

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-158909- -00000-0000

Fecha: 2014-07-22 16:14:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO FORMULACIÓN OFTÁLMICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE UNIVERSITY OF WESTERN S.

DOMICILIO AUSTRALIA.

74. APODERADO ALVARO CORREA.

22. BOGOTÁ, D.C., 22 DE JULIO DE 2014.

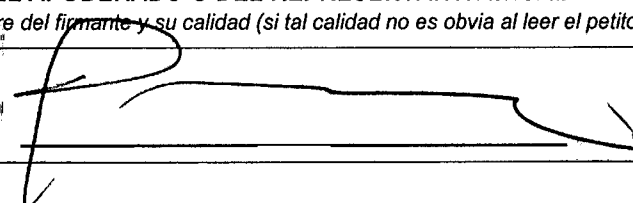


No. 14-158909- -00000-0000

Fecha: 2014-07-22 16:14:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/AU2012/001595	Fecha 21/12/2012
Publicación Internacional No.		WO2013/091020	Fecha 27/06/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
FORMULACIÓN OFTÁLMICA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
C07C 69/587 (2006.01)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL NOMBRE IDENTIFICACIÓN TIPO			
1. UNIVERSITY OF WESTERN SYDNEY			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		1797 South Penrith DC, New South Wales 1797	No. TELÉFONO 6341500
CIUDAD		South Penrith	CORREO ELECTRÓNICO Alvaro.correa@bakermckenzie.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		New South Wales	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Australia
PAÍS DE RESIDENCIA		Australia	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. MILLAR,		Thomas	Australia
2. SCHUETT,		Burkhardt,	Alemania
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Australia	New South Wales	Roseville	12 Dulwich Road Roseville, New South Wales 2069
2. Australia	New South Wales	Petersham	8 Miller Street Petersham, New South Wales 2049
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
Correa		Alvaro	C.C. 79.143.366 T.P. 20.281
DIRECCIÓN		Av. 82 No. 10-62 Piso 5	No. TELÉFONO 6341500
CIUDAD		Bogotá	CORREO ELECTRÓNICO Alvaro.correa@bakermckenzie.com
PAÍS		Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		

(33) PAÍS DE ORIGEN 1. Australia		CÓDIGO PAÍS AU	(31) NÚMERO 2011905421	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 23/12/2011
11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS				
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES				
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13 REDUCCIÓN DE TASAS				
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento. Micró, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO				
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO		N° 14-0059272	Fecha 04/06/2014	
16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i> 				
17 ANEXOS				
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 24 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☒ Anexo formato digital.		Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micró, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0059272

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 12:56:08

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597481	04/06/2014	105.078.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-158909- 00000-0000

Fecha: 2014-07-22 16:14:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 4 de 2014 - 12:56:42



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s)

UNIVERSITY OF WESTERN SYDNEY

(72) Inventor(es)

MILLAR, Thomas; SCHUETT, Burkhardt;

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*

(32)

Fecha

(33)

País

2011905421

23/12/2011

AU

(85) Fecha inicio fase nacional: 23/07/2014

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 27/06/2013

Fecha de presentación de la solicitud: 21/12/2012

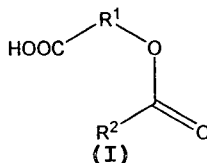
N° publicación: WO2013/091020

No. de solicitud PCT/AU2012/001595

(54) Título: FORMULACIÓN OFTÁLMICA

SUPERINTENDENCIA

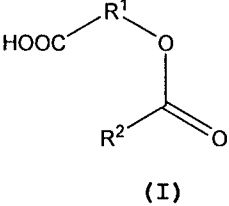
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

R1 es un alquilo C9 C33 lineal o ramificado o un alquenoilo C9 C33 lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles; R2 es un alquilo C9 C19 lineal o ramificado o un alquenoilo C9 C19 lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles; y un portador oftálmicamente aceptable.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) UNIVERSITY OF WESTERN SYDNEY	
(30) Prioridad	(31) No. 2011905421	32) Fecha 23/12/2011	(33) País AU
		(72) Inventor(es): MILLAR, Thomas SCHUETT, Burkhardt	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 23/07/2014		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 27/06/2013
	Fecha de presentación de la solicitud: 21/12/2012		N° publicación: WO2013/091020
	No. de solicitud PCT/AU2012/001595		
(54) Título: FORMULACIÓN OFTÁLMICA			

Resumen: Se describe en la presente una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula (I):



donde
R1 es un alquilo C9-C33 lineal o ramificado o un alquenilo C9-C33 lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles; R2 es un alquilo C9 C19 lineal o ramificado o un alquenilo C9 C19 lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles; y un portador oftálmicamente aceptable.

FC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 7 22		Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-158909-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: folio (7) el cd anexo contiene un total de (2) archivos en formato pdf, los cuales fueron procesados correctamente.
--

8

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	LISTA DE CHEQUEO ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES
---	--

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



- (51) International Patent Classification:
C07C 69/587 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/AU2012/001595
- (22) International Filing Date:
21 December 2012 (21.12.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
2011905421 23 December 2011 (23.12.2011) AU
- (71) Applicant (for all designated States except US): **UNIVERSITY OF WESTERN SYDNEY** [AU/AU]; Locked Bag # 1797, South Penrith DC, New South Wales 1797 (AU).
- (72) Inventors; and
- (71) Applicants (for US only): **MILLAR, Thomas** [AU/AU]; 12 Dulwich Road, Roseville, New South Wales 2069 (AU). **SCHUETT, Burkhardt** [DE/AU]; 8 Miller Street, Petersham, New South Wales 2049 (AU).
- (74) Agent: **GRIFFITH HACK**; GPO Box 4164, Sydney, New South Wales 2001 (AU).

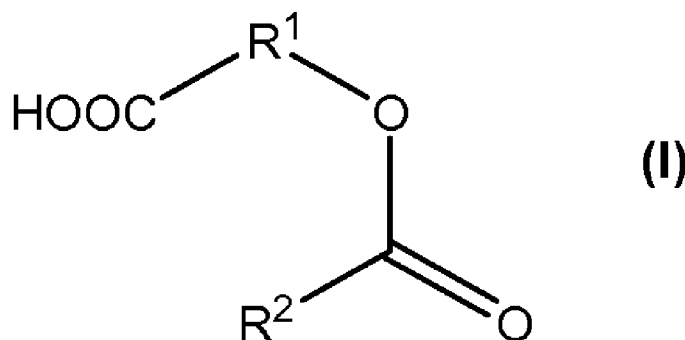
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: OPTHALMIC FORMULATION



(57) Abstract: Disclosed herein is an ophthalmic formulation comprising a compound of formula (I) wherein R¹ is a linear or branched C₉-C₃₃ alkyl or a linear or branched C₉-C₃₃ alkenyl with 1 to 4 double bonds; R² is a linear or branched C₉-C₁₉ alkyl or a linear or branched C₉-C₁₉ alkenyl with 1 to 4 double bonds; and an ophthalmologically acceptable carrier.



OPHTHALMIC FORMULATION

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to ophthalmic formulations and to methods for treating dry eye.

5 BACKGROUND ART

Ocular comfort requires the maintenance of a continuous film known as preocular tear film or lachrymal film on the ocular surface, and proper function of the lids to regularly re-spread the tear film before it breaks down.

10 Dry eye, also known as dysfunctional tear syndrome, is one of the most frequently encountered ocular morbidities and one of the most common disease conditions diagnosed by eye care practitioners. Dry eye has a wide range of signs, symptoms and underlying etiologies. Dry eye is a multifactorial disease of the tears and ocular surface that results in symptoms of discomfort, visual disturbance, and tear film instability with potential damage to the ocular surface. It is accompanied by
15 increased osmolarity of the tear film and inflammation of the ocular surface. Dry eye can be caused by a multitude of causes, such as neural loop dysfunction, mucin deficiency (e.g. goblet cell deficiency or goblet cell dysfunction), primary or secondary inflammation, meibomitis, and lachrymal gland dysfunction as a result of, for example, autoimmune disease (e.g. Sjogren's disease), dysfunctional innervation
20 and damage to the ocular glands.

Excess evaporation of the tear film, usually caused by meibomian gland dysfunction or related lid disorder, is a major underlying feature of dry eye. As a result, symptoms include unpleasantness in the eyes, itchiness, redness, excessive tearing, discomfort after periods of eye strain, inflammation, and damage to the
25 ocular surface.

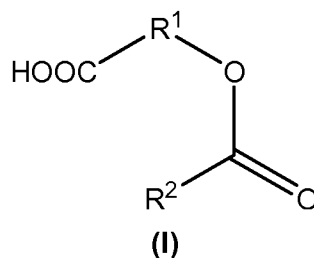
Management of dry eye has conventionally been achieved by use of lubricant eye drops to provide temporary symptomatic relief, surgical procedures such as punctal plugs, or, more recently, pharmacological therapy for underlying inflammation with cyclosporine A. Other pharmacological agents are currently in
30 development, but initial therapy for most new patients with dry eye consists of artificial tear formulations. There are a number of different artificial tear formulations for medicinal purposes currently on the market. None of these formulations has the physico-chemical properties of real tears.

It would be advantageous to provide an ophthalmic formulation which more closely mimics the physico-chemical properties of tear lipids.

DISCLOSURE OF INVENTION

The present invention provides the following items 1 to 24:

- 5 1. An ophthalmic formulation comprising a compound of formula (I):



wherein

- 10 R^1 is a linear or branched C_9 - C_{33} alkyl or a linear or branched C_9 - C_{33} alkenyl with 1 to 4 double bonds;

R^2 is a linear or branched C_9 - C_{19} alkyl or a linear or branched C_9 - C_{19} alkenyl with 1 to 4 double bonds;

and an ophthalmologically acceptable carrier.

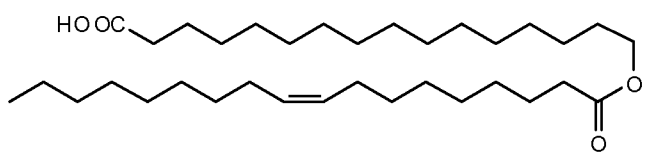
- 15 2. An ophthalmic formulation according to item 1, wherein HOOC-R^1 is selected from the group consisting of: capryl ($\text{C}_{10:0}$), lauryl ($\text{C}_{12:0}$), myristyl ($\text{C}_{14:0}$), palmityl ($\text{C}_{16:0}$), stearyl ($\text{C}_{18:0}$), oleoyl ($\text{C}_{18:1}$), linoleoyl ($\omega 6$) ($\text{C}_{18:2}$), and linoleoyl ($\omega 3$) ($\text{C}_{18:3}$).

3. An ophthalmic formulation according to item 1 or 2, wherein R^2 is linear or branched C_{17} alkyl or linear or branched C_{17} alkenyl with 1 or 2 double bonds.

- 20 4. An ophthalmic formulation according to item 1 or 2, wherein R^2 is linear or branched C_{19} alkenyl with 4 double bonds.

