulación específica y metaestable, compuesta por un componente fosfolipídico y un componente oleoso, en determinadas concentraciones y relaciones de estos emulsionada en agua.

35 **[0009]** En la patente indicada, el componente fosfolipídico está compuesto por fosfolípidos cargados (carga neta positiva o negativa) en cantidades en el intervalo de 0,01 % - 7 % en peso con respecto al peso total de la composición, mientras que el componente oleoso está compuesto por aceites minerales en cantidades de entre un 0,1 % - 12,5 % en peso con respecto al peso total de la composición.

40 **[0010]** La patente específica, en concreto, que este tipo de aceite, definido como «no polar», se prefiere al de origen animal o vegetal, definido como «polar» (puesto que contienen un número significativo de grupos ácidos y/o éster), ya que este provocaría efectos no deseados de atenuación de la vista e inestabilidad de la composición con respecto a los aceites sintéticos.

45 **[0011]** Cabe destacar que, con respecto a los fosfolípidos, moléculas zwitteriónicas tales como fosfatidiletanolamina y fosfatidilcolina (lecitina) se excluyen explícitamente del alcance de la patente estadounidense 5,578,586, ya que están provistas de una carga positiva que, a pH 7, cancela la carga negativa del grupo fosfato. Según esta patente, se prefieren fosfolípidos con carga negativa, ya que la carga negativa que aportan facilitaría, mediante una repulsión electrostática ligera con la superficie ocular con carga negativa, la extensión de la composición sobre la superficie ocular.

50 **[0012]** Además, todas las formulaciones que contienen lípidos que están disponibles en el mercado actualmente requieren que se conserven a baja temperatura (4 °C) debido a la baja estabilidad del componente lipídico, que se vuelve rancio a temperatura ambiente.

55 **[0013]** En el documento WO03053405 se describe un método y composición para tratar una afección de ojo seco aplicando de manera tópica en las superficies oculares una emulsión que forma una película lagrimal que actúa lubricando el ojo e inhibiendo la evaporación de este. La emulsión está constituida por agua, en la que se dispersa una mezcla que incluye un fosfolípido, un aceite no polar, un agente emulsionante no tóxico y un lípido polar que aporta una carga neta positiva a la película que se distribuye a lo largo de la película, provocando que la película sea atraída electrostáticamente a la superficie aniónica del ojo, por lo que la película se adhiere a este y no puede ser retirada mediante lavado. En la

mezcla se puede incluir un agente terapéutico no soluble, tal como ciclosporina, que sea efectivo contra una enfermedad ocular y se administre en el ojo mediante la película.

[0014] En el documento WO9405298 se describe un vehículo de suministro de fármaco ocular de una emulsión submicrónica de aceite en agua que comprende aproximadamente de 0,5 a 50 % de un primer componente de un aceite, aproximadamente de 0,1 a 10 % de un segundo componente de un emulsionante, aproximadamente de 0,05 a 5 % de un tensioactivo no iónico y un componente acuoso, estando el tamaño medio de la gota en el rango submicrónico, es decir, por debajo de aproximadamente 0,5 Mm. Además, composiciones farmacéuticas tópicas que contienen un fármaco tal como un fármaco antiglaucoma, bloqueador beta adrenérgico u otro fármaco de sistema autónomo, un anestésico local, un esteroide, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un fármaco antibiótico, un fármaco antifúngico, un fármaco antiviral o combinaciones de estos y el vehículo anteriormente descrito. Métodos de administración de dichos vehículos o composiciones en el ojo de un paciente al mismo tiempo que se reduce la irritación del mismo y proporcionando una mayor biodisponibilidad del fármaco.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0015] El problema técnico subyacente a la presente invención es, por lo tanto, el de encontrar composiciones farmacéuticas para uso oftálmico que sean distintas de las composiciones conocidas, y que sean estables y se toleren bien y, además, sean útiles como vehículo para principios activos. En concreto, las composiciones de la invención están provistas de una efectividad óptima en el tratamiento de la sequedad ocular y/o del ojo seco, aunque sea de tamaño reducido.

[0016] Dicho problema se resuelve mediante composiciones farmacéuticas que comprenden una selección de lípidos concretos (fosfolípidos y aceites) de origen natural. De hecho, se descubrió sorprendentemente que el uso de lípidos no polares, particularmente de origen vegetal o animal (por ejemplo, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de pescado) y lípidos polares, tales como los fosfolípidos derivados de la yema de huevo o lecitina de soja o una mezcla de fosfolípidos, como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, esfingomielina, permite reducir la evaporación de la parte acuosa de la película lagrimal de manera similar a la glándula de Meibomio (capa lipídica natural de la lágrima), así como reducir dicha evaporación de manera más efectiva que las formulaciones, emulsionadas o que contienen polímeros, presentes actualmente en el mercado.

[0017] Como podrá observarse en los ejemplos, las composiciones de la invención tuvieron más éxito que otras a la hora de reducir de manera eficaz la evaporación de la película lagrimal. Además, las otras formulaciones analizadas, los productos que se encuentran en el mercado, no podían integrarse con la glándula de Meibomio natural, como sí sucede en el resto de composiciones manuales descritas a continuación.

[0018] Asimismo, se observó sorprendentemente que varias composiciones de la invención resultan eficaces para combatir afecciones inflamatorias o alérgicas a nivel ocular, correlacionadas o no con el síndrome del ojo seco.

[0019] Además, las composiciones pueden utilizarse como vehículo para principios activos para patologías oculares (glaucoma, degeneración macular asociada a la edad DMAE, retinopatía diabética, neuropatías, infecciones bacterianas o víricas, etc.) y, particularmente, para sustancias con actividad antialérgica y/o antiinflamatoria, también sin estar relacionada con el ojo seco, que podrían verse ayudadas por la efectividad intrínseca de las emulsiones.

[0020] Cabe destacar que la composición farmacéutica puede utilizarse ventajosamente como vehículo para principios activos gracias a su estructura y capacidad mejoradas para transportar dichos principios, como principio activo en sí debido al efecto terapéutico anteriormente identificado y/o como principio activo que muestra un efecto aditivo o sinérgico con principios activos con actividad antiinflamatoria o antialérgica.

[0021] Por consiguiente, un primer objeto de la invención es el de poner a disposición composiciones farmacéuticas para uso oftálmico según lo indicado en la reivindicación principal adjunta.

[0022] Un segundo objeto es el de asegurar la estabilidad de dichas formulaciones incluso a temperatura ambiente.

[0023] Un tercer objeto es el de poner a disposición un proceso para la producción de dichas composiciones farmacéuticas.

[0024] Un cuarto objeto es el uso de dichas composiciones para la producción de un medicamento para el tratamiento de patologías oculares tales como, por ejemplo, glaucoma, degeneración macular asociada a la edad DMAE, retinopatía diabética, neuropatías, infecciones bacterianas o víricas, sequedad ocular y ojo seco.

[0025] Un quinto objeto es el uso de dichas composiciones para el tratamiento de afecciones inflamatorias relacionadas o no con síndromes de ojo seco o afecciones oculares alérgicas.

[0026] Un sexto objeto consiste en el uso de las composiciones como vehículos de principio activo para uso oftálmico y particularmente para aquellos cuya efectividad puede verse ayudada por la actividad farmacológica que caracteriza a las composiciones reivindicadas (antialérgica, antiinflamatoria).

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

[0027] Otras características y ventajas de la presente invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción de varias formas de realización proporcionadas como ejemplos no limitativos en referencia a las figuras, donde, con respecto a la estabilidad de las composiciones reivindicadas:

- la Figura 1A representa un gráfico relacionado con la comparación del curso del pH en tres formulaciones de la invención durante el período de validez a 25 °C;
- la Figura 1B representa un gráfico relacionado con la comparación del curso del pH en tres formulaciones de la invención durante el período de validez a 30 °C;
- 5 - la Figura 1C representa un gráfico relacionado con la comparación del curso del pH en tres formulaciones de la invención durante el período de validez a 40 °C;
- la Figura 2 representa una tabla con el porcentaje en la composición de los ésteres de ácidos grasos en triglicéridos de distinto origen;
- la Figura 3 representa un gráfico en el que los porcentajes de retraso de la evaporación de la capa acuosa de la lágrima se comparan entre el producto de la invención, la glándula de Meibomio y varios productos comerciales;
- 10 - la Figura 4 representa un gráfico en el que la efectividad de distintas concentraciones de fosfato sódico de dexametasona se comparan con respecto a la inhibición de la acumulación de PGE2 (prostaglandinas E2) en el humor acuoso de conejos tratados de forma intravítrea con lipopolisacárido bacteriano;
- la Figura 5 representa un gráfico en el que la efectividad de los diferentes tratamientos se compara con respecto a la infiltración de PMN en la conjuntiva del conejo en un modelo de inflamación superficial;
- 15 - la Figura 6 representa un gráfico en el que se muestra la comparación en términos de efectividad antialérgica entre glucocorticoides y emulsiones en un modelo de alergia *in vivo* en ratas;
- la Figura 7 representa un gráfico de comparación en la extravasación de EB (azul de Evans) en los tejidos oculares entre glucocorticoides y el vehículo de la invención.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0028] Las composiciones oftálmicas de la invención comprenden un componente fosfolipídico compuesto por fosfolípidos zwitteriónicos de origen natural y un componente oleoso compuesto por aceites de origen natural emulsionados en agua, donde el componente oleoso comprende aceites en forma de triglicéridos apolares, variando la relación entre el componente oleoso y el componente fosfolipídico de 4:1 a 1:1 y comprendiendo un tampón con una fuerza iónica tan baja como para hacer que el pH del producto acabado esté en el intervalo de 6,5 - 8, donde dicho tampón se selecciona de entre Tris e histidina.