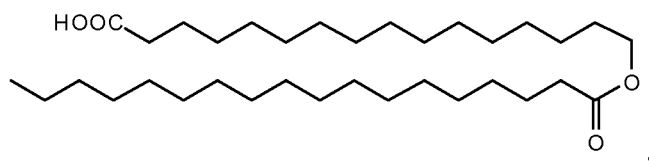
5. An ophthalmic formulation according to any one of items 1 to 4, wherein the compound of formula (I) is selected from the group consisting of:

(O-oleoyl)-16-hydroxypalmitic acid ($\text{C}_{16:0}$ - $\text{C}_{18:1}$):

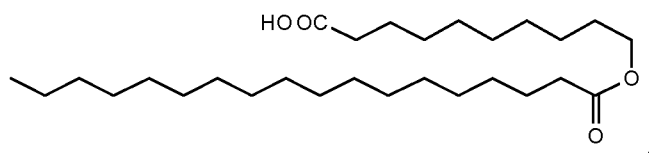


3

(O-stearyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:0):

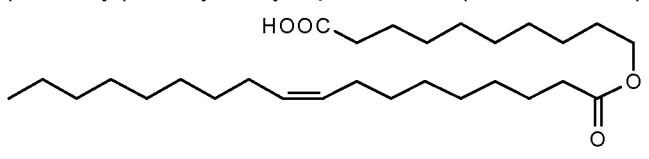


(O-stearyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C18:0):

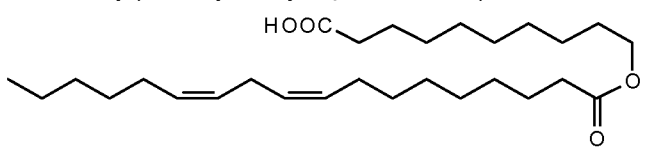


5

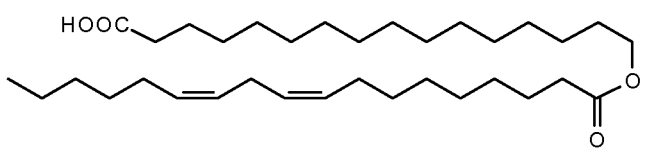
(O-oleoyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C18:1):



(O-linoleoyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C18:2):

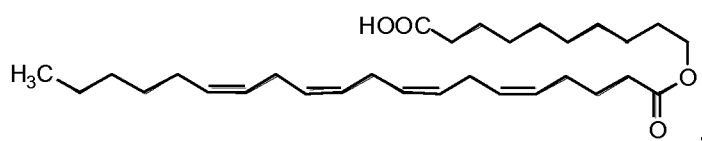


(O-linoleoyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:2):



10

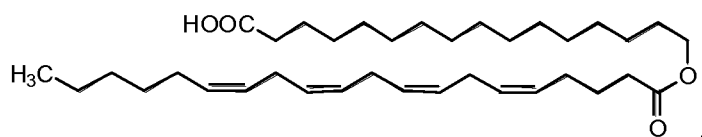
(O-arachidonyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C20:4):



and

15

(O-arachidonyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C20:4):

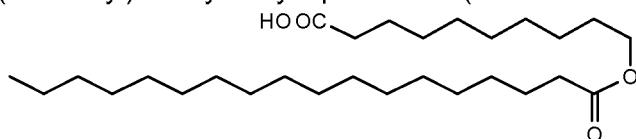


6. An ophthalmic formulation according to item 1, wherein the compound of formula (I) is (O-oleoyl)-16-hydroxypalmitic acid.

7. An ophthalmic formulation according to item 1, wherein the ophthalmologically acceptable carrier is, or comprises, water.
8. An ophthalmic formulation according to any one of items 1 to 7, wherein the ophthalmic formulation further comprises an ophthalmologically acceptable
5 excipient.
9. An ophthalmic formulation according to item 8, wherein the ophthalmologically acceptable excipient is selected from the group consisting of demulcents, emollients, hypertonicity agents, preservatives, buffers and pH adjusting agents.
- 10 10. An ophthalmic formulation according to any one of items 1 to 9, wherein the ophthalmic formulation is an oil-in-water emulsion.
11. An ophthalmic formulation according to any one of items 1 to 10, wherein the ophthalmic formulation comprises liposomes.
12. An ophthalmic formulation comprising a compound of formula (I) as defined
15 in item 1, water, and an emulsifying agent.
13. An ophthalmic formulation comprising a compound of formula (I) as defined in item 1, water, and one or more ophthalmologically acceptable excipients selected from the group consisting of polyethylene glycol, propylene glycol, glycerin, polyvinyl alcohol, povidone, polysorbate 80, hydroxypropyl methylcellulose, carmellose,
20 carbomer 980, sodium hyaluronate and dextran.
14. An ophthalmic formulation according to any one of items 1 to 13, further comprising an active pharmaceutical ingredient for treating a condition or disease of the eye.
15. A method for the treatment of dry eye comprising topically administering to
25 the eye of a subject in need thereof a therapeutically effective amount of an ophthalmic formulation according to any one of items 1 to 14.
16. Use of a compound of formula (I) as defined in item 1 in the manufacture of an ophthalmic formulation for the treatment of dry eye.

17. A compound of the following formula:

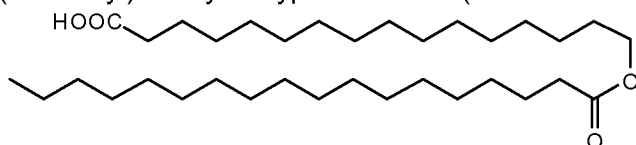
(O-stearyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C18:0)



18. A compound of the following formula:

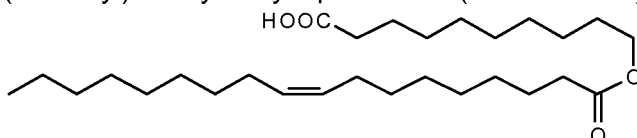
5

(O-stearyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:0)



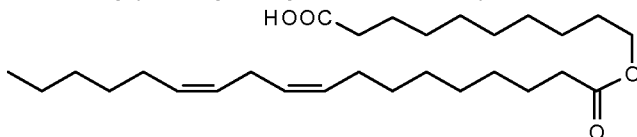
19. A compound of the following formula:

(O-oleoyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C18:1)



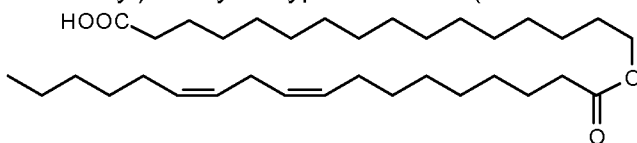
- 10 20. A compound of the following formula:

(O-linoleoyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C18:2)



21. A compound of the following formula:

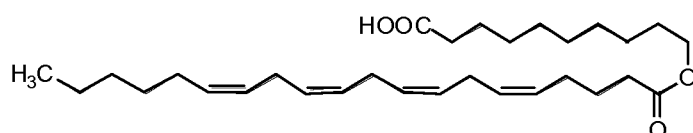
(O-linoleoyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:2)



15

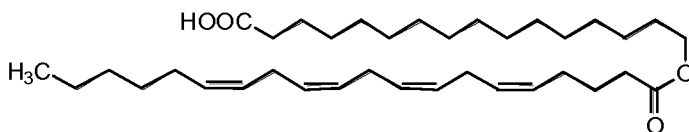
22. A compound of the following formula:

(O-arachidonyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C20:4)

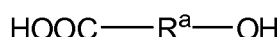


23. A compound of the following formula:

(O-arachidonyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C20:4)



24. A method for the preparation of a compound of any one of items 17 to 23
5 comprising the following step:
mixing a compound of the formula



wherein R^a is $-(\text{CH}_2)_9-$ or $-(\text{CH}_2)_{15}-$,
with an acid chloride selected from stearoyl chloride, oleoyl chloride, linoleoyl
10 chloride and arachinoyl chloride,
in the absence of a solvent.

BRIEF DESCRIPTION OF DRAWINGS

- Figure 1:** Figure 1 shows pressure/area curves for films of three wax esters (left
15 column of Figure 1) and three compounds of formula (I) (right column
of Figure 1) at 20°C and 34°C.
- Figure 2:** Figure 2 shows pressure/time and pressure/area curves for meibomian
lipids (25 µL) alone (top two graphs), pressure/time and pressure/area
curves for a mixture of meibomian lipids with 3 µL of (O-oleoyl)-
16-hydroxypalmitic acid (middle two graphs), pressure/area curves for
20 a mixture of meibomian lipids with 5 µL of (O-oleoyl)-
10-hydroxycaprinic acid (bottom left graph), and pressure/area curves
for a mixture of meibomian lipids with 5 µL of (O-stearyl)-
16-hydroxypalmitic acid (bottom right graph).
- Figure 3:** Figure 3 shows pressure/area curves of a film of meibomian lipids
25 alone from a patient with dry eye disease (top graph), and a film of the
meibomian lipids with 3 µL of (O-oleoyl)-16-hydroxypalmitic acid
(C16:0-C18:1) (bottom graph).
- Figure 4:** Figure 4 shows surface pressure/area curves for a film of 7.5 nmol
30 (corresponding to 4 µg (O-acyl)-ω-hydroxy fatty acid (OAHFA)) of
(O-oleoyl)-16-hydroxypalmitic acid (top figure, left column), palmityl
oleate (middle figure, left column), and oleic acid (bottom figure, left

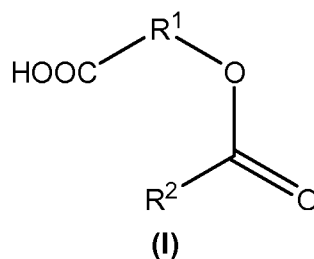
column) showing the first and fifth isocycles at 35°C and the fifth isocycle after cooling to 20°C. The right column of Figure 4 shows time-pressure analysis of the first four isocycles at 35°C after spreading.

Figure 5: Figure 5 shows surface pressure/area curves for meibum (20 µg) containing 0.5% (w/w) fluorophore (top left), or meibum (20 µg) containing 0.5% (w/w) fluorophore mixed with 3.7 nmol of C16:0-C18:1 OAHFA (2 µg) (top right), 3.7 nmol palmityl oleate (bottom left), or 3.7 nmol oleic acid (bottom right), showing the first and fifth isocycles at 20°C, and the fifth isocycle after the trough was heated to 35°C.

Figure 6: Figure 6 shows micrographs of meibomian lipid films as of Figure 5. Micrographs comparing the appearance of pure meibomian lipid films (Row A) with meibomian lipids mixed with the OAHFA (Row B), palmityl oleate (Row C) or oleic acid (Row D) at 20°C. In each box, the surface pressure during compression of the film and the isocycle is given, e.g. 1.6 iso 1 means that the pressure was 1.6 mN/m during compression in isocycle 1. The last column shows the appearance of the films at 35°C. Scale=100 µm.

MODES FOR CARRYING OUT THE INVENTION

The present invention provides an ophthalmic formulation comprising a compound of formula (I):



wherein

R^1 is a linear or branched $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ alkyl or a linear or branched $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ alkenyl with 1 to 4 double bonds;

R^2 is a linear or branched $\text{C}_9\text{-C}_{19}$ alkyl or a linear or branched $\text{C}_9\text{-C}_{19}$ alkenyl with 1 to 4 double bonds;

and an ophthalmologically acceptable carrier.

The inventors have surprisingly found that compounds of formula (I) can be used to prepare ophthalmic formulations that mimic the physico-chemical properties of tear lipids.

The tear film keeps the surface of the eye moist, lubricated and free of foreign material during blinking, protects against pathogens while also providing an optimal visually transparent medium. The most superficial layer of the tear film, the tear film lipid layer (TFLL), is 15 nm-160 nm thick. Meibomian glands in the upper and lower lids secrete tear lipids that self-assemble to form the TFLL. This layer is an essential component of the tear film and believed to enhance the spread of tears across the ocular surface, retard evaporation, and stabilise the tear film by lowering surface tension and increasing tear film break-up time. Lipid layers that are too thin or too thick can lead to inadequate spreading of the tear film or lead to decreased tear film break-up time. Currently, there is no specific component of meibomian lipids that has been correlated with poor structure or performance of the TFLL. Moreover, the actual structure of the normal TFLL is unknown.

Lipids derived from meibum are believed to form the outermost layer of tear film, which retards evaporation of water from the bulk of the tear film and from the ocular surface beneath it. Yet another function of meibum is to form a hydrophobic barrier along the margins of the eyelids to contain tear film at, and prevent it from leaking out of, the ocular surface area defined by the margins of the eyelids. These protective functions imply a very hydrophobic nature of meibum. Indeed, the major meibum components have been identified as various wax esters (WEs) and cholesteryl esters (CEs) with long-chain and very long-chain fatty acids. Triglycerides also form a significant class of compounds found in meibum, and there may be other acylglycerols present in minute amounts.

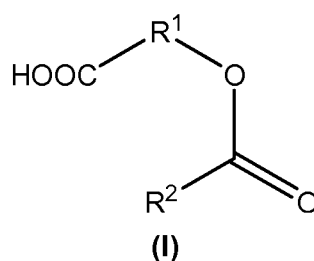
The physical properties of the compounds of formula (I) resemble the physical properties of total meibomian lipids. Surprisingly and unexpectedly, this is in stark contrast to other lipids or lipid classes found in meibomian secretions. Thus, the compounds of formula (I) can be used to prepare ophthalmic formulations that mimic the physical properties of tear lipids.

Advantageously, the films formed by compounds of formula (I), similar to meibomian lipid films, do not collapse under high pressure, and they unexpectedly increase their surface activity after cooling to 20°C from 34°C. Further, similar to meibomian lipids but unlike wax esters, the compounds of formula (I) do not go off the aqueous surface, even under high pressures. Further, the compounds of formula (I) mix with lipids that are naturally found in tear lipids. The compounds of

formula (I) also act to stabilise, and facilitate the spreading of, the tear film. The compounds of formula (I) are very surface active and, consequently, only small amounts are needed in the ophthalmic formulation of the present invention.

The present invention also provides a method for the treatment of dry eye comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of an ophthalmic formulation of the present invention. The present invention also provides use of a compound of formula (I) in the manufacture of an ophthalmic formulation for the treatment of dry eye.

The ophthalmic formulation of the present invention comprises a compound of formula (I):



wherein

R^1 is a linear or branched $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ alkyl or a linear or branched $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ alkenyl with 1 to 4 double bonds;

R^2 is a linear or branched $\text{C}_9\text{-C}_{19}$ alkyl or a linear or branched $\text{C}_9\text{-C}_{19}$ alkenyl with 1 to 4 double bonds;

and an ophthalmologically acceptable carrier.

As will be apparent to a person skilled in the art, the terms “alkyl” and “alkenyl” are sometimes used herein (in relation to R^2 in formula (I), R^b , R_1 in Scheme 1 and R_2 in Scheme 1) to refer to a monovalent radical, and are sometimes used herein (in relation to R^1 in formula (I), and R^a) to refer to a divalent radical. A divalent alkyl is sometimes referred to as a “alkanediyl”, and a divalent alkenyl is sometimes referred to as a “alkenediyl”.

In some embodiments, R^1 is a linear or branched $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ alkanediyl, that is, a linear or branched saturated hydrocarbon radical comprising 9 to 33 carbons. In some embodiments, R^1 is a linear $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ alkanediyl. In some embodiments, R^1 is a linear or branched $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ alkenediyl with 1 to 4 double bonds, that is, a linear or branched hydrocarbon radical comprising 9 to 33 carbons, and having 1, 2, 3 or 4 double bonds and no triple bonds. In some embodiments, R^1 is a linear $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ alkenediyl with 1 to 4 double bonds.

In some embodiments, R^1 is a linear or branched C_9 - C_{17} alkyl or a linear or branched C_9 - C_{17} alkenyl with 1, 2 or 3 double bonds. For example, in some embodiments, R^1 is a linear or branched C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , or C_{17} alkyl, or a linear or branched C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , or C_{17} alkenyl with 1, 2 or 3 double bonds.

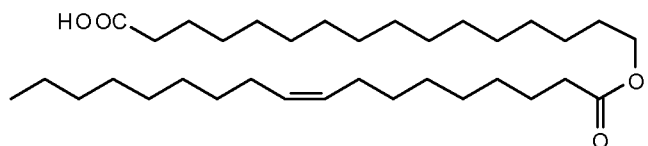
In one embodiment of the invention, $HOOC-R^1$ is selected from the group consisting of: capryl ($C_{10}:0$), lauryl ($C_{12}:0$), myristyl ($C_{14}:0$), palmityl ($C_{16}:0$), stearyl ($C_{18}:0$), oleoyl ($C_{18}:1$), linoleoyl ($\omega 6$) ($C_{18}:2$), and linolenoyl ($\omega 3$) ($C_{18}:3$).

In one embodiment of the invention, R^2 is a linear or branched C_{16} - C_{19} alkyl or a linear or branched C_{16} - C_{19} alkenyl with 1, 2, 3 or 4 double bonds. For example, in some embodiments, R^2 is a linear or branched C_{16} , C_{17} , C_{18} or C_{19} alkyl, or a linear or branched C_{16} , C_{17} , C_{18} or C_{19} alkenyl with 1, 2 or 3 double bonds.

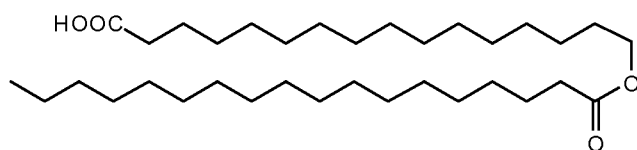
In one embodiment of the invention, R^2 is linear or branched C_{17} alkyl or a linear or branched C_{17} alkenyl with 1 or 2 double bonds.

In one embodiment of the invention, R^2 is linear or branched C_{19} alkenyl with 4 double bonds.

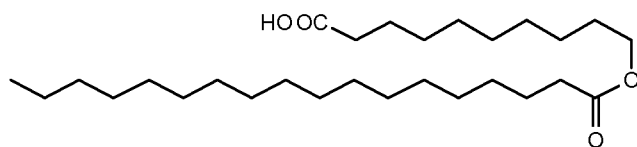
Examples of compounds of formula (I) include:



(O-oleoyl)-16-hydroxypalmitic acid ($C_{16}:0$ - $C_{18}:1$)

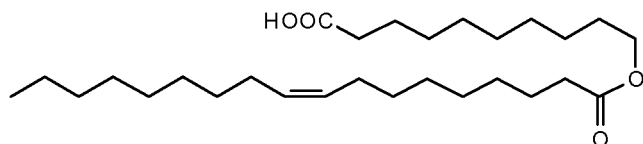


(O-stearyl)-16-hydroxypalmitic acid ($C_{16}:0$ - $C_{18}:0$)

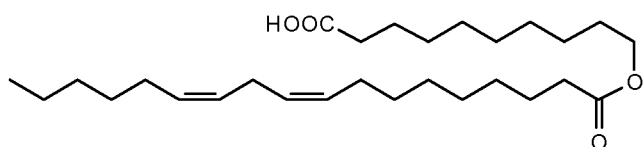


(O-stearyl)-10-hydroxycapric acid ($C_{10}:0$ - $C_{18}:0$)

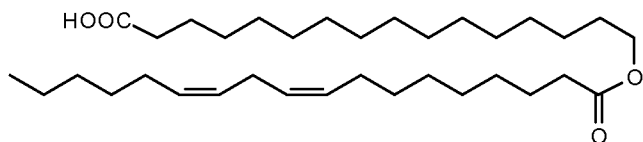
11



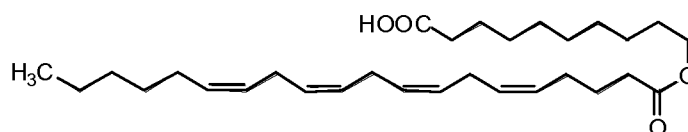
(O-oleoyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C18:1)



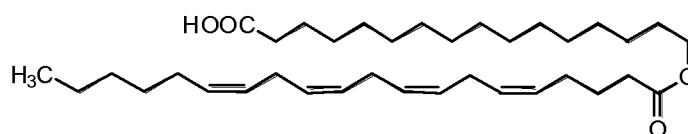
(O-linoleoyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C18:2)



(O-linoleoyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:2)



(O-arachidonyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C20:4)



(O-arachidonyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C20:4)

A preferred compound of formula (I) is (O-oleoyl)-16-hydroxypalmitic acid. This compound is sometimes referred to as (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid.

The compounds of formula (I) may be present in the ophthalmic formulation of the present invention in amounts ranging from about 0.001 wt% to about 20 wt%, e.g. about 0.01 wt% to about 1 wt%, about 0.1 wt% to about 10 wt%, about 0.1 wt% to about 5 wt%, about 1 wt% to about 5 wt%, or about 2 wt% to about 4 wt%. For example, the compounds of formula (I) may be present in the ophthalmic formulation in an amount of 0.001 wt%, 0.002 wt%, 0.003 wt%, 0.004 wt%, 0.005 wt%, 0.006 wt%, 0.007 wt%, 0.008 wt%, 0.009 wt%, 0.01 wt%, 0.02 wt%, 0.03 wt%, 0.04 wt%, 0.05 wt%, 0.06 wt%, 0.07 wt%, 0.08 wt%, 0.09 wt%, 0.1 wt%, 0.2 wt%,

0.3 wt%, 0.4 wt%, 0.5 wt%, 0.6 wt%, 0.7 wt%, 0.8 wt%, 0.9 wt%, 1 wt%, 2 wt%, 3 wt%, 4 wt%, 5 wt%, 6 wt%, 7 wt%, 8 wt%, 9 wt%, 10 wt%, 11 wt%, 12 wt%, 13 wt%, 14 wt%, 15 wt%, 16 wt%, 17 wt%, 18 wt%, 19 wt%, or 20 wt%.

Typically, the ophthalmic formulation is a sterile formulation.

5 **Carrier**

The ophthalmic formulation of the present invention comprises an ophthalmologically acceptable carrier.

As used herein, an "ophthalmologically acceptable carrier" is an ophthalmologically acceptable solvent, suspending agent or vehicle for delivering
10 compounds of formula (I) to the eye of a subject. The carrier may be solid or liquid. The carrier is "ophthalmologically acceptable" in the sense that the carrier is suitable for administering to the eye without causing any or a substantial adverse reaction.

Typically, the ophthalmologically acceptable carrier is, or comprises, water. Typically, the ophthalmic formulation is in the form of an eye drop or gel for
15 application to the eye. Typically, the majority of the formulation is water. Typically, the formulation comprises greater than 50 wt% (e.g. greater than 60 wt%, 65 wt%, 70 wt%, 75 wt%, 80 wt%, 85 wt%, or 90 wt%), more typically greater than 95 wt%, water (e.g. 96 wt%, 97 wt%, 98 wt%, or 99 wt%).

In some embodiments, the ophthalmologically acceptable carrier is an
20 oil-in-water emulsion, or an oil. In such embodiments, the ophthalmic formulation may be in the form of a cream for application to the eye. In such embodiments, the formulation may comprise greater than 10 wt%, more typically greater than 20 wt%, of an oleaginous ingredient.

In other embodiments, the carrier may be a biodegradable polymer, for
25 example, for a biodegradable polymer ocular insert for extended release of the compound of formula (I) and optionally other compounds.

Excipients

The ophthalmic formulation typically further comprises one or more other ophthalmologically acceptable excipients.

Excipients suitable for use in the ophthalmic formulation of the present invention include, for example, demulcents, emollients, hypertonicity agents, preservatives, buffers or pH adjusting agents. Examples of suitable excipients include:

5 *Demulcents:*

- synthetic high molecular weight crosslinked polymers of acrylic acid (e.g. Carbomer 974 and Carbomer 980);
- cellulose derivatives (e.g. hydroxypropyl methylcellulose ("HPMC" or "hypromellose"), hydroxyethylcellulose, methylcellulose, carboxymethylcellulose (carmellose) or sodium carboxymethylcellulose (sodium carmellose));
- dextran (e.g. Dextran 70);
- gelatin;
- polyols (e.g. as glycerin, polyethylene glycol 300, polyethylene glycol 400, polysorbate 80, and propylene glycol);
- 15 • polyvinyl alcohol;
- povidone (polyvinylpyrrolidone);
- poloxamer; and
- hyaluronic acid (a polymer of disaccharides), or its sodium or potassium salt.

Emollients:

- 20 • lanolins (e.g. anhydrous lanolin);
- oleaginous ingredients (e.g. light mineral oil, mineral oil, paraffin, petrolatum, white ointment, white petrolatum, white wax and yellow wax); and
- castor oil.

Preservatives:

- 25 • benzalkonium chloride;
- sodium perborate;
- Oxyd (sodium chlorite 0.05%, hydrogen peroxide 0.01%);
- polyquarternium-1 (ethanol, 2,2',2''-nitrilotris-, polymer with 1,4-dichloro-2-butene and N,N,N',N'-tetramethyl-2-butene-1,4-diamine);
- 30 • sodium silver chloride;
- hexamethylene biguanide;
- oxyborate; and
- Purite® (sodium chlorite 0.005% m/v).

Ophthalmic hypertonicity agents:

- sodium chloride.

Preservatives

The ophthalmic formulation of the present invention may contain a
5 preservative to inhibit microbial growth and extend the shelf-life of the formulation.