[0029] Lo que se observó sorprendentemente durante el desarrollo de las composiciones, objeto de la presente invención, es que no era la carga eléctrica de la composición (conferida por los fosfolípidos contenidos) la que provocaba su capacidad para extenderse sobre la superficie ocular de manera eficaz y eficiente para la reducción de la evaporación de la película lagrimal, sino la composición concreta de la fase oleosa, en términos de identidad y preferiblemente porcentajes tanto de fosfolípidos como de aceites y sus proporciones recíprocas.

[0030] La relación entre el componente oleoso y el componente fosfolipídico varía de 4:1 - 1:1, preferiblemente es de 3:1, aún más preferiblemente la relación es de 2,3:1.

[0031] En general, los fosfolípidos están presentes en la composición oftálmica en cantidades que varían de 0,01 % - 7 % en peso con respecto al peso total de la composición, preferiblemente varían de 0,1 % - 5 %, aún más preferiblemente entre 0,3 % - 3 %.

[0032] En concreto, el componente fosfolipídico comprende fosfolípidos zwitteriónicos de origen natural tales como, principalmente, fosfatidilcolina en cantidades de 50 - 70 % y otros en cantidades menores, incluyendo fosfatidiletanolamina de 5 - 20 %, esfingomielina de 1 - 10 %, lisofosfatidilcolina de 1 - 10 %, lípidos neutros de 2 % - 15 %, etc., con respecto a los fosfolípidos totales. Por ejemplo, un componente fosfolipídico que comprende los fosfolípidos anteriormente mencionados está disponible con el nombre comercial de Egg Phospholipid 90 de la empresa Fresenius Kabi.

[0033] Ventajosamente, para incrementar aún más la estabilidad y la eficacia de las composiciones reivindicadas, los ésteres de ácidos grasos presentes en la parte grasa fosfolipídica se seleccionan preferiblemente entre las cantidades : ácido mirístico ≤1 %, ácido palmítico 20-40 %, ácido palmitoleico ≤5 %, ácido esteárico ≤30 %, ácido oleico 20-40 %, ácido linoleico (LA) ≤30 %, ácido eicosenoico ≤10 %, ácido araquidónico (AA) ≤5 %, ácido docosahexaenoico (DHA) ≤20 % y otros ácidos grasos de la serie omega-3.

[0034] Entre ellos, los ácidos grasos que contienen enlaces dobles estabilizan la emulsión, llevando a cabo una acción antioxidante.

[0035] El componente oleoso comprende aceites de origen esencialmente natural, tales como, por ejemplo, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de pescado, aceite de borraja, aceite de sésamo, aceite de cáñamo, aceite de maíz, aceite de algodón. Debe entenderse que el componente oleoso solo debe comprender aceites naturales en forma de triglicéridos apolares, excluyendo los aceites sintéticos y aceites de origen mineral.

[0036] Con el término triglicéridos apolares, en la presente descripción, se hace referencia a macromoléculas lipídicas que consisten en una molécula de glicerol cuyos grupos hidroxílicos (-OH) están esterificados con tres ácidos grasos, que pueden ser iguales o distintos entre sí.

[0037] Los triglicéridos están presentes en la composición, objeto de la invención, en cantidades que varían de 0,01 % - 28% en peso con respecto al peso total de la composición, preferiblemente de 0,3 % - 15 %, aún más preferiblemente entre 0,7 % - 7 %.

- 5 **[0038]** Se observó, como se indica en la tabla de la figura 2, que, al contrario que los aceites minerales, en los aceites animales y vegetales de origen natural, los triglicéridos estéricos de ácidos grasos con cadenas largas que contienen uno o más dobles enlaces son frecuentes, principalmente: ácido linoleico C18:2, ácido oleico C18:1, ácido palmitoleico C16:1, ácido linolénico C18:3 y ácidos grasos de la serie omega-3, tales como ácido eicosapentaenoico C20:5 n3, ácido docosenoico C22:6. Dichos aceites estabilizan aún más la composición objeto de la invención.
- 10 **[0039]** En concreto, se sabe que los ácidos grasos (EFA) de la serie omega-3 (tales como ácido alfa-linolénico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosenoico (BHA)) y de la serie omega-6 (tales como ácido linoleico (LA) y ácido araquidónico (AA)) se reconocen como acción moduladora en los procesos inflamatorios e inmunes.
- 10 **[0040]** Además, se observó que las composiciones que comprenden los triglicéridos y fosfolípidos anteriormente mencionados en los porcentajes descritos permiten obtener ventajosamente una distribución más homogénea del componente lipídico sobre la superficie ocular, evitando la formación de gotas oleosas y, por lo tanto, una atenuación de la visión, debido a una cobertura no homogénea de la superficie ocular.
- 15 **[0041]** Como se ha indicado anteriormente, la relación entre triglicéridos y fosfolípidos está en el intervalo de 4:1 - 1:1, preferiblemente es de 3:1, aún más preferiblemente 2,3:1.
- 15 **[0042]** Además, se descubrió sorprendentemente que la adición de un tampón con baja fuerza iónica a las composiciones permite ventajosamente mantener un pH compatible con el pH fisiológico de las lágrimas de manera estable a temperatura ambiente durante un largo período de tiempo (período de validez), sin interferir en las propiedades fisicoquímicas ni en la tolerabilidad del propio producto.
- 20 **[0043]** El tampón se selecciona de entre Tris e histidina, ajustado al pH correcto con un componente ácido con baja fuerza iónica.
- 20 **[0044]** Durante las diversas fases que han derivado en el desarrollo de las composiciones en emulsión, entre las formulaciones desarrolladas, las mejores desde el punto de vista de la estabilidad fueron las tamponadas con Tris y las tamponadas con histidina.
- 25 **[0045]** Para analizar los rendimientos de dichas formulaciones con respecto a una formulación no tamponada, se realizó una prueba experimental basada en la medición del pH durante el estudio de estabilidad (formulación no tamponada, tamponada con histidina o con Tris). Como se muestra en las figuras 1A-1C, los resultados obtenidos muestran un descenso repentino del pH con el tiempo para la emulsión no tamponada, con la formación de ácidos grasos libres a temperatura ambiente, mientras que, en las emulsiones tamponadas con histidina o con Tris, el pH es más estable tanto a temperatura ambiente (25 °C) como a temperaturas más altas (30 y 40 °C) durante un tiempo no inferior a 24 meses.
- 30 **[0046]** Las composiciones de la invención pueden comprender, además, un agente regulador de la presión osmótica no iónico o de baja fuerza iónica, para que la presión osmótica del producto acabado esté en el intervalo de 0,100 - 0,320 Osmol/kg. En concreto, dicho agente regulador de la presión osmótica se selecciona de entre glicerol, sorbitol, manitol, etilenglicol, propilenglicol, dextrosa. El agente regulador de la presión osmótica está presente en cantidades suficientes para obtener una presión osmótica análoga a la del fluido lagrimal.
- 35 **[0047]** Las composiciones también pueden comprender agentes estabilizantes, tensioactivos, antioxidantes y/o conservantes antimicrobianos, agentes espesantes, polímeros de cadena lineal o ramificada, aminoácidos tales como, por ejemplo, tocoferol, ácidos grasos libres y sus sales, polisorbato, Pluronic®, Cremophor®, HPMC, ácido hialurónico, goma xantana, parabenos, cloruro de benzalconio, polihexametileno biguanida (PHMB), arginina, lisina, glicina, etc.
- 40 **[0048]** Como se ha mencionado anteriormente, las composiciones de la invención se encuentran en forma de emulsión aceite-agua, que se modifican en el momento del contacto con la superficie ocular, reconfigurándose su estructura. Esto significa que las composiciones pueden distribuirse sobre la superficie ocular, particularmente, integrándose con la glándula de Meibomio, como se muestra en los experimentos *in vitro* sobre la reducción del flujo evaporativo de la lágrima, que se describe abajo.
- 45 **[0049]** Además, se observó, con experimentos *in vitro* realizados en el hombre, que la película lipídica sobre la superficie ocular se forma de manera homogénea solo si la composición contiene los aceites anteriormente indicados, y preferiblemente en las proporciones específicas indicadas entre estos y los fosfolípidos. Por ejemplo, la presencia de triglicéridos de cadena media (MCT, por sus siglas en inglés) o de cadena corta, o mezclas entre MCT y triglicéridos de cadena larga, determina una distribución de la parte lipídica sobre la película lagrimal no homogénea, que determina una atenuación de la vista y una baja tolerabilidad ocular debido a la longitud específica de la cadena de carbono del aceite.
- 50 **[0050]** A continuación se describe un ejemplo de proceso para la producción de las composiciones que son objeto de la invención.