Preservatives which may be used in the ophthalmic formulation of the present invention include, for example, benzalkonium chloride, sodium perborate, Oxyd (sodium chlorite 0.05%, hydrogen peroxide 0.01%), polyquarternium-1 (ethanol, 2,2',2''-nitrilotris-, polymer with 1,4-dichloro-2-butene and
10 N,N,N',N'-tetramethyl-2-butene-1,4-diamine), sodium silver chloride, hexamethylene biguanide, oxyborate, and Purite®. Purite® (sodium chlorite 0.005% m/v) is a microbicide with a broad spectrum of antimicrobial activity and very low toxicity to mammalian cells. Purite® preserves a formulation during storage but ultimately, following exposure to light, dissociates into water, sodium ions, chloride ions, and
15 oxygen. Because these substances are also found in natural tears, the risk of preservative-induced ocular irritation and corneal damage is minimized. Purite® has a long history of safe and effective use. This preservative has no adverse effect on epithelial cells *in vitro* or *in vivo*, and is less disruptive to cellular integrity than many other preservatives currently used.

20 The ophthalmic formulation of the present invention may be prepared by any suitable means for preparing an ophthalmic formulation. Ophthalmic formulations are typically sterile and, therefore, the method may comprise a step of sterilising the ophthalmic formulation. Preferably, the ophthalmic formulation is clear and has a refractive index similar to tears, a suitable pH (usually buffered around pH 7.5) to
25 avoid severe corneal irritation, and free of microbes. Ophthalmic formulations typically have an osmolarity value close to 300 mosmol/L. Surface tension values close to or lower than the ones observed for the tear film are generally preferred.

Oil-in-water emulsions

Formulations in the form of oil-in-water emulsions are effective in reducing
30 tear evaporation, and thus useful in the management of evaporative dry eye.

In one embodiment of the invention, the ophthalmic formulation is an oil-in-water emulsion comprising a compound of formula (I), water, and optionally one or more emulsifying agents. The emulsifying agent is optional as the compounds of formula (I) can form emulsions in water without the use of an

emulsifying agent. The ophthalmic formulation may also comprise one or more demulcents, emollients, hypertonicity agents, preservatives, buffers or pH adjusting agents as described above. Preferably, the ophthalmic formulation comprises one or more demulcents. The oil-in-water emulsion may be a microemulsion, where the
 5 size of an inner phase is less than a micron.

Emulsifying agents include, for example, lanolins, light mineral oil, mineral oil, paraffin, petrolatum, castor oil, as well as non-surfactant emulsifiers based on hydroxypropyl methyl cellulose, and crosslinked polymers of acrylic acid such as Pemulen™ (carbomer 1342).

10 Pemulen™ polymeric emulsifiers are predominantly high molecular weight polyacrylic acid polymers which have a small lipophilic (oil-loving) portion in addition to a large, hydrophilic (water-loving) portion. This chemical structure allows these copolymers to function as primary emulsifiers which actually form oil-in-water emulsions, rather than as a secondary oil-in-water emulsion stabiliser. The lipophilic
 15 portion adsorbs at the oil-water interface, and the hydrophilic portion swells in the water forming a gel network around oil droplets to provide exceptional emulsion stability to a broad range of oils.

An ophthalmic formulation of the present invention may, for example, be an oil-in-water emulsion comprising a compound of formula (I), purified water, castor
 20 oil, glycerin, polysorbate 80, carbomer 1342, and sodium hydroxide (to adjust the pH of the formulation to 7.4). The oil-in-water emulsion may be packaged in a single dose vial containing 0.4 mL.

An exemplary ophthalmic formulation of the present invention is a formulation in the form of an oil-in-water emulsion comprising the following:

25	Compound of formula (I)	0.1 wt% to 5 wt%
	Purified water	> 80 wt%
	castor oil	1 wt% to 10 wt%
	glycerin	0.2 wt% to 1 wt%
	polysorbate 80	0.2 wt% to 1 wt%
30	carbomer 1342	0.1 wt% to 4 wt%
	sodium hydroxide	< 0.1 wt%
	sodium chloride	0.1 wt% to 2 wt%
	TOTAL:	100 wt%

In another embodiment of the invention, the ophthalmic formulation is an
 35 oil-in-water emulsion comprising a compound of formula (I), water, and one or more

ophthalmologically acceptable excipients selected from the group consisting of polyethylene glycol, propylene glycol, glycerin, polyvinyl alcohol, povidone, polysorbate 80, hydroxypropyl methylcellulose, carmellose, carbomer 980, sodium hyaluronate, dextran, and the like.

- 5 An ophthalmic formulation of the present invention may, for example, comprise a compound of formula (I), water, hydroxypropyl methylcellulose, polysorbate 80, disodium phosphate and sodium chloride. The ophthalmic formulation may be packaged in a single dose vial containing 0.5 mL.

- 10 Another exemplary ophthalmic formulation of the present invention is a formulation in the form of an oil-in-water emulsion comprising the following:

Compound of formula (I)	0.1 wt% to 5 wt%
Purified water	> 85 wt%
hydroxypropyl methylcellulose	0.1 wt% to 4 wt%
polysorbate 80	0.2 wt% to 1 wt%
15 disodium phosphate	0.1 wt%
sodium hydroxide	< 0.1 wt%
sodium chloride	0.1 wt% to 2 wt%
TOTAL:	100 wt%

Ophthalmic formulations containing active pharmaceutical ingredients

- 20 Ophthalmic formulations of the present invention comprising an aqueous carrier may be used as an artificial tear and may be used to treat dry eye. Thus, in some embodiments, the ophthalmic formulation is an artificial tear formulation. The ophthalmic formulation may also be used as a vehicle for delivering an active pharmaceutical ingredient to the eye of a patient.

- 25 Thus, the ophthalmic formulation of the present invention may comprise an active pharmaceutical ingredient for treating, for example, a condition or disease of the eye. The active pharmaceutical ingredient may, for example, be an anti-inflammatory agent (e.g. a corticosteroid such as loteprednol etabonate, fluorometholone or dexamethasone phosphate), an anti-immune response agent
 30 (e.g. cyclosporine A, pimecrolimus and voclosporin), or an antibiotic (e.g. doxycycline).

In one embodiment of the invention, the ophthalmic formulation contains liposomes incorporating the active pharmaceutical ingredient.

- 35 Liposomes can be employed to incorporate active pharmaceutical ingredients in the oily or in the hydrophilic phase of a formulation. The bioavailability

of a drug administered by eye drops can be enhanced through the use of liposomes. Liposomes are artificially prepared vesicles composed mainly of phospholipids. A lipophilic drug will bind within the vesicle membranes, while a hydrophilic drug will become encapsulated within the aqueous phase in the interior of the liposome.

- 5 Depending on the charge of the phospholipids, liposomes can be positive, negative or neutral. Liposomes may be prepared from positive charged phospholipids. The vesicles are suspended in aqueous solutions with high viscosity polymers (e.g. hydroxyethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose) and vinyl derivatives (e.g. polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol) and their mixtures. Neutral liposomes may be prepared from phosphatidylcholine associated with mucoadhesive polymers.

Delivery of the ophthalmic formulation

- The ophthalmic formulation of the present invention may be delivered to the patient in the form of an eye drop (in a single-dose or multi-dose dropper), ointment, gel, cream or biodegradable polymer ocular insert (designed for extended-release), or by ocular humidification (e.g. a multi-dose spray).

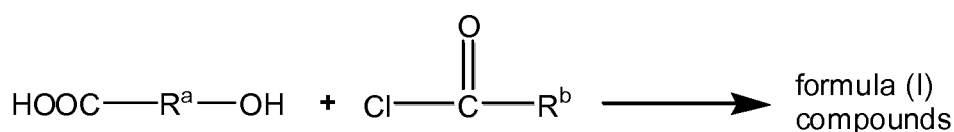
To treat dry eye, the ophthalmic formulation of the present invention is typically administered to the eye in an amount to provide 5 to 10 microgram of the compound of formula (I) to the eye.

- 20 The packaging of the ophthalmic formulation should correlate to the preserved or non-preserved nature of the solution. Packaging approaches such as form-fill-seal technology, which merges blow molding, sterile filling, and hermetic sealing into a single process, can be especially useful for packaging preservative-free formulations in unit dose containers. Typically, these single-dose containers are made of low-density polyethylene or polypropylene and incorporate a twist-off closure.

Preparation of the compounds of formula (I)

The compounds of formula (I) may be prepared by methods known in the art for the synthesis of organic compounds.

- 30 For example, the following general method may be used to prepare compounds of formula (I):

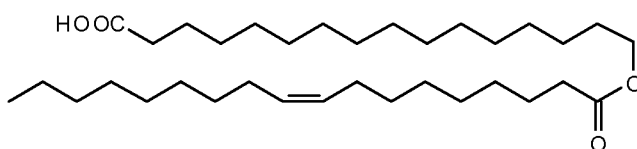


In the above formulae for the starting materials, R^a can be a linear or branched C₉-C₃₃ alkyl or a linear or branched C₉-C₃₃ alkenyl with 1 to 4 double bonds, and R^b can be a linear or branched C₉-C₁₉ alkyl or a linear or branched C₉-C₁₉ alkenyl with 1 to 4 double bonds. The starting material compounds are mixed
 5 in a molar ratio of about 1:1 in a suitable organic solvent (e.g. chloroform, tetrahydrofuran or dichloromethane) at room temperature overnight (about 12 hours).

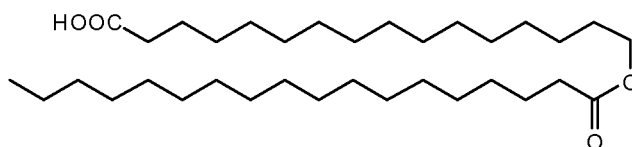
In the above method, no solvent is required if one of the starting materials is a liquid at the reaction conditions applied. Most acid chlorides are liquid at room
 10 temperature; accordingly, the use of a solvent can be omitted from the above method. Thus, the present invention also provides a method for the preparation of the compounds of formula (I) comprising mixing the starting material compounds in a molar ratio of, for example, about 1:1 at a temperature of from about room temperature to about 60°C overnight (e.g. about 12 hours). Advantageously,
 15 circumventing the use of solvents avoids the use of quantitative amounts of base (HCl is released as a gas) and minimises water contamination; water can interfere with the reaction by destroying the acid chloride starting compound.

Typically, acid chlorides are used in the reaction to prepare the compounds of formula (I). However, acid bromides may also be used.

20 The above method can, for example, be used to prepare the following compounds:

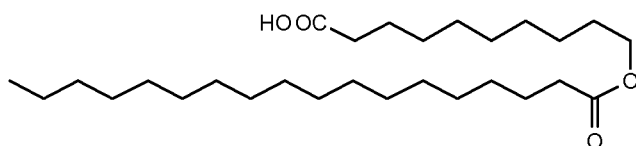


(O-oleoyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:1)
 prepared from ω-hydroxypalmitic acid with oleic acid



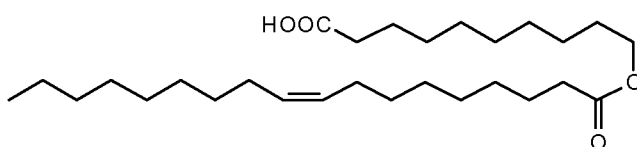
25 (O-stearyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:0)
 prepared from ω-hydroxypalmitic acid with stearic acid

19

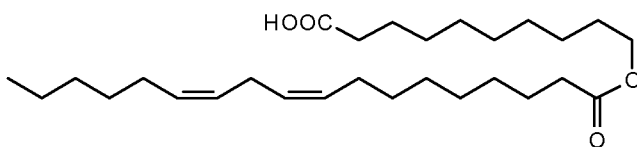


(O-stearyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C18:0)
prepared from ω -hydroxycaprinic acid with stearic acid

5

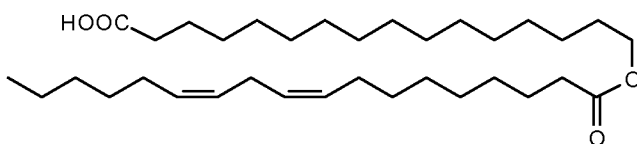


(O-oleoyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C18:1)
prepared from ω -hydroxycaprinic acid with oleic acid



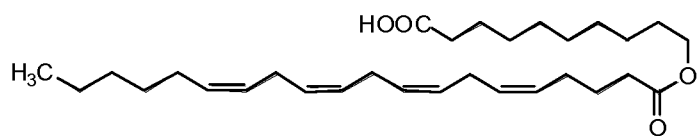
(O-linoleoyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C18:2)
prepared from ω -hydroxycaprinic acid with linoleic acid