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE FORMULACIONES FARMACÉUTICAS A BASE DE LÍPIDOS APOLARES Y POLARES PARA USO OFTÁLMICO

- 55 **[0051]** El proceso para la preparación de formulaciones farmacéuticas a base de lípidos apolares y polares según se ha descrito anteriormente comprende las siguientes etapas:
- preparar, a aproximadamente 70 ± 15 °C en un recipiente, la fase acuosa que comprende agua y posiblemente todos los componentes hidrosolubles descritos;

- de manera separada, preparar, a aproximadamente 70 ± 15 °C, la fase oleosa que comprende el componente fosfolípido y el componente oleoso y posiblemente todos los componentes liposolubles, agitando hasta obtener una fase homogénea;
- añadir la fase oleosa a la acuosa o viceversa;
- 5 – llevarla al volumen deseado con agua;
- preparar una emulsión en bruto utilizando una turbina;
- ajustar el pH al valor fisiológico con una solución ácida o básica, si es necesario;
- homogeneizar y estabilizar la emulsión por medio de un homogeneizador de alta presión;
- 10 – esterilizar la emulsión a 120 ± 10 °C durante un tiempo necesario para alcanzar la F_0 (mortalidad microbiana necesaria para garantizar la esterilidad del producto);
- enfriar la emulsión a 20 ± 10 °C.

[0052] Preferiblemente, los componentes hidrosolubles conforme a la primera etapa se seleccionan de entre aquellos anteriormente descritos.

15 **[0053]** Preferiblemente, los componentes liposolubles conforme a la segunda etapa se seleccionan de entre aquellos anteriormente descritos.

[0054] En el caso de las emulsiones que contienen un principio activo lipófilo, este puede incorporarse en la etapa oleosa antes de la adición de los fosfolípidos.

[0055] En cambio, puede incorporarse un principio activo anfotérico en la fase oleosa completa (aceite + fosfolípidos).

20 **[0056]** Pueden incorporarse principios activos anfotéricos en la composición completa antes de su esterilización, si es termoestable, o en asepsia, en la formulación completa previamente esterilizada.

25 **[0057]** De acuerdo con la estabilización de las composiciones reivindicadas, considerando que la parte oleosa de las emulsiones puede volverse rancia ya durante las etapas de preparación y después de estabilidad a temperatura ambiente, se observó que se obtienen productos más estables si las operaciones de trabajo de las materias primas y el producto semitrabajado hasta la esterilización del producto final se ejecutan en una atmósfera libre de oxígeno o con valores de presión de oxígeno inferiores al 3 %. De hecho, esto permite evitar la oxidación de los enlaces dobles presentes en las cadenas de ácidos grasos de triglicéridos y fosfolípidos naturales que conforman la formulación. Una posible oxidación del producto provoca, de hecho, la inestabilidad de la formulación (que se vuelva rancia, separación de las fases) y la formación de moléculas tóxicas (radicales de peróxido). El envasado del producto también debe llevarse a cabo protegiendo la composición del aire, justo después de la esterilización.

30 **[0058]** De acuerdo con una forma de realización específica del proceso anteriormente mencionado, el proceso de preparación, realizado en una atmósfera libre de oxígeno o con valores de presión de oxígeno muy bajos, consiste en colocar dos recipientes bajo agitación magnética a una temperatura controlada (70 °), uno con la fase oleosa que contiene los fosfolípidos y todos los componentes grasos o liposolubles en las proporciones y cantidades anteriormente indicadas, el otro con la fase acuosa que contiene agua y todos los componentes hidrosolubles. Cuando ambas fases son homogéneas, la fase oleosa se añade lentamente a la fase acuosa utilizando el turboemulsionador u homogeneizador de alta presión a una velocidad de 5000 revoluciones/min. La mezcla se agita durante aproximadamente 15 min, al cabo de los cuales se esteriliza, se enfría y posteriormente se envasa.

35 **[0059]** En cualquier caso, todas las variantes pueden llevarse a cabo con las condiciones más adecuadas que considere el experto en la técnica.

40 **[0060]** En las siguientes tablas se indican ejemplos preferidos, pero no limitativos, de composiciones según la invención.

TABLA 1 (composiciones no según la invención)

Emulsión no tamponada al 10 %	(% p/p)
Aceite de soja	7,0 %
Fosfolípidos de yema de huevo	3,0 %
Glicerol	2,0 %
Agua (según sea necesario)	100 ml

TABLA 2 (composiciones no según la invención)

Emulsión no tamponada al 5 %	(% p/p)
Aceite de soja	3,5 %
Fosfolípidos de yema de huevo	1,5 %
Glicerol	2,2 %
Agua (según sea necesario)	100 ml

TABLA 3 (composiciones no según la invención)

Emulsión no tamponada al 1 %	(% p/p)
Aceite de soja	0,7 %
Fosfolípidos de yema de huevo	0,3 %
Glicerol	2,2 %
Agua (según sea necesario)	100 ml

TABLA 4

Emulsión al 10 % tamponada con histidina	(% p/p)
Aceite de soja	7,0 %
Fosfolípidos de yema de huevo	3,0 %
Glicerol	1,7 %
L-histidina	0,4 %
HCl (según sea necesario) para pH 7,5	-
Agua (según sea necesario)	100 ml

TABLA 5

Emulsión al 10 % tamponada con Tris	(% p/p)
Aceite de soja	7,0 %
Fosfolípidos de yema de huevo	3,0 %
Glicerol	1,8 %
Base Tris	0,242 %
HCl (según sea necesario) para pH 7,6	-

Emulsión al 10 % tamponada con Tris	(% p/p)
Agua (según sea necesario)	100 ml

TABLA 6 (composiciones no según la invención)

Emulsión al 5 % tamponada con tricina	(% p/p)
Aceite de pescado	3,5 %
Fosfolípidos de yema de huevo	1,5 %
Glicerol	2,0 %
Tricina	0,32 %
HCl (según sea necesario) para pH 7,6	-
Agua (según sea necesario)	100 ml

TABLA 7 (composiciones no según la invención)

Emulsión al 10 % tamponada con glicina	(% p/p)
Aceite de pescado	7,0 %
Fosfolípidos de yema de huevo	3,0 %
Glicerol	1,8 %
Glicina	0,16 %
HCl (según sea necesario) para pH 7,6	-
Agua (según sea necesario)	100 ml

TABLA 8 (composiciones no según la invención)

Emulsión al 10 % tamponada con NaOH	(% p/p)
Aceite de soja	7,0 %
Fosfolípidos de yema de huevo	3,0 %
Glicerol	1,8 %
0,01M NaOH	0,05 %
HCl (según sea necesario) para pH 7,6	-
Agua (según sea necesario)	100 ml

TABLA 9

Emulsión medicada al 10 % tamponada con L-histidina	(% p/p)
Dexametasona 21 β -palmitato	0,16 %
Aceite de soja	7,0 %
Fosfolípidos de yema de huevo	3,0 %
Glicerol	1,7 %
L-histidina	0,40 %
HCl (según sea necesario) para pH 7,2	-
Agua (según sea necesario)	100 ml

TABLA 10

Emulsión medicada al 10 % tamponada con TRIS	(% p/p)
Levocabastina	0,05 %
Aceite de soja	7,0 %
Fosfolípidos de yema de huevo	3,0 %
Glicerol	1,8 %
Base TRIS	0,24 %
HCl (según sea necesario) para pH 7,2	-
Agua (según sea necesario)	100 ml

TABLA 11

Emulsión medicada al 10 % tamponada con L-histidina	(% p/p)
Olopatadina	0,1 % o
	0,2 %
Aceite de soja	6,0 %
Fosfolípidos de yema de huevo	4,0 %
Glicerol	1,7 %
L-histidina	0,60 %
HCl (según sea necesario) para pH 7,0	-
Agua (según sea necesario)	100 ml

TABLA 12

Emulsión medicada al 10 % tamponada con L-histidina	(% p/p)
Latanoprost	0,005 %
Aceite de soja	6,0 %
Fosfolípidos de yema de huevo	4,0 %
Glicerol	1,7 %
L-histidina	0,60 %
HCl (según sea necesario) para pH 7,0	-
Agua (según sea necesario)	100 ml

Dichos ejemplos también pueden accionarse con diferentes sales de los principios activos o con principios activos distintos de los que se indican en los ejemplos.

5 [0061] Además, se pueden utilizar olopatadina y levocabastina también en una concentración entre 0,02 % y 0,2 % solos o combinados entre sí o con glucocorticoides, mientras que se puede utilizar latanoprost a una concentración que oscila entre 0,002 % y 0,01 %. Por ejemplo, los glucocorticoides pueden seleccionarse entre acetónido de fluocinolona, propionato de fluticasona, fludroxicortida, difluprednato, pivalato de flumetasona, dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, dipropionato de alclometasona, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, desonida, desoximetasona, diacetato de diflorasona, fluocinonida, halometasona, acetónido de triamcinolona, propionato de ulobetasol, amcinonida, pivalato de clocortolona, dexametasona, diflucortolona, acetato de fludrocortisona, acetato de fluprednido, halcinonida, furoato de mometasona, prednicarbato, acetónido de flucilorolona, acetato de diclorisona, flucortolona, metilprednisolona, hidrocortisona, butilo de fluocortina, sus sales y ésteres y mezclas de estos.

10 [0062] En un modelo de uveítis experimental en conejos, mostramos que el fosfato sódico de dexametasona es capaz de ejercer efectos antiinflamatorios significativos en concentraciones tan bajas como 0,001 % (Fig 4).

15 [0063] Es ampliamente aceptado que la administración oftálmica a largo plazo (> 2 semanas) de glucocorticoides, en concentraciones terapéuticas comúnmente utilizadas, está asociada con un aumento del riesgo de sufrir hipertensión ocular y opacificación de lentes. De hecho, el uso clínico de glucocorticoides oftálmicos está limitado a cursos terapéuticos de dos semanas. En particular, los efectos no deseados de los glucocorticoides oftálmicos están directamente relacionados con la cantidad de fármaco administrado en los ojos.

20 [0064] Según este razonamiento, el uso de concentraciones en la parte inferior del intervalo que hemos seleccionado (0,001 % - 1 %) puede resultar especialmente útil en el tratamiento a largo plazo de afecciones de la superficie ocular caracterizadas por la inflamación, como alergia, ojo seco, o el tratamiento posterior a la queratectomía fotorrefractiva (PRK) o al trasplante de córnea.

25 [0065] En conclusión, especialmente para patologías inflamatorias de la superficie ocular, los glucocorticoides utilizados también en concentraciones cercanas a la parte inferior del intervalo que hemos seleccionado mantendrán su eficacia al mismo tiempo que mostrarán un perfil de seguridad oftálmica mejorado y, por lo tanto, permitirán cursos terapéuticos más largos.

30 [0066] Otros principios activos pueden seleccionarse del grupo que consiste en fluoroquinolonas, preferiblemente de segunda, tercera y cuarta generación, tales como ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, trovafloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina o mezclas de estos o en su combinación «fija» (formulación que contiene al menos dos activos distintos) con antiinflamatorios tales como glucocorticoides o con otros antimicrobianos tales como macrólidos, cefalosporinas o betalactaminas. La concentración de fluoroquinolonas puede variar entre un 0,1 % y un 0,6 %.

35 [0067] Se determinaron los siguientes datos de diversas composiciones, objeto de la presente invención: estabilidad, tolerabilidad, efectividad en la reducción de la evaporación de la película lagrimal, capacidad de difusión en la glándula de Meibomio, efectividad antialérgica/antiinflamatoria.

Estabilidad y tolerabilidad

[0068] Todas las composiciones indicadas en la descripción del objeto de la presente invención se toleran bien a nivel oftálmico.

[0069] La estabilidad de las formulaciones tamponadas es de al menos 24 meses a temperatura ambiente.

Efectividad de las composiciones frente a la evaporación del componente acuoso de la película lagrimal

[0070] Es bien sabido para los expertos en oftalmología que la capa lipídica de la lágrima, producida por la glándula de Meibomio, es capaz de reducir la tensión superficial de la película lagrimal y ralentizar considerablemente la velocidad de evaporación del agua de la capa subyacente.

5 [0071] Las emulsiones, objeto de la presente invención, muestran unas propiedades particulares con respecto a otras formulaciones oftálmicas que contienen lípidos y/o polímeros, en concreto para la capacidad peculiar de disminuir la tensión superficial de una solución salina equilibrada en al menos 30 mN/m, también tras adiciones del orden de 1 % en volumen con respecto a la gota, en el sistema de gota colgante descrito abajo e indicado en la obra Miano F. *et al*, J. Phys: Condens. Matter 16 (2004) S2461-S2467.

10 [0072] Además, las composiciones que son objeto de la presente invención son capaces sorprendentemente de mantener baja la velocidad de evaporación de una solución salina equilibrada, independientemente de las condiciones de temperatura, humedad relativa, por la presencia o ausencia de una capa lipídica natural y por las proporciones volumétricas entre solución y emulsión.

15 [0073] Para verificar la capacidad de las composiciones que son el objeto de la presente invención de reducir el flujo de evaporación de la parte acuosa de la lágrima, se determinó la velocidad de evaporación de una solución salina equilibrada (HBSS) en ausencia o en presencia de glándulas de Meibomio, de las emulsiones objeto de la invención o de productos comerciales comparativos.

20 [0074] Se empleó el modelo de la gota colgante, en un ángulo de contacto óptico (OCA20, Dataphysics, Alemania) conectado a dos jeringas Hamilton con medición electrónica y una cámara con temperatura y humedad relativa (RH) controladas, dentro de la cual se dispensa la gota.

[0075] La velocidad de evaporación se calculó como la diferencia de las dimensiones de la gota en un intervalo de tiempo determinado (15 segundos), mediante el procesamiento de las imágenes proporcionadas por una cámara CCD. La monitorización de la velocidad de evaporación se repitió 80 veces durante un total de 20 minutos en cada experimento.

25 [0076] Los datos experimentales se expresaron como una reducción de la velocidad de evaporación con respecto a la solución salina equilibrada por medio de las siguientes fórmulas:

$$J_w = K * \frac{(100 - R.H.)}{100}$$

30 donde J_w es el flujo de evaporación expresado en $g^* m^{-2} s^{-1}$, R.H. es la humedad relativa y K es una constante dependiente de la temperatura.

[0077] La relación entre el flujo de evaporación J_m en presencia de glándulas de Meibomio o glándulas de Meibomio + composición oftálmica (composición objeto de la invención o productos comerciales comparativos) con respecto a J_w (flujo de evaporación de la solución, expresado en $g^* m^{-2} s^{-1}$), se define como:

35
$$\phi = 1 - (J_m / J_w)$$

donde ϕ , de un valor en el intervalo de 0 - 1, representa la resistencia a la evaporación determinada por una distribución homogénea de los lípidos en la interfase con la capa acuosa. Los datos se procesaron con el *software* DATAPHYSICS [Miano F. *et al*, J. Phys: Condens. Matter 16 (2004) S2461-S2467]. Los siguientes experimentos descritos determinan la velocidad de evaporación de soluciones acuosas en referencia a los fenómenos de evaporación de las lágrimas en pacientes afectados por ojo seco evaporativo. Junto con la velocidad de evaporación, se detecta la tensión superficial del fluido, que es una importante propiedad del fluido lagrimal. Los datos presentados se refieren al efecto de diversas preparaciones para uso oftálmico en la velocidad de evaporación de un sistema modelo representativo de la película lagrimal.

40 [0078] Tras haber dispensado una gota de HBSS (solución salina equilibrada de Hank, que contiene $CaCl_2 \cdot H_2O$, 0,19 mg/ml; $MgSO_4$, 0,098 mg/ml; KCl, 0,40 mg/ml; H_2PO_4 , 0,06 mg/ml; $NaHCO_3$, 0,35 mg/ml; NaCl, 8,0 mg/ml y D-glucosa 1,0 mg/ml) del volumen de 12 μ l, se añade con destreza un volumen conocido, por ejemplo 1 μ l, de solución lipídica natural en cloroformo y se espera 2 minutos para la evaporación del cloroformo y la formación simultánea de una capa lipídica en la interfase líquido-aire. A continuación se añade un volumen conocido de solución oftálmica bajo examen en el intervalo de 10 % - 50 % en volumen del volumen de la gota. Se analizaron las formulaciones indicadas en la siguiente tabla 13.

TABLA 13

Formulaciones analizadas	Composición
Emulsión no tamponada al 10 %	Emulsión no tamponada que contiene 7 % de aceite de semillas de soja; 3 % de lecitina; 2,2 % de glicerol en agua purificada.
Emulsión al 10 % tamponada con histidina	Emulsión que contiene 7 % de aceite de semillas de soja; 3 % de lecitina; 2,2 % de glicerol en agua purificada tamponada con histidina.
Emulsión al 10 % tamponada con TRIS	Emulsión que contiene 7 % de aceite de semillas de soja; 3 % de lecitina; 1,8 % de glicerol en agua purificada tamponada con TRIS.
Refresh Endura (EE. UU.)	Producto comercial que contiene 1 % de glicerol, 1 % de polisorbato 80, carbómero, manitol, aceite de ricino, hidróxido de sodio en agua
TSP (polisacárido de semillas de tamarindo)	Polisacáridos extraídos de la semilla de tamarindo (0,5 % o 1,0 %); manitol, cloruro de benzalconio en agua

Ejemplo 1

5 **[0079]** Se mide la velocidad de evaporación de la solución salina equilibrada (HBSS) y de las composiciones oftálmicas, en diferentes condiciones de temperatura y humedad relativa.