10

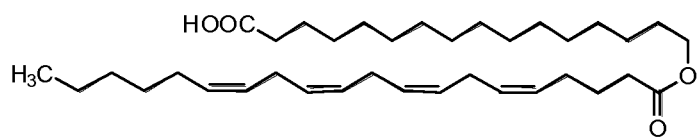


(O-linoleoyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:2)
prepared from ω -hydroxypalmitic acid with linoleic acid

15

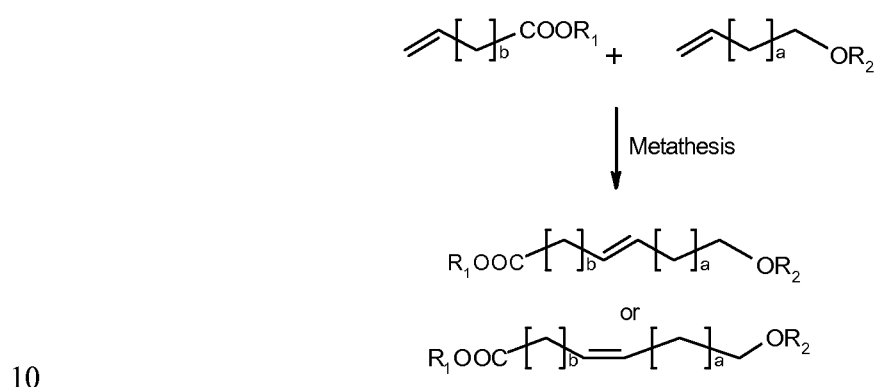


(O-arachidonyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C20:4)
prepared from ω -hydroxycaprinic acid with arachidonic acid



(O-arachidonyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C20:4)
prepared from ω -hydroxypalmitic acid with arachidonic acid

Long chain mono-unsaturated ω -hydroxy fatty acids or their relevant esters for use as starting materials for the above method can, for example, be prepared via cross-metathesis reactions as shown in Scheme 1 below. In Scheme 1 below, R_1 and R_2 are alkyl groups. Depending on the number of a and b, different chain lengths and positions of the double bonds can be achieved. Omega vinyl functionalised educts as outlined are preferable for this kind of synthesis to minimise undesired mixed cross-metathesis reactions. By using commercially available educts with double bonds at positions varying from $\Delta 3$ to $\Delta 14$, chain lengths up to C_{30} are realisable with double bonds between $\Delta 3$ to $\Delta 14$.



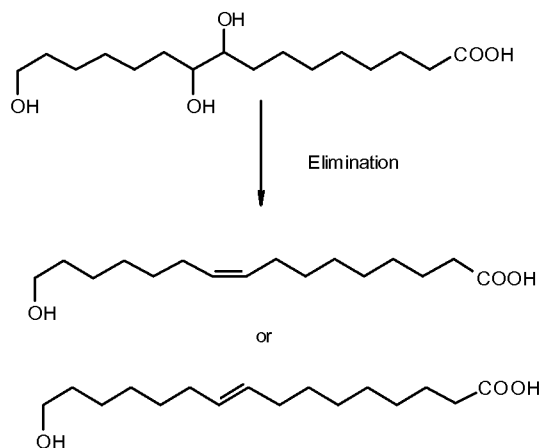
Scheme 1

The saturated forms of the products in the above scheme can be produced by hydration.

15 The free ω -hydroxy fatty acids can be released by hydrolysis for use in the esterification reaction to form the compounds of formula (I).

16-Hydroxypalmitoleic acid (16-hydroxyhexadecenoic acid) can be synthesised from aleuritic acid via the available vicinal diol through a stereoselective elimination of its *threo* or *erthyro* form to the desired product in *cis*- or *trans*- form, as shown Scheme 2 below.

21



Scheme 2

In the specification and the appended claims, singular forms, including the singular forms “a,” “an” and “the”, specifically also encompass the plural referents of the terms to which they refer unless the context clearly dictates otherwise. In addition, as used herein, unless specifically indicated otherwise, the word “or” is used in the “inclusive” sense of “and/or” and not the “exclusive” sense of “either/or”.

As used herein, the recitation of a numerical range for a variable is intended to convey that the invention may be practiced with the variable equal to any of the values within that range. Thus, for a variable that is inherently discrete, the variable can be equal to any integer value of the numerical range, including the end-points of the range. Similarly, for a variable, which is inherently continuous, the variable can be equal to any real value of the numerical range, including the end-points of the range. As an example, a variable which is described as having values between 0 and 2, can be 0, 1 or 2 for variables which are inherently discrete, and can be 0.0, 0.1, 0.01, 0.001, or any other real value, for variables which are inherently continuous.

The formulations and methods of the present invention are intended for use with any subject that may experience the benefits of the formulations and methods of the invention. The subject is typically a mammal, more typically a human. However, the invention is not limited to the treatment of humans and is applicable to veterinary uses. Thus, in accordance with the invention, the term “subject” or “subject in need thereof” includes humans as well as non-human animals, such as domesticated mammals including, without limitation, cats, dogs, and horses.

The term “therapeutically effective amount” is used to denote treatments at dosages effective to achieve the therapeutic result sought.

Reference is made hereinafter in detail to specific embodiments of the invention. While the invention is described in conjunction with these specific embodiments, it will be understood that it is not intended to limit the invention to such specific embodiments. On the contrary, it is intended to cover alternatives, modifications, substitutions, variations and equivalents as may be included within the spirit and scope of the invention as defined by the appended claims.

EXAMPLES

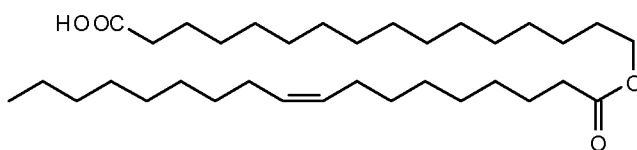
Materials used and general methods

Oleoyl chloride (Sigma Aldrich product no. 367850);
10 16-hydroxyhexadecanoic acid (Sigma Aldrich product no. 177490); stearoyl chloride (Sigma product no. 171158); linoleoyl chloride (Sigma Aldrich product no. L-5753); 10-hydroxydecanoic acid (Sigma Aldrich product no. 379700); Silica gel 70-230 mesh 60 Å (Sigma Aldrich product no. 112926-00-8); Silica gel (Sigma Aldrich product no. 28862); Sephadex LH-20 (Sigma Aldrich product no. 17-0090-01),
15 GE Healthcare 17-0090-10. Chloroform, ethanol-free chloroform (Sigma Aldrich product no. 372978), methanol, *n*-hexane, diethylether (water-free), tetrahydrofuran (water-free), and acetic acid were all of analytic grade and purchased from Sigma Aldrich (Castle Hill, Australia). The chloroform used in the examples was either purchased in alcohol-free form (Sigma Aldrich product no. 372978), or was further
20 purified prior to use by distillation to remove the stabiliser ethanol. Palmityl oleate and oleic acid were purchased from NuCheck (Elysian MN, USA).

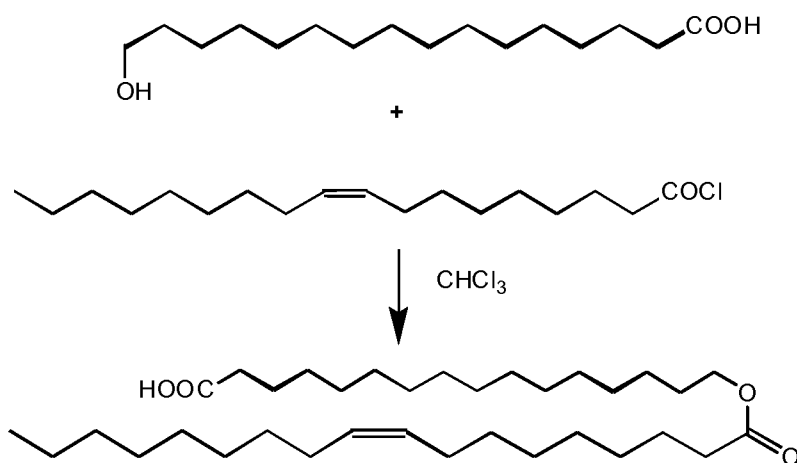
TLC analysis: mobile phase *n*-hexane:diethylether:acetic acid (80:20:1), detection by iodine fume or charcoal stain using 5% vol/vol concentrated sulfuric acid in ethanol followed by heating the TLC plates to 150°C. TLC plates: Silicagel
25 60 Å F254, 0.2 mm on aluminum support (Sigma Z191293 or Riedel-deHaen 37360).

The physico-chemical properties of certain wax esters, meibomian lipids, and compounds of formula (I) alone or mixed with human meibum were characterized on a Langmuir-Blodgett minitrough by means of surface pressure-area (Π -A)
30 measurements.

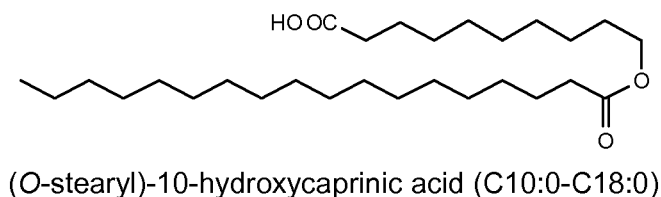
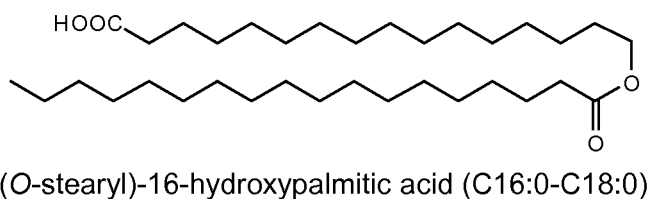
Example 1: Synthesis and purification of (O)-oleoyl- ω -hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:1)



- 16-Hydroxyhexadecanoic (6.5 mg, 2.3×10^{-5} mol) was dissolved in 500 μ L
- 5 CHCl_3 in a glass vial and oleoylchloride (18 μ L, 5.6×10^{-5} mol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours and then loaded onto a 25x1 cm silica gel column equilibrated with CHCl_3 as the mobile phase. 1.5 mL fractions were collected and analysed by UV/VIS absorption (200-300 nm). Positive fractions were then further analysed by TLC and FT-IR. Fractions containing the
- 10 resultant compound of formula (I) (as evident by a band in TLC which represents a compound with two -C=O functions visible at around 1700 cm^{-1} in the FT-IR) were pooled and chloroform removed under a dry nitrogen stream. The residue was resuspended in about 1 mL of methanol and 250 μ L was loaded onto a 25x1 cm Sephadex LH-20 column at a flow rate of 0.5 mL/min with methanol as the mobile
- 15 phase. Fractions of 1.5 mL size were analyzed as described before and pure product was found in the first two UV/VIS positive fractions. Finally the methanol was removed under a nitrogen stream and the product stored at -20°C under nitrogen. In order to characterize its physico-chemical properties the product was resuspended in chloroform.



Example 2: Synthesis and purification of (O)-stearyl-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:0) and (O)-stearyl-10-hydroxydecanoic acid (C10:0-C18:0)



5

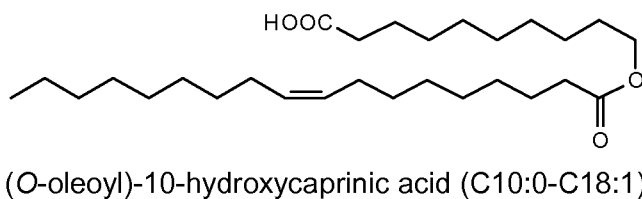
Stearoyl chloride (30 μ mol, 9.1 mg) and either 16-hydroxyhexadecanoic acid (8.4 mg) or 10-hydroxydecanoic acid (5.6 mg) were dissolved in water-free tetrahydrofuran (THF) (400 μ L) in a closed 3 mL glass vial and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The crude product was crystallised by cooling the reaction mixture to -80°C , the supernatant was removed and the product washed with -80°C pre-cooled THF (1 mL). Recrystallization in THF (400 μ L) and washing with THF (1 mL) at -80°C was repeated once. The resulting crude product was dissolved in as little methanol as possible (around 1.5 mL) and 500 μ L was loaded onto a 25x1 cm Sephadex LH-20 column at a flow rate of 0.5 mL/min with methanol as the mobile phase. Fractions of 1.5 mL size were analyzed by UV-VIS spectroscopy, TLC, FT-IR and electrospray mass spectrometry. The pure product of either (O)-stearyl-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:0) or (O)-stearyl-10-hydroxydecanoic acid (C10:0-C18:0) was found in the first UV/VIS positive fractions. Finally the methanol was removed under a nitrogen stream and the product stored at -20°C under nitrogen.