[0080] Condiciones: $T = 25 \pm 1$ °C; R.H. = 66 % controlada por medio de una solución saturada de NaNO_2 .

Tabla 14

Composición	Jw
HBSS	$8,26 \times 10^{-5} \pm 3,1 \times 10^{-6} \text{ g/m}^2/\text{s}$
HBSS + Glándulas de Meibomio	$4,46 \times 10^{-5} \pm 1,67 \times 10^{-6} \text{ g/m}^2/\text{s}$
Emulsión al 10 %	$6,37 \times 10^{-5} \pm 2,54 \times 10^{-6} \text{ g/m}^2/\text{s}$

Condiciones: $T = 36 \pm 1$ °C; R.H. = 15 % controlada por medio de una solución saturada de LiCl.

Tabla 15

Composición	Jw
HBSS	$3,919 \times 10^{-4} \pm 4,1 \times 10^{-5} \text{ g/m}^2/\text{s}$
HBSS + Glándulas de Meibomio	$2,555 \times 10^{-4} \pm 5,4 \times 10^{-5} \text{ g/m}^2/\text{s}$
Emulsión al 10 %	$2,802 \times 10^{-4} \pm 4,01 \times 10^{-5} \text{ g/m}^2/\text{s}$

10 Este ejemplo demuestra cómo las composiciones que son objeto de la invención son capaces de reducir la velocidad de evaporación de la solución acuosa de manera similar a las glándulas de Meibomio, en diferentes condiciones ambientales, y particularmente cuando la humedad relativa es baja, como suele suceder en oficinas, aeropuertos, aviones, coches, etc.

Ejemplo 2

15 **[0081]** La velocidad de evaporación de la solución salina equilibrada (HBSS) se mide, en comparación con la solución con glándulas de Meibomio, en distintas condiciones de temperatura y humedad relativa y con la adición de diferentes volúmenes de la composición en estudio o para fines comparativos.

Condiciones: $T = 36 \pm 1$ °C; R.H. = 15 %.

Se añade 1 µl / 10 µl de la composición en estudio o para fines comparativos.

Tabla 16

	Glándulas de Meibomio	Refresh Endura	TSP al 1 %	Emulsión al 10 %
Φ	0,337 $\pm$ 0,086	0,341 $\pm$ 0,050	0,032 $\pm$ 0,061	0,322 $\pm$ 0,097
Condiciones: T = 36 $\pm$ 1°C; R.H. = 15 %.				

Se añaden 5 μ l / 10 μ l de la composición en estudio o para fines comparativos. La proporción entre la preparación oftálmica y el fluido es más similar a las gotas de un colirio en el ojo que a la adición de solo un μ l.

Tabla 17

	Glándulas de Meibomio	Refresh Endura	TSP al 1 %	Emulsión al 10 %
Φ	0,337 $\pm$ 0,086	0,041 $\pm$ 0,077	0,120 $\pm$ 0,048	0,325 $\pm$ 0,080

5

[0082] El valor óptimo de Φ es el que proporcionan las glándulas de Meibomio. Cuanto más se aproxime el Φ de los compuestos analizados a este valor, más efectivos serán estos compuestos en la reducción fisiológica de la evaporación de la parte acuosa de la película lagrimal. A partir de este ejemplo, se puede deducir cómo Refresh Endura, efectivo para adiciones de pequeños volúmenes en la gota, si se añade en volúmenes cercanos a los de las gotas de un colirio deshace la película lipídica, mientras que el TSP nunca alcanza un valor de Φ fisiológico. Por otra parte, las emulsiones muestran una eficacia fisiológica para reducir la evaporación de la solución acuosa, en todas las condiciones experimentales utilizadas.

10

Ejemplo 3

[0083] Se mide la tensión superficial de la solución salina equilibrada (HBSS), de la solución salina en presencia de lípidos de Meibomio y de las emulsiones y soluciones oftálmicas anteriormente descritas.

15

Condiciones: T = 25 °C; U.R. = 95 % para una solución saturada con sulfato de disodio dodecahidratado.

Tabla 18

Composición	γ (10^{-3} N/m)	NOTAS
Solución salina HBSS	72,38 $\pm$ 0,27	
Solución salina HBSS con glándulas de Meibomio	48,60 $\pm$ 1,25	0,05 μ l* en 15 μ l de HBSS
Emulsión al 10 % tamponada con histidina	55,11 $\pm$ 0,29	
Emulsión al 10 % tamponada con histidina en solución salina HBSS	26,64 $\pm$ 0,45	0,1 μ l en 10 μ l de HBSS
Emulsión al 10 % tamponada con histidina en solución salina HBSS	39,66 $\pm$ 0,21	3 μ l en 12 μ l de HBSS
Refresh Endura	39,72 $\pm$ 0,28	
Refresh Endura en solución salina HBSS	42,15 $\pm$ 0,45	0,1 μ l en 10 μ l de HBSS
TSP al 0,5 %	47,39 $\pm$ 0,60	
TSP al 1,0 %	47,71 $\pm$ 0,66	
TSP al 0,5 % en solución salina HBSS	66,78 $\pm$ 0,48	1 μ l en 15 μ l de HBSS
*solución al 0,4 %.		

[0084] El experimento demuestra las sorprendentes propiedades de las emulsiones de la invención para disminuir la tensión superficial cuando están en contacto con una solución salina que contiene cationes bivalentes (Ca^{2+} ; Mg^{2+}).

20

[0085] A partir del experimento, es evidente que la simple presencia de un agente tensioactivo normal (Refresh Endura o formulación TSP) no determina una disminución de la tensión superficial efectiva, como sí ocurre en cambio para las emulsiones que son el objeto de la invención.

[0086] Los datos obtenidos para Refresh Endura o TSP indican que, cuando estos se insertan en un sistema similar al sistema natural, no consiguen distribuirse bien en los lípidos de Meibomio.

[0087] Los valores de reducción de la tensión superficial obtenidos para las emulsiones que son objeto de la invención y la proporcionalidad con los volúmenes añadidos a la solución acuosa indican, por otra parte, que dichas composiciones se integran bien con los lípidos de Meibomio.

Ejemplo 4

[0088] Con el fin de evaluar la capacidad de las composiciones, objeto de la presente invención, para integrar y reproducir la función de los lípidos de las glándulas de Meibomio, se evaluó la reducción de la velocidad de evaporación determinada por distintas composiciones actualmente disponibles en el mercado nacional e internacional en comparación con las composiciones de la invención y con los lípidos de las glándulas de Meibomio naturales. En este caso se empleó también el sistema de la gota colgante. Las composiciones indicadas se compararon en la tabla 19 que se incluye a continuación.

Tabla 19

Emulsión al 10 % (SIFI)	Lecitina de yema de huevo, aceite de soja en tampón TRIS
Refresh endura* RE (EE. UU.)	Aceite de ricino, polisorbato-80, carbómero 1342 y glicerina
10 % Intralipid**	Aceite de soja, lecitina, glicerina
Soothe*	4,5 % aceite mineral (Restoril), polisorbato-80
*composición oftálmica	
**composición nutricional intravenosa	

[0089] Como puede observarse a partir del gráfico indicado en la figura 5, a diferencia de las otras composiciones analizadas, la emulsión lipídica que es objeto de la invención (SIFI) reduce la evaporación, en nuestro modelo *in vitro*, de manera estadísticamente significativa y similar a los lípidos de Meibomio (respectivamente un 28 % y 31 %), mientras que los productos que se pueden encontrar en el mercado son estadísticamente menos efectivos.

[0090] Se observó también, con mediciones reológicas, que la película natural de lípidos de Meibomio tiene un comportamiento principalmente elástico en presencia de la compresión superficial originada por el párpado durante el parpadeo, lo que favorece la reconstrucción de la película lagrimal tras parpadear.

[0091] Se descubrió que las composiciones, objeto de la invención, se corresponden significativamente con las propiedades físicas que caracterizan la difusión de la película natural de lípidos de Meibomio en la interfase aire/agua.

[0092] Dicha fluidez característica resulta ventajosa para la correcta reconstrucción de la película lagrimal tras el parpadeo. Esto no fue un resultado obvio, ya que se observó que otras composiciones que contienen fosfolípidos y algunas emulsiones comerciales producen una interfase sustancialmente distinta.

[0093] Las composiciones de la emulsión de SIFI demuestran poseer las propiedades físicas que caracterizan la difusión de la película natural de lípidos de Meibomio en la interfase aire/agua.

[0094] Esta característica particular conlleva que las composiciones de la invención sean especialmente adecuadas para transportar fármacos para uso oftálmico que requieran una rápida difusión, integración y compatibilidad con el fluido lagrimal, determinar una buena distribución y cinética en los tejidos oculares y obtener efectos sinérgicos de varios fármacos.