10

15

20

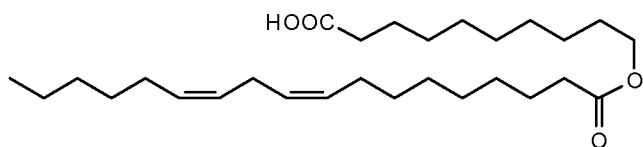
Example 3: Synthesis and purification of (O)-oleoyl-10-hydroxydecanoic acid (C10:0-C18:1)



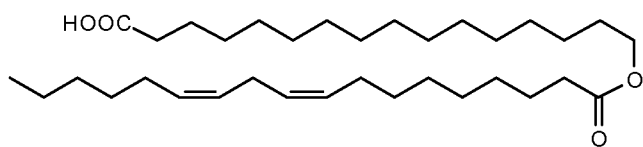
25

10-Hydroxydecanoic acid (5.6 mg, 30 μ mol) was dissolved in water-free THF (500 μ L) and oleoyl chloride (19 μ L, 60 μ mol) was added. The reaction mixture was stirred over night (12 hours) in a closed 3 mL glass vial. The solvent was removed under nitrogen and 0.1 N sodium hydroxide solution (300 μ L) was added and the suspension mixed for 10 minutes. Then 2 N hydrogen chloride solution (25 μ L) was added and the suspension extracted twice with chloroform (500 μ L). The chloroform phases were combined, dried under nitrogen and the crude product re-suspended in as little methanol as possible (around 2 mL). 500 μ L was loaded onto a 25x1 cm Sephadex LH-20 column at a flow rate of 0.5 mL/min with methanol as the mobile phase. Fractions of 1.5 mL size were analyzed by UV-VIS spectroscopy, TLC and FT-IR. Fractions containing the product were pooled, dried under nitrogen and applied again to the same column. The pure product was finally identified by electrospray mass spectrometry, dried under nitrogen and stored at -20°C.

Example 4: Synthesis and purification of (O-linoleoyl)-10-hydroxycapric acid (C10:0-C18:2) and (O-linoleoyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:2)



(O-linoleoyl)-10-hydroxycapric acid (C10:0-C18:2)



(O-linoleoyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:2)

Either 10-hydroxydecanoic acid (30 μ mol, 5.6 mg) or 16-hydroxypalmitic acid (30 μ mol, 8.1 mg) was dissolved in water-free THF (500 μ L), and linoleoyl chloride (33 μ mol, 10 μ L) was added. The reaction mixture was stirred overnight (12 hours) in a closed 3 mL glass vial. The solvent was removed under nitrogen and re-dissolved in chloroform (500 μ L). A portion (250 μ L) of each of these solutions was loaded onto a 25x1 cm Sephadex LH-20 column equilibrated with chloroform. Fractions of 1.5 mL size were collected at a flow rate of 1 mL/min and analyzed by UV-VIS spectroscopy, TLC and FT-IR. Fractions containing the product were dried under nitrogen and re-dissolved in chloroform to give a concentration of 1 mg/mL

and stored at -20°C. The pure product was identified by electrospray mass spectrometry.

Other compounds of formula (I), such as (O-arachidonyl)-10-hydroxycapric acid and (O-arachidonyl)-16-hydroxypalmitic acid, can be prepared in a similar
5 manner to that described above.

Example 5: Surface pressure-area (Π -A) measurements

A buffer (NaCl: 6.63g/L, KCl: 1.72g/L, NaHCO₃: 1.38g/L, CaCl₂.2H₂O: 0.15g/L, NaH₂PO₄.H₂O: 0.10g/L and MOPS: 4.18g/L dissolved in MilliQ water) was added to a double barrier minitrough (Nima Technology Ltd, UK; Working surface
10 area 15 cm²-80 cm²). Purified preparations of wax esters in chloroform (1 mg/mL), meibomian lipids in chloroform (1 mg/mL), and compounds of formula (I) in chloroform (ranging from 1.4 μ mol to 0.1 μ mol) alone or mixed with human meibum at different ratios, were spread on the surface (air-buffer interface) of the buffer subphase. Dynamic Π -A profiles of films at the air-buffer interface of the Langmuir
15 trough were collected using software supplied by NIMA Technology. Surface pressure was monitored using a paper plate connected to a Wilhelmy balance. Compression and expansion cycles were conducted over an area (A) of 79 cm²-16 cm² at a barrier rate of 15 cm²/min and at a temperature of 20°C and 34°C. The results are shown in Figures 1 to 3.

Figure 1 shows pressure/area curves comparing dynamic surface pressure of films of wax esters (top to bottom: palmityl stearate wax ester (C16:0-C18:0) (25 μ L applied to the trough); palmitoyl oleate wax ester (C16:0-C18:1) (8 μ L applied to the trough); and steroyl linolenate wax ester (C18:0-C18:3) (5 μ L applied to the trough)) (left column of Figure 1) with their equivalent or similar compound of
25 formula (I) (top to bottom: (O-stearyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:0) (5 μ L applied to the trough); (O-oleoyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:1) (5 μ L applied to the trough); and (O-linoleoyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:2) (5 μ L applied to the trough)) (right column of Figure 1) at 20°C and 34°C. A major difference observed is that the films comprising the compound of formula (I) do not
30 collapse whereas the wax esters do. This is indicated by the take-off moving to the left of the x-axis (indicating collapse), whereas the take-off for the compounds of formula (I) remains constant. This data also shows that the compounds of formula (I) are very surface active, i.e. a small amount has high surface activity.

Figure 2 shows pressure/time and pressure/area curves showing the
35 dynamic surface pressure of films of meibomian lipids (25 μ L) alone and mixtures of

meibomian lipids (20 μ L) with different compounds of formula (I) ((O-oleoyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:1) (3 μ L), middle row; (O-oleoyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C18:1) (5 μ L), bottom row, left; and (O-stearyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:0) (5 μ L), bottom row, right). The pressure/time curve for meibomian lipids alone indicates that it takes a long time for the lipids to stabilise on the surface (pressure increasing at each cycle). Adding a small amount of a compound of formula (I) causes fast stabilisation of the film (indicated on the pressure/time curve with the mixture having little change between isocycles) and the maximum surface pressures are much higher. Higher surface pressures (low surface tension) have been shown to be associated with a stable tear film. All of the different examples of the compounds of formula (I) interact readily with meibomian lipids and stabilise the films.

Figure 3 shows pressure/area curves showing the dynamic surface pressure of films of meibomian lipids alone from a patient with dry eye disease and mixtures of the meibomian lipids with a compound of formula (I) ((O-oleoyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:1) (3 μ L)). The compound of formula (I) increases the surface pressure, which is an advantage in dry eye, and causes an increase in hysteresis which means that the lipid layer has become more viscous indicating that it spreads more evenly and is more resistant to rapid changes.

Example 6: Comparison of (O-oleyl)- ω -hydroxypalmitic acid with other components of the meibum

To evaluate the role of a compound of formula (I) in tear films, (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid was used as an example of a compound of formula (I) and compared with structurally-related palmityl oleate wax ester and oleic acid by employing a Langmuir trough.

Freshly synthesised (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid (an example of a compound of formula (I)) was spread either alone or mixed with human meibum on a Langmuir trough on an artificial tear buffer. Pressure-area isocycle profiles were recorded and compared with those of palmityl oleate and oleic acid, alone or mixed with meibum. These measurements were accompanied by fluorescence microscopy of meibum mixed films during pressure-area isocycles.

As discussed below, it was found that pure films of (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid are as surface active as oleic acid films, cover a much larger surface area than either palmityl oleate or oleic acid, and show a distinct biphasic pressure-area isocycle profile. All these properties can be explained by (O-oleoyl)-

ω -hydroxypalmitic acid binding weakly to the aqueous surface via an ester group and strongly via a carboxyl group. Whereas palmityl oleate films arrange as multi-layered structures and oleic acid tends to disappear into the subphase, the (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid molecules are maintained on the aqueous surface and show only a minor re-arrangement into multi-layered structures during repetitive pressure area isocycles. When mixed with meibum, similar features as for pure films were observed. In addition, meibum films mixed with (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid appear very homogeneous, which is a feature not seen with the mixtures with palmityl oleate and oleic acid. (O-Oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid was thus found to be a potent surfactant; this is property that is important in spreading and stabilising meibomian lipid films.

The data presented below supports that compounds of formula (I) are potent surfactants which can facilitate spreading and stabilising meibomian lipid films.

6.1 Synthesis and purification of (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid

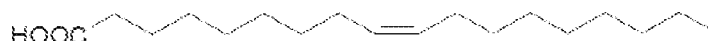
Omega-hydroxypalmitic acid (6.8 mg; 25 μ mol) was mixed with oleoyl chloride (32.5 μ mol) in a 1.5 mL glass vial and incubated overnight at 60°C with continuous agitation based on the method described in Ranu *et al.* (Ranu BC, Dey SS, Hajra A, 2002, "Highly efficient acylation of alcohols, amines and thiols under solvent-free and catalyst-free conditions", *Green Chemistry*, 5: 44-46, incorporated herein by reference). After incubation, partial purification was carried out using a silica gel column (70-230 mesh, 60Å at 30x1 cm) equilibrated with n-hexane : diethylether: acetic acid (4:1:0.05). The reaction mixture was suspended in 500 μ L of ethanol-free chloroform and applied in two lots to the column and developed with n-hexane: diethylether: acetic acid (4:1:0.05) at a flow rate of 1 mL/min. Fractions (1 mL) were collected and analysed by FT-IR and TLC. TLC plates were treated with iodine or charred after treatment with sulfuric acid (5% in ethanol) for visualisation. Fractions containing the desired product were pooled, dried under nitrogen, resuspended in 200 μ L pre-chilled chloroform: methanol: acetic acid (2:1:0.01) and further purified using a Sephadex LH-20 column (30x1 cm) equilibrated with the same solvent at a flow rate of 0.5 mL/min. Fractions of 1.5 mL were collected and analysed as described above and those containing pure product were pooled, dried and weighed. A stock solution of 1 mg/mL (1.86 mM) in chloroform was prepared and stored at -20°C.

6.2 Preparation of human meibomian lipids

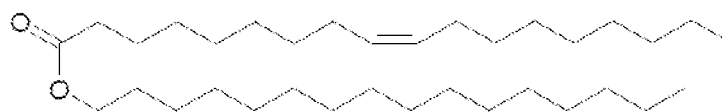
Collection of meibomian lipids was in accordance with the Tenets of Helsinki. Human meibomian lipids were gently squeezed out of the meibomian glands of a single 56-year old male subject's lower eyelids by applying pressure to the eyelids using sterile cotton swabs on either side of the lid. Multiple collections were carried out and pooled to provide consistency in the experiments. The subject was devoid of any external signs or symptoms of ocular pathology including dry eye disease. The expressed lipids were harvested using a sterile stainless steel spatula and dissolved in chloroform. The meibomian lipids were dried through vacuum concentration and centrifugation, and then reconstituted in chloroform spiked with 0.5% (w/w) of the fluorophore, 1-palmitoyl-2-[12-[(7-nitro-2-1,3-benzoxadiazol-4-yl)amino]dodecanoyl]-sn-glycero-3-phosphatidylcholine] (NBD-DPPC) (Avanti Polar Lipids, Auspep Pty. Ltd (Tullamarine, Australia)) and stored at -20°C until used.

6.3 Surface pressure-area (Π -A) measurements

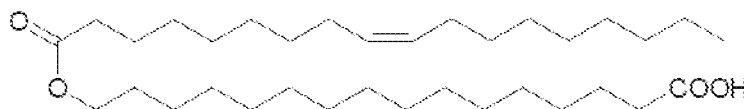
The surface characteristics of (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid were compared with palmityl oleate (a structurally similar wax ester) and oleic acid (which is equivalent to the fatty acid (amphiphilic) component of (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid).



oleic acid



palmityl oleate

(O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid

Films were formed by spreading 7.5 nmol of the lipids dissolved in chloroform onto the cleaned surface (air-buffer interface) of an artificial tear buffer (NaCl: 6.63 g/L, KCl: 1.72 g/L, NaHCO₃: 1.38 g/L, CaCl₂·2H₂O: 0.15 g/L,

NaH₂PO₄ xH₂O: 0.10 g/L and MOPS: 4.18 g/L dissolved in ion exchange ultrapure water) in a double barrier 80 mL temperature-controlled (35°C) Langmuir trough (Nima Technology Ltd, UK). After 5 isocycles were obtained, the temperature was lowered to 20°C. A Whilhelmy balance (Whatman No. 1 filter paper) was used to
 5 record surface pressure during isocycles (79 cm² – 16 cm² at 10 cm²/min).

The results were compared with mixtures with meibomian lipids. Human meibum (20 µg) was mixed with ~10 mol% (O-oleoyl)-ω-hydroxypalmitic acid (2 µg) or with palmityl oleate (1.9 µg) or oleic acid (1.1 µg). These mixtures were spread at 20°C and 5 isocycles carried out. The film was then heated to 35°C for another 5
 10 isocycles. The Π-A curves were compared with those for pure meibomian lipid films. In some cases, meibomian lipids doped with 0.5% (w/w) NBD-DPPC were used in order to view the films microscopically.

6.4 Results

Pressure-area (Π-A) isocycles of lipid films

15 Figure 4 shows surface pressure/area curves for equimolar amounts of pure lipid films spread at 35°C and then recordings after the same films were cooled to 20°C.

The (O-oleoyl)-ω-hydroxypalmitic acid was very surface active as indicated by its large take-off area and there was little change in its profile through repeated
 20 isocycles. For palmityl oleate, there was a slow shift in the Π-A curve to the left and an increase in maximum surface pressure (Π_{max}) with increasing isocycles. Without wishing to be bound by theory, the inventors have interpreted this as molecules leaving the surface and moving into the outer, non-polar lipid phase. This contrasts markedly with oleic acid, which both decreases in take-off and in Π_{max} as isocycles
 25 continue and there is no phase shift. This is indicative of molecules moving off the surface into the subphase. This could occur because either oleic acid is partly miscible in the artificial tear buffer, or micelles could form. Both are possible given that the critical micellar concentration of oleic acid is about 6 µM and energy is put into this system by compression.

Surfactant properties of meibomian films mixed with model lipids

30 In general, meibomian films were very tolerant to the changes in their composition, indicated by the fact that the shapes of the different Π-A curves of mixed films were similar to those obtained from films of pure meibomian lipids (Figure 5). Figure 5 shows surface pressure/area curves for meibum and meibum

mixed with different lipids. Meibum containing fluorophore was spread on artificial tear buffer alone or pre-mixed with each of (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid, palmityl oleate, or oleic acid were spread at 20°C on the trough. After five isocycles, the trough was heated to 35°C and five more isocycles were carried out. Then the
 5 trough was cooled back to 20°C and again five more isocycles were run.

$\Pi_{\max}$ in the first isocycle after spreading the films at 20°C was higher in the case of meibum mixed with (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid or oleic acid than for meibomian lipid films alone, whereas palmityl oleate did not influence this (Figure 5). Subsequent isocycles resulted in a small increase in $\Pi_{\max}$ for films of meibomian
 10 lipids plus (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid, but there was a marked increase in $\Pi_{\max}$ for the films of meibomian lipids plus palmityl oleate. The opposite occurred for films of meibomian lipids plus oleic acid, where $\Pi_{\max}$ decreased in subsequent isocycles (Figure 5). After heating the films, for all mixtures the Π -A curves became smoother and $\Pi_{\max}$ decreased, and upon cooling back to 20°C all mixtures had a
 15 higher $\Pi_{\max}$ than before heating, but retained the shape of the curve (not shown). This is similar for pure meibomian lipid films.

Microscopically, the appearance of the meibomian films plus (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid was different from the others. In particular, regular dark spots appeared in the films, and at higher pressures there were also streaky dark
 20 regions (Figure 6). Figure 6 shows micrographs of meibomian lipid films. Micrographs comparing the appearance of pure meibomian lipid films (Row A) with meibomian lipids mixed with the (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid (Row B), palmityl oleate (Row C) or oleic acid (Row D) at 20°C. In each box, the surface pressure during compression of the film and the isocycle is given, e.g. 1.6 iso 1 means that
 25 the pressure was 1.6 mN/m during compression in isocycle 1. The last column shows the appearance of the films at 35°C. These dark regions were all oriented in approximately the same direction, which may indicate that the film was buckling or creasing in these areas (Figure 6). Although present, the spots were less pronounced after a number of isocycles and it appeared as if the dark spots had
 30 merged or had organized differently. At 35°C, the dark spots were present but appeared larger and at higher pressure some dark lines marbling the film could be seen. When cooled back to 20°C, at lower pressures, the film had a relatively even, but mottled, appearance and this mottling was more obvious at higher pressures. Films of meibomian lipids plus either palmityl oleate or oleic acid did not appear
 35 substantially different from pure meibomian lipid films (Figure 6). They showed patchiness at low pressures and these patches decreased in size at higher

pressures. Although not quantitatively verified, the darker patches appeared to be more prevalent in the mixed films of palmityl oleate and oleic acid than for pure meibomian lipid films.

6.5 Discussion

- 5 Despite their structural similarity to the corresponding wax esters, the data indicates that (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid is much more surface active. The structural nature of (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid indicates that they may be able to serve both as a surfactant and a bridge between polar and non-polar phases.
- 10 This surface activity of (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid is most likely a result of both the free acid group (negatively charged at neutral pH) and the polar ester bond. For wax esters, interaction with the aqueous phase is confined to the polar ester group with the acyl chains pushed above the surface to form a V shape. As the molecules are pushed together further, some leave the interface to lie above
- 15 the interfacial layer into a bulk top layer. This would account for the flattening of the Π -A curve at $25 \text{ cm}^2 - 28 \text{ cm}^2$ (Figure 4) representing an area per molecule of about $60 \text{ \AA}^2$ assuming the film is a monolayer up to this point. These molecules would rearrange to form a stable non-polar phase and hence would not return to the surface. This would also account for the shift in take-off to smaller surface areas in
- 20 subsequent isocycles. Although it appears as though the same might be occurring for (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid films due to the similar flattening of their Π -A curves, the inventors believe that this is not the case. Instead, without wishing to be bound by theory, it is proposed that the (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid, as an
- 25 example of a compound of formula (I), initially interacts with the surface strongly with the carboxyl group and weakly at the ester group. Effectively, this means that one of the alkyl chains would be anchored flat on the surface and the other would be free to move above the surface. This feature is consistent with the initial large surface area per molecule compared with the wax ester. As the surface area decreases, the flexible molecules are initially forced into a structure covering less volume. It is
- 30 speculated, that at a critical pressure the contact of the ester bond at the surface would be lost and the whole molecule would tilt off the aqueous surface, but still remain attached through the carboxyl group. This would be consistent with the flattening of the Π -A curve during compression and is also supported if one estimates the surface area per molecule on take-off: $82 \text{ \AA}^2$ per molecule, for palmityl
- 35 oleate films, and $131 \text{ \AA}^2$ per molecule for a (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid film. At

still smaller surface areas, the (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid film Π -A profile again becomes steeper, which is consistent with the (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid molecules being attached to the surface at their carboxyl group and being compressed laterally, tilting the molecules vertically upwards relative to the surface.

5 In any case, this feature of the (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid derived films and the ability to take up a normal (right angle) orientation from the surface would give these molecules the capacity to form a bridge between the aqueous and outer bulk layer.

Surface properties of meibomian lipid films mixed with other lipids

10 There was a marked similarity in appearance of the films seeded with palmityl oleate and oleic acid and meibomian lipid films alone; there were no obvious structural changes that corresponded to the increase in $\Pi_{\max}$ for the palmityl oleate mixed film or for the decrease in $\Pi_{\max}$ for the oleic acid mixed film during the course of a number of isocycles. In contrast, there was a marked structural change

15 to the films containing (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid. The regularity of the size and spacing of the dark spots is reminiscent of liquid condensed phases reported in films of dipalmityl phosphate (Hiranita H, Nakamura S, Kawachi M, Courrier HM, Vandamme TF, Krafft MP, Shibata O, 2003, "Miscibility behavior of dipalmitoylphosphatidylcholine with a single-chain partially fluorinated amphiphile in

20 Langmuir monolayers", *J. Coll. Inter. Sci.* 265:83-92). Also striking of the films containing the (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid was a more even and homogenous appearance of these films compared with the other films. This could be due to the interaction of the surfactant with both the surface and the bulk hydrophobic phase. This would imply the absence of discretely definable layers in the film. Such an idea

25 is indeed supported by the inventors' own observations that thinly spread meibum in its liquid expanded phase can be seen as a polar surfactant layer with a thickness of several molecules in length (5 nm) which is possibly made from (O-acyl)- ω -hydroxy fatty acid already mixed with significant amounts of non-polar component of the meibum, like cholesterol esters and wax esters. Since multilayered film structures

30 based on non-polar molecules on top of a polar surface are energetically unstable and tend to form aggregates like lenses and droplets, one function of the compound of formula (I) (of which (O-oleoyl)- ω -hydroxypalmitic acid is a member) could be to stabilise this multilayered arrangement found for meibomian films and tears.

In conclusion, the data in this Example is consistent with compounds of

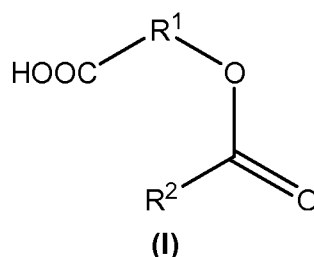
35 formula (I) helping the meibomian film to maintain a balance between polar and

non-polar layers of the TFLL, which in turn helps to stabilise/buffer the system during spreading and pressure stress such as blinking. Thus, compounds of formula (I) could be used in an artificial tear formulation to stabilize the disrupted tear film of patients suffering from dry eye and related ailments.

- 5 In the claims which follow and in the preceding description of the invention, except where the context requires otherwise due to express language or necessary implication, the word “comprise” or variations such as “comprises” or “comprising” is used in an inclusive sense, i.e. to specify the presence of the stated features but not to preclude the presence or addition of further features in various embodiments of
- 10 the invention.

CLAIMS:

1. An ophthalmic formulation comprising a compound of formula (I):



- 5 wherein

R^1 is a linear or branched C_9 - C_{33} alkyl or a linear or branched C_9 - C_{33} alkenyl with 1 to 4 double bonds;

R^2 is a linear or branched C_9 - C_{19} alkyl or a linear or branched C_9 - C_{19} alkenyl with 1 to 4 double bonds;

- 10 and an ophthalmologically acceptable carrier.

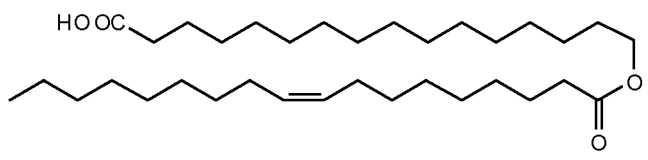
2. An ophthalmic formulation according to claim 1, wherein $HOOC-R^1$ - is selected from the group consisting of: capryl ($C_{10:0}$), lauryl ($C_{12:0}$), myristyl ($C_{14:0}$), palmityl ($C_{16:0}$), stearyl ($C_{18:0}$), oleoyl ($C_{18:1}$), linoleoyl ($\omega 6$) ($C_{18:2}$), and linoleoyl ($\omega 3$) ($C_{18:3}$).

- 15 3. An ophthalmic formulation according to claim 1 or 2, wherein R^2 is linear or branched C_{17} alkyl or linear or branched C_{17} alkenyl with 1 or 2 double bonds.