[0095] De hecho, tras su administración en el saco conjuntival, debido a los iones presentes en la lágrima, las fases que componen la emulsión se separan, liberando el principio activo.

[0096] En concreto, cuando la composición cualitativa y cuantitativa de la capa lipídica está alterada, como en el caso de los sujetos que padecen sequedad ocular, síndrome del ojo seco por evaporación, alergias, infecciones bacterianas o víricas, etc., las composiciones de la presente invención son capaces de integrarse con la capa lipídica deficiente, restaurando sus condiciones fisiológicas.

Efectividad antialérgica y antiinflamatoria

[0097] Como se ha mencionado en la parte introductoria de la presente descripción, varias composiciones que son objeto de la presente invención muestran sorprendentes propiedades antialérgicas y antiinflamatorias. Se observó también que, al administrar la composición de la invención que comprende fármacos antiinflamatorios o antialérgicos, se obtienen

respuestas terapéuticas mejoradas considerable e inesperadamente con respecto al uso de dichos fármacos formulados en composiciones conocidas. En un experimento llevado a cabo en glucocorticoides con un modelo de inflamación superficial *in vivo*, las composiciones de la invención han mostrado inesperadamente una efectividad comparable a la de los glucocorticoides (Fig. 6).

5 **[0098]** Posteriormente, dicho efecto se investigó en un modelo de alergia inmunológica *in vivo*, en concreto de anafilaxia ocular activa en ratas. De hecho, el tejido ocular de la rata responde a fenómenos de anafilaxia sistémica. El modelo experimental utilizado posee características similares a las observadas en patologías humanas, cuyos signos clínicos son: dilatación de los capilares sanguíneos, edema conjuntival y una mayor permeabilidad vascular (Bloch JK, Ohman J, Waltin J y Cygan RN. "Potentiated reagin response: Initiation with minute doses of antigen and alum followed by infection with Nippostrongylus brasiliensis" J Immunol 110:197, 1973).

10 **[0099]** Se usaron 20 ratas Wistar macho de aproximadamente 150 - 175 g de peso. Los animales se inmunizaron por medio de una inyección intraperitoneal con 100 mg de ovoalbúmina más 20 mg de alumbre en 1 ml de NaCl estéril al 0,9 %. Tras 14 días, los animales se dividieron en grupos y recibieron el ataque tópico con el antígeno (10 ml de 100 mg / ml ovoalbúmina en PBS). Justo antes del ataque, se inyectó el colorante azul de Evans (EB) (1,25 mg / 100g / 1 ml de PBS) en la vena caudal de los animales previamente anestesiados con éteres.

15 **[0100]** Tras la aparición de la reacción anafiláctica ocular, los mediadores de la alergia (histamina, serotonina, leucotrienos, factor activador de plaquetas-PAF, factor quimiotáctico eosinófilo, etc.), que determinan los signos clínicos anteriormente descritos, se liberan mediante mastocitos y basófilos.

20 **[0101]** En concreto, la histamina liberada por los basófilos y mastocitos activados provoca un incremento de la permeabilidad vascular, con la consiguiente extravasación de la albúmina de azul de Evans por la circulación sanguínea y su acumulación en los tejidos oculares, provocando edema (Baird RS, Bloch JK y Allansmith MR. "Edema test for assessing ocular anaphylaxis". Curr Eye Res 2: 657, 1983).

25 **[0102]** Al ser la permeabilidad vascular un parámetro adecuado para evaluar la intensidad de la respuesta alérgica, la extravasación del colorante en los tejidos oculares, medida 30 minutos después de la inducción de la anafilaxia, se utilizó como marcados en la reacción alérgica.

[0103] Se analizaron estas composiciones:

control: agua y glicerol al 2,2 %
emulsión al 10 %
emulsión al 5 %
emulsión al 1 %
solución de fosfato sódico de dexametasona al 0,15 %
palmitato de dexametasona al 0,14 % en emulsión al 10 %

Las sustancias se aplicaron tópicamente (15 µl) en el ojo derecho de los animales, mientras que el ojo izquierdo no se trató.

30 **[0104]** Las emulsiones se administraron 5, 4, 3, 2, 1 horas antes del ataque ocular, conforme al protocolo indicado en la literatura para los corticoglucocorticoides (Calonge MC, Pastor JC, Herreras JM y Gonzales JL. "Pharmacologic modulation of vascular permeability in ocular allergy in the rat". Invest Ophthalmol Vis Sci 28: 264, 1987).

[0105] Tras el ataque, los animales desarrollaron la reacción alérgica a nivel conjuntival, ya visible tras los primeros 5 minutos con edema conjuntival y palpebral, con un máximo de 30 minutos.

35 **[0106]** Treinta minutos después del ataque, los animales se sacrificaron mediante dislocación cervical. Se extrajeron los ojos y los párpados, se pesaron y se sumergieron en una solución de extracción consistente en acetona y sulfato de sodio al 0,5 % respectivamente en una relación de 14:6 y se mantuvo a temperatura ambiente con agitación. Veinticuatro horas después, las muestras se centrifugaron a 2000 rpm durante 10 minutos, y la intensidad del color del sobrenadante se leyó en el espectrofotómetro a 620 nm.

40 **[0107]** Para cada experimento, se prepararon unas curvas de referencia estándar para transformar la unidad de absorbancia en mg/ml de solución, posteriormente los datos se normalizaron por mg de tejido. Los datos se expresaron como porcentaje de extravasación de EB en los tejidos oculares de los animales tratados con respecto a los animales control, no tratados farmacológicamente.

45 **[0108]** Como se indica en la Fig. 7, en el modelo utilizado se observó una efectividad dependiente de la dosis en las composiciones analizadas, lo que supone una significación estadística para las emulsiones que contienen concentraciones del componente oleoso superiores al 1 %.

- 5 **[0109]** En concreto, se observó que la emulsión al 10 % muestra un 50 % de inhibición de la extravasación de colorante con respecto al control, y la emulsión al 5 % ejerce aproximadamente un 37 % de inhibición de la reacción alérgica. A partir del experimento, también se observó que la emulsión en la que se transporta el palmitato de dexametasona tiene un efecto sinérgico en la acción del principio activo que, a pesar de ser del 0,14 %, tiene un mayor efecto que la solución de fosfato sódico de dexametasona al 0,15 %.
- [0110]** Además, particularmente, la acción sinérgica de la emulsión en el efecto del palmitato de dexametasona da lugar, si se compara con la efectividad de su vehículo (emulsión al 10 %), a una mayor significación estadística que la que se obtiene comparando la solución al 0,15 % y PBS (Fig. 8).
- 10 **[0111]** Como se puede apreciar a partir de lo anteriormente descrito, la presente solicitud de patente pone a disposición una composición farmacéutica para uso oftálmico que permite emplear sustancias naturales.
- [0112]** Asimismo, el experto en la materia puede realizar numerosas variantes en la composición, encuadrándose además todas ellas en el alcance de protección de las reivindicaciones adjuntas en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones farmacéuticas para uso oftálmico que comprenden un componente fosfolipídico compuesto por fosfolípidos zwitteriónicos de origen natural y un componente oleoso compuesto por aceites de origen natural emulsionados en agua, donde el componente oleoso comprende aceites en forma de triglicéridos apolares, variando la relación entre el componente oleoso y el componente fosfolipídico de 4:1 a 1:1 y comprendiendo un tampón con una fuerza iónica tan baja como para hacer que el pH del producto acabado esté en el intervalo de 6,5 - 8, donde dicho tampón se selecciona de entre Tris e histidina.
2. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 1, donde la relación entre el componente oleoso y el componente fosfolipídico es preferiblemente de 3:1, más preferiblemente 2,3:1.
3. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 1 o 2, donde el componente fosfolipídico está presente en cantidades de 0,01 % - 7 % y el componente oleoso está presente en cantidades de 0,01 % - 28 % en peso con respecto al peso total de la composición.
4. Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el componente fosfolipídico está presente en un 0,1 % - 5 % y el componente oleoso está presente en un 0,3 % - 15 %.
5. Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el componente fosfolipídico está presente en un 0,3 % - 3 % y el componente oleoso está presente en un 0,7 % - 7 %.
6. Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, donde el componente fosfolipídico comprende fosfatidilcolina en cantidades de 50 - 70 %, fosfatidiletanolamina de 5 - 20 %, esfingomielina de 1 - 10 %, lisofosfatidilcolina de 1 - 10 %, lípidos neutros de 2 % - 15 % con respecto al peso total de los fosfolípidos.
7. Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, donde el componente oleoso comprende aceites de origen esencialmente natural, tales como aceite de soja, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de pescado, aceite de borraja, aceite de sésamo, aceite de cáñamo, aceite de maíz, aceite de algodón.
8. Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, donde los ácidos grasos que componen los triglicéridos apolares se seleccionan, por ejemplo, de entre ácido mirístico, ácido linoleico, ácido oleico, ácido linolénico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido eicosapentaenoico, ácido araquidónico, ácido docosenoico.
9. Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, comprendiendo además un agente regulador de la presión osmótica no iónico o de fuerza iónica baja para regular la presión osmótica de la composición hasta que se obtiene un valor en el intervalo de 0,100 - 0,320 Osmol/kg.
10. Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, comprendiendo además al menos un agente de entre estabilizantes, tensioactivos, cotensioactivos, antioxidantes y/o conservantes antimicrobianos, espesantes, polímeros de cadena lineal o ramificada, aminoácidos.
11. Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, comprendiendo además un principio activo o una combinación fija de principios activos.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, donde dichos principios activos se seleccionan de entre olopatadina, levocabastina, latanoprost, glucocorticoides, fluoroquinolonas de segunda, tercera o cuarta generación y mezclas de estos.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, donde dichos principios activos pueden utilizarse en combinación fija con betalactámicos, cefalosporinas y macrólidos.
14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, donde se utilizan olopatadina y levocabastina en una concentración de entre un 0,02 % y un 0,2 %, se utiliza latanoprost en una concentración entre un 0,002 % y un 0,01 %, se utilizan glucocorticoides en una concentración entre un 0,001 % y un 1 %, y se utilizan fluoroquinolonas de segunda, tercera o cuarta generación en una concentración entre un 0,1 % y un 0,6 %.
15. Composición farmacéutica oftálmica compuesta por:

Emulsión al 10 % tamponada con histidina	(% p/p)
Aceite de soja	7,0 %
Fosfolípidos de yema de huevo	3,0 %
Glicerol	1,7 %
L-histidina	0,4 %
HCl (según sea necesario) para pH 7,5	-

Emulsión al 10 % tamponada con histidina	(% p/p)
Agua (según sea necesario)	100 ml

16. Composición farmacéutica oftálmica compuesta por:

Emulsión al 10 % tamponada con Tris	(% p/p)
Aceite de soja	7,0 %
Fosfolípidos de yema de huevo	3,0 %
Glicerol	1,8 %
Base Tris	0,242 %
HCl (según sea necesario) para pH 7,6	
Agua (según sea necesario)	100 ml

17. Composición farmacéutica oftálmica compuesta por:

Emulsión medicada al 10 % tamponada con L-histidina	(% p/p)
Dexametasona 21 β -palmitato	0,16 %
Aceite de soja	7,0 %
Fosfolípidos de yema de huevo	3,0 %
Glicerol	1,7 %
L-histidina	0,40 %
HCl (según sea necesario) para pH 7,2	-
Agua (según sea necesario)	100 ml

18. Composición farmacéutica oftálmica compuesta por:

Emulsión medicada al 10 % tamponada con TRIS	(% p/p)
Levocabastina	0,05 %
Aceite de soja	7,0 %
Fosfolípidos de yema de huevo	3,0 %
Glicerol	1,8 %
Base TRIS	0,24 %
HCl (según sea necesario) para pH 7,2	-

Emulsión medicada al 10 % tamponada con TRIS	(% p/p)
Agua (según sea necesario)	100 ml

19. Composición farmacéutica oftálmica compuesta por:

Emulsión medicada al 10 % tamponada con L-histidina	(% p/p)
Olopatadina	0,1 % o 0,2 %
Aceite de soja	6,0 %
Fosfolípidos de yema de huevo	4,0 %
Glicerol	1,7 %
L-histidina	0,60 %
HCl (según sea necesario) para pH 7,0	-
Agua (según sea necesario)	100 ml

20. Composición farmacéutica oftálmica compuesta por:

Emulsión medicada al 10 % tamponada con L-histidina	(% p/p)
Latanoprost	0,005 %
Aceite de soja	6,0 %
Fosfolípidos de yema de huevo	4,0 %
Glicerol	1,7 %
L-histidina	0,60 %
HCl (según sea necesario) para pH 7,0	-
Agua (según sea necesario)	100 ml

5

21. Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 11-20, donde el principio activo consiste en cualquiera de las sales o ésteres de dichos principios activos.

22. Proceso para la preparación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 21, comprendiendo las etapas de:

- 10
- preparar a aproximadamente 70 ± 15 °C, en un recipiente, la fase acuosa que comprende agua y posiblemente los componentes hidrosolubles indicados en las reivindicaciones 1-13;
 - por separado, preparar la fase oleosa a aproximadamente 70 ± 15 °C, comprendiendo el componente fosfolipídico y el componente oleoso y posiblemente los componentes liposolubles indicados en las reivindicaciones 7 a 8 y 10, agitando hasta obtener una fase homogénea;
- 15
- añadir la fase oleosa a la fase acuosa o viceversa;
 - llevarla al volumen deseado con agua;
 - preparar una emulsión en bruto utilizando una turbina;

- ajustar el pH al valor fisiológico con una solución ácida o básica, si es necesario;
- homogeneizar y estabilizar la emulsión por medio de un homogeneizador de alta presión;
- esterilizar la emulsión a 120 ± 10 °C durante el tiempo necesario para alcanzar la F_0 (mortalidad microbiana necesaria para garantizar la esterilidad del producto);

5 - enfriar la emulsión a 20 ± 10 °C.

23. Proceso para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 22, donde las operaciones de trabajo de las materias primas y el producto semitrabajado hasta la esterilización y el envasado del producto final se llevan a cabo en una atmósfera carente de oxígeno o con valores de presión de oxígeno inferiores al 3 %.
- 10 24. Proceso para la preparación de una composición farmacéutica medicada según cualquiera de las reivindicaciones 22 o 23, donde se incorpora un principio activo hidrófobo en la fase oleosa antes de la adición de los fosfolípidos.
25. Proceso para la preparación de una composición farmacéutica medicada según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde se incorpora un principio activo anfotérico en la fase grasa completa (aceite + fosfolípidos) o en la composición completa antes de su esterilización, si es termoestable, o en asepsia en la formulación completa previamente esterilizada, si es termolábil.
- 15 26. Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para su uso como medicamento.
27. Uso de las composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1-16 como vehículos para medicaciones oftálmicas.
28. Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y 21 para su uso como medicamento en el tratamiento de la sequedad ocular o el síndrome del ojo seco.
- 20 29. Uso de las composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y 21 para la preparación de una medicación que inhibe la evaporación de la capa acuosa de la película lagrimal.
30. Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y 21, donde la cantidad de los componentes fosfolipídicos y oleosos es mayor o igual al 1 % en peso con respecto al peso total de la composición, para su uso como medicamento oftálmico con actividad antiinflamatoria/antialérgica.
- 25 31. Uso de las composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y 21 como vehículo para medicaciones sistémicas.

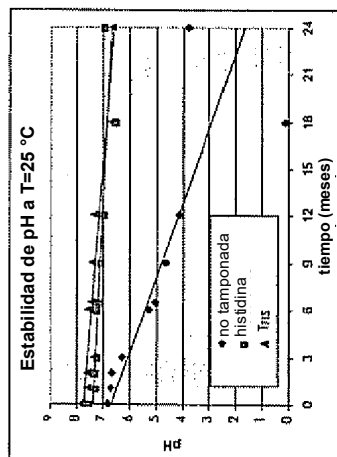


Fig. 1A

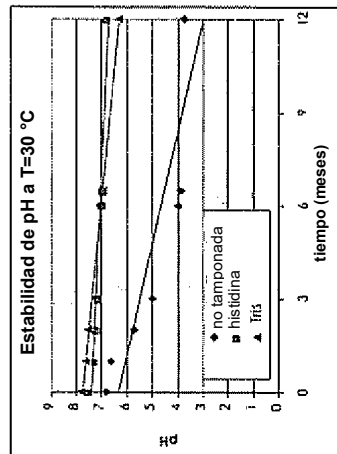


Fig. 1B

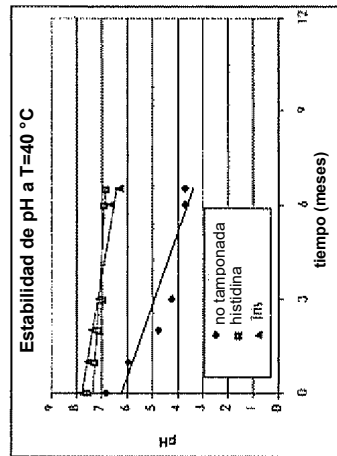


Fig. 1C

ACEITE	Soja	Sésamo	Maíz	Algodón	Oliva	Pescado	Mineral
Mirístico 14:0				0.3			
Palmitico 16:0	9-13	9.1	<11	19.1			
Estearico 18:0	3-6	4.3	<1.7	1.9			
Oleico 18:1	17-26	45.4	<25.8	33.1	>73.3		
Linoleico 18:2	50-57	40.4	>58.9	39.3	>8.2		
Linolénico 18:3	5-10		1.1		<1		
Araquidónico 20:0		0.8		0.6			
Eicosapentaenoico 20:5						>13	
Docosenoico 22:6						>9	
Palmitoleico 16:1					1		
Otro			éteres, glucósidos	fosfolípidos, fitoesteroides, pigmentos	w-3 total >28	saturado	
Farmacopea JP, PhEur, USP	JP, EurPh, USP		JP, EurPh, USP	JP, EurPh, USP		EurPh	USP