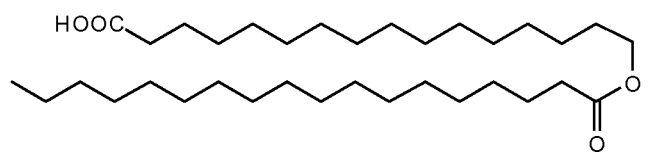
4. An ophthalmic formulation according to claim 1 or 2, wherein R^2 is linear or branched C_{19} alkenyl with 4 double bonds.

5. An ophthalmic formulation according to any one of claims 1 to 4, wherein the
20 compound of formula (I) is selected from the group consisting of:

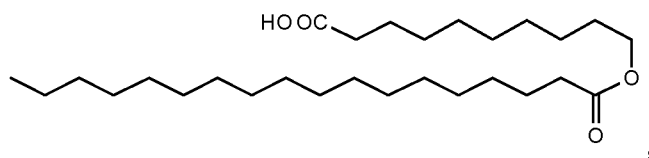
(O-oleoyl)-16-hydroxypalmitic acid ($C_{16:0}$ - $C_{18:1}$):



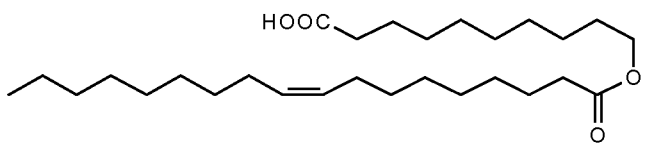
(O-stearyl)-16-hydroxypalmitic acid ($C_{16:0}$ - $C_{18:0}$):



(O-stearyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C18:0):

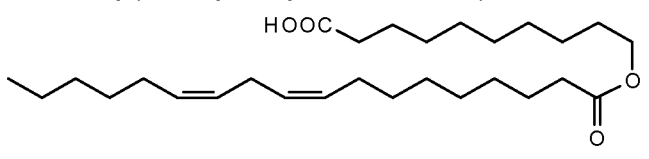


(O-oleoyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C18:1):

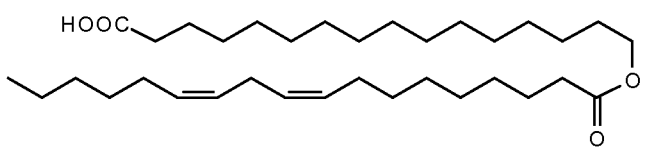


5

(O-linoleoyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C18:2):

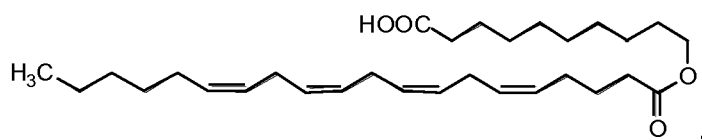


(O-linoleoyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:2):



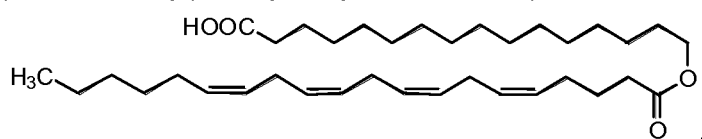
10

(O-arachidonyl)-10-hydroxycaprinic acid (C10:0-C20:4):



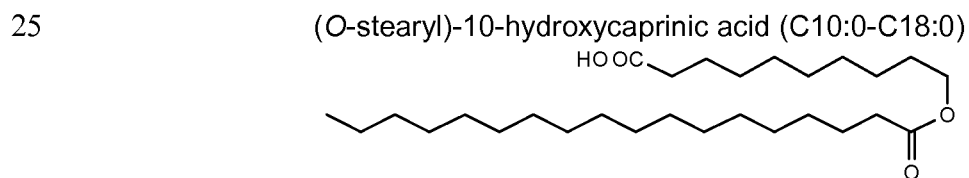
and

(O-arachidonyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C20:4):



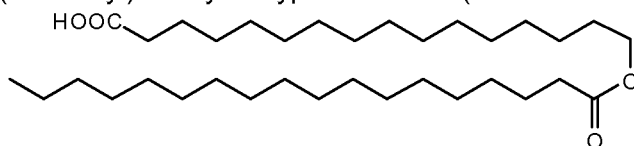
- 15 6. An ophthalmic formulation according to claim 1, wherein the compound of formula (I) is (O-oleoyl)-16-hydroxypalmitic acid.
7. An ophthalmic formulation according to claim 1, wherein the ophthalmologically acceptable carrier is, or comprises, water.
8. An ophthalmic formulation according to any one of claims 1 to 7, wherein the
- 20 ophthalmic formulation further comprises an ophthalmologically acceptable excipient.

9. An ophthalmic formulation according to claim 8, wherein the ophthalmologically acceptable excipient is selected from the group consisting of demulcents, emollients, hypertonicity agents, preservatives, buffers and pH adjusting agents.
- 5 10. An ophthalmic formulation according to any one of claims 1 to 9, wherein the ophthalmic formulation is an oil-in-water emulsion.
11. An ophthalmic formulation according to any one of claims 1 to 10, wherein the ophthalmic formulation comprises liposomes.
12. An ophthalmic formulation comprising a compound of formula (I) as defined
10 in claim 1, water, and an emulsifying agent.
13. An ophthalmic formulation comprising a compound of formula (I) as defined in claim 1, water, and one or more ophthalmologically acceptable excipients selected from the group consisting of polyethylene glycol, propylene glycol, glycerin, polyvinyl alcohol, povidone, polysorbate 80, hydroxypropyl methylcellulose,
15 carmellose, carbomer 980, sodium hyaluronate and dextran.
14. An ophthalmic formulation according to any one of claims 1 to 13, further comprising an active pharmaceutical ingredient for treating a condition or disease of the eye.
15. A method for the treatment of dry eye comprising topically administering to
20 the eye of a subject in need thereof a therapeutically effective amount of an ophthalmic formulation according to any one of claims 1 to 14.
16. Use of a compound of formula (I) as defined in claim 1 in the manufacture of an ophthalmic formulation for the treatment of dry eye.
17. A compound of the following formula:



18. A compound of the following formula:

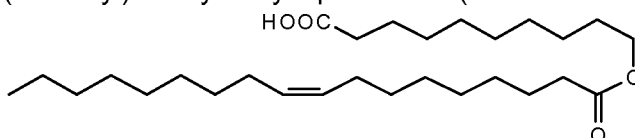
(O-stearyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:0)



19. A compound of the following formula:

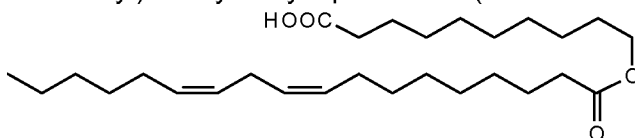
5

(O-oleoyl)-10-hydroxycapric acid (C10:0-C18:1)



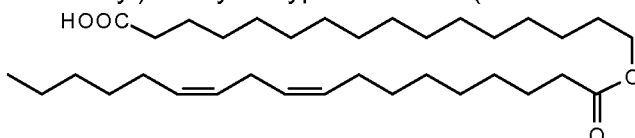
20. A compound of the following formula:

(O-linoleoyl)-10-hydroxycapric acid (C10:0-C18:2)



- 10 21. A compound of the following formula:

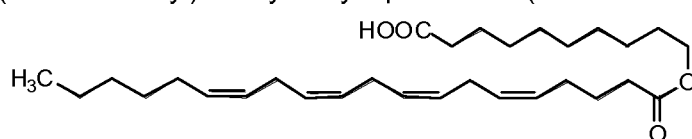
(O-linoleoyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C18:2)



22. A compound of the following formula:

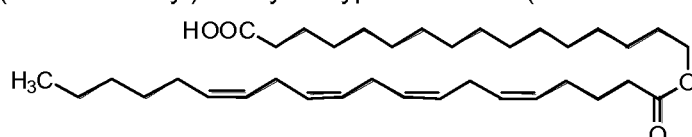
(O-arachidonyl)-10-hydroxycapric acid (C10:0-C20:4)

15

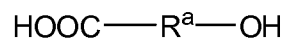


23. A compound of the following formula:

(O-arachidonyl)-16-hydroxypalmitic acid (C16:0-C20:4)



24. A method for the preparation of a compound of any one of claims 17 to 23 comprising the following step:
mixing a compound of the formula



- 5 wherein R^a is $-(\text{CH}_2)_9-$ or $-(\text{CH}_2)_{15}-$,
with an acid chloride selected from stearoyl chloride, oleoyl chloride, linoleoyl chloride and arachinoyl chloride,
in the absence of a solvent.

1/6

FIGURE 1

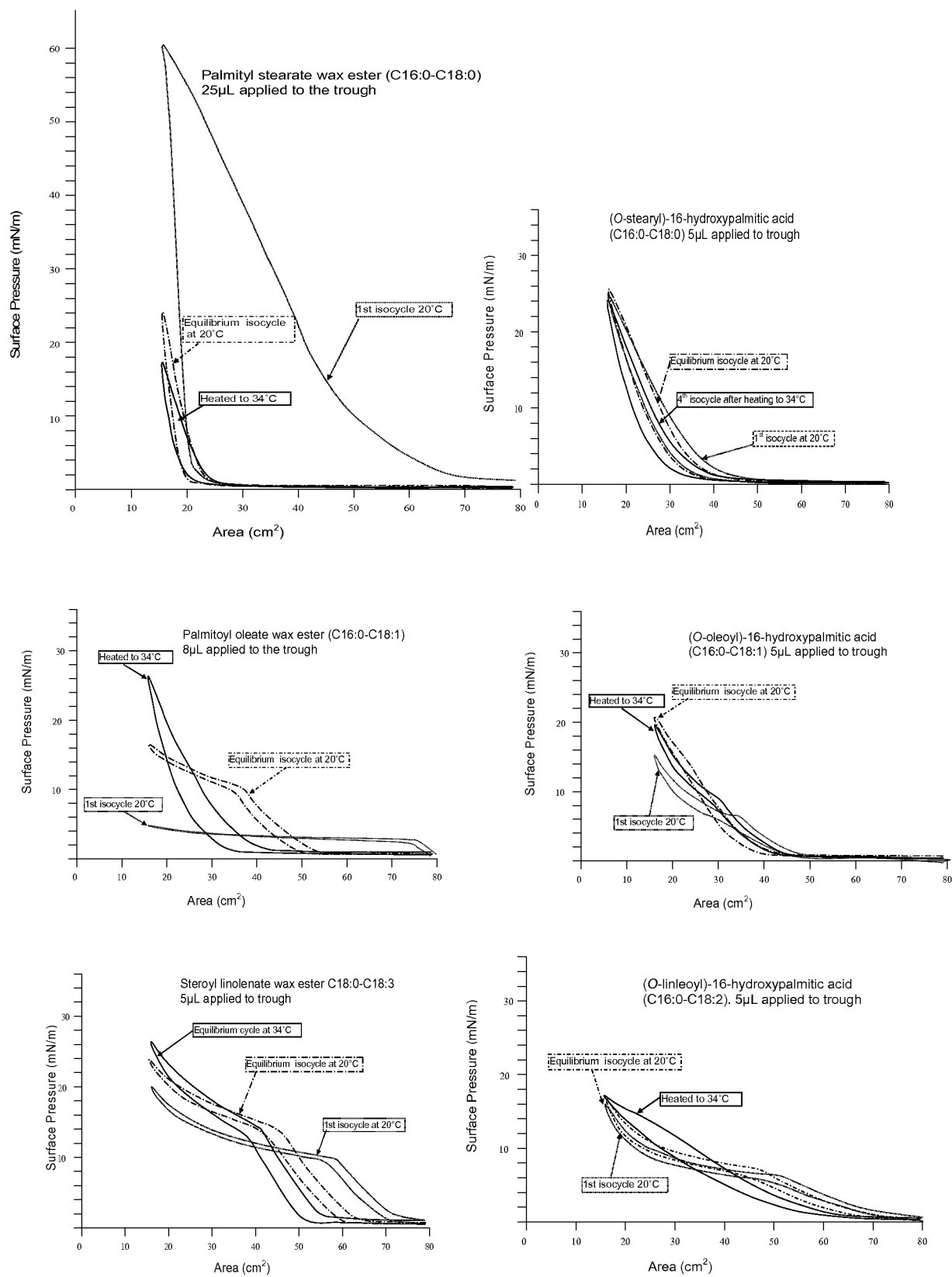