Fig. 2

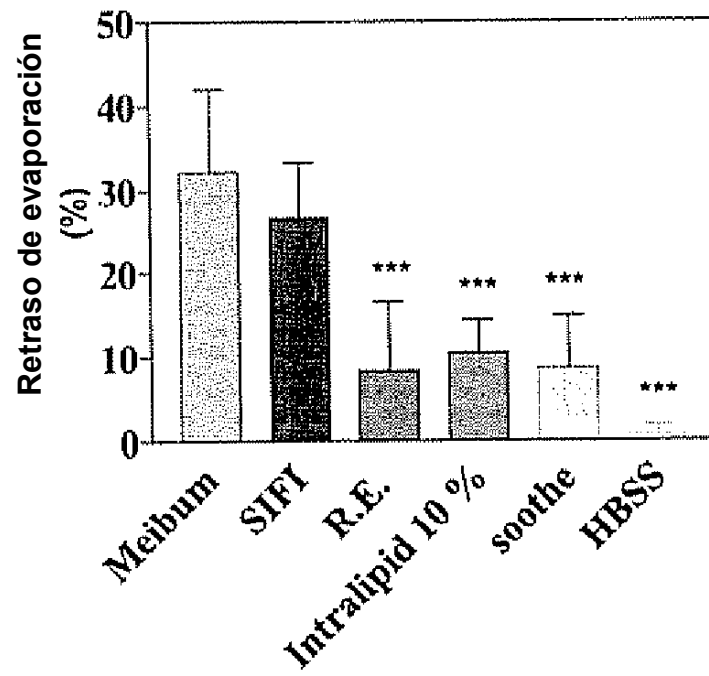


Fig. 3

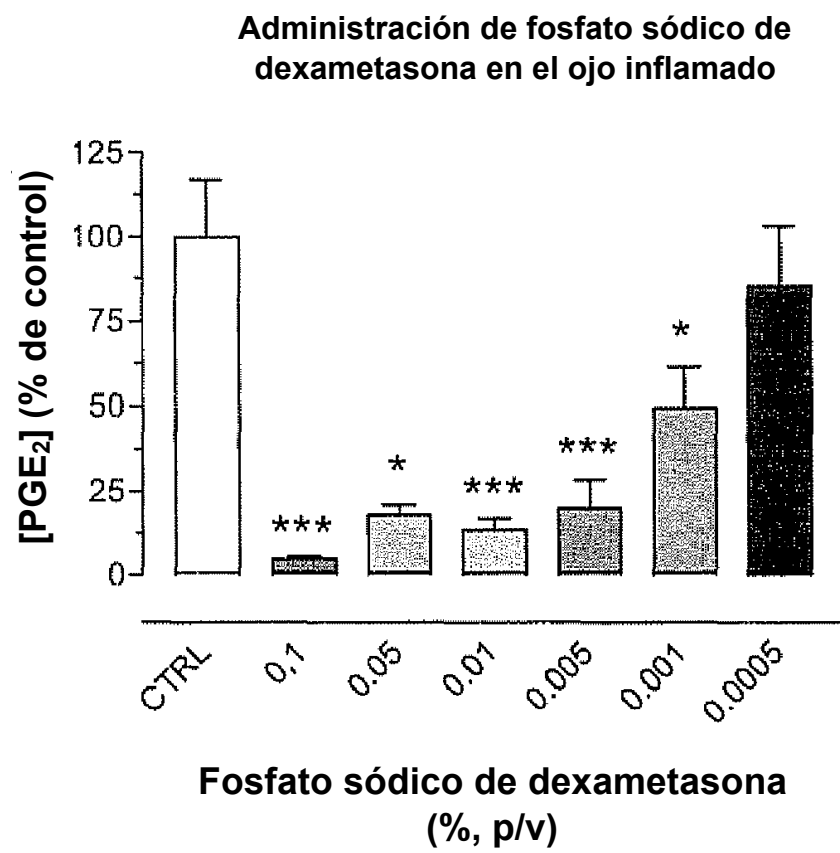
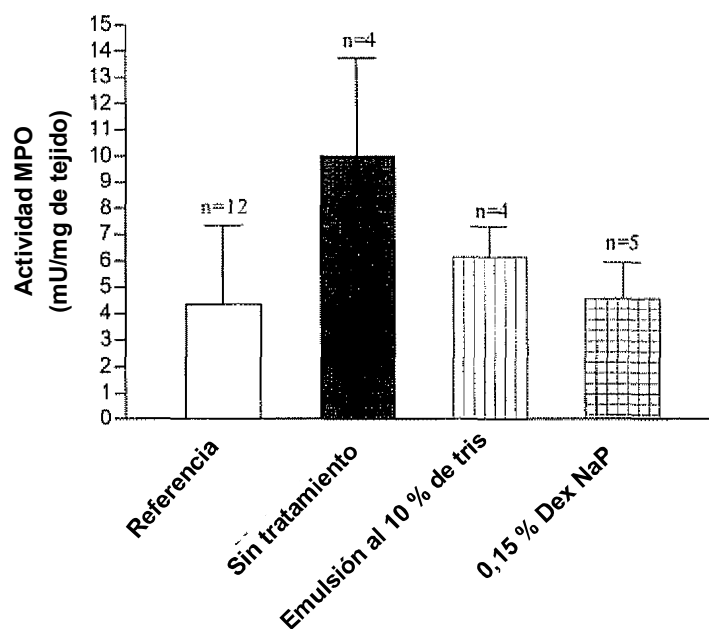


Fig. 4

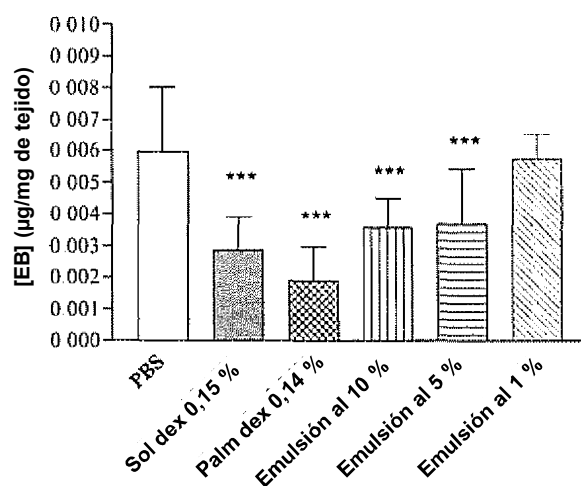
Eficacia de varios tratamientos en la infiltración de PMN en conjuntiva de conejo en un modelo de inflamación superficial



Cada barra representa la media $\pm$ SD de 4-12 animales

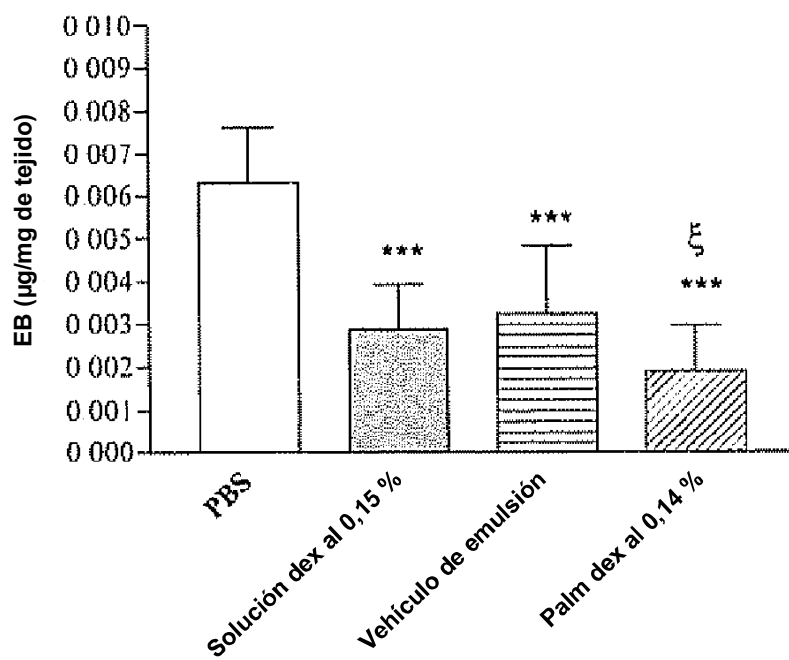
Fig. 5

Comparación de la eficacia antialérgica entre esteroides y emulsión en un modelo de alergia *in vivo* en ratas



*** $p < 0,001$ tratamiento frente a PBS (ANOVA de un factor más test posterior de Dunnett)

Fig. 6

Extravasación de EB en tejidos oculares

***p<0,001, tratamiento frente a PBS;

§ p<0,05 palm dex frente a vehículo de emulsión (ANOVA de un factor más test posterior de Bonferroni)

Fig. 7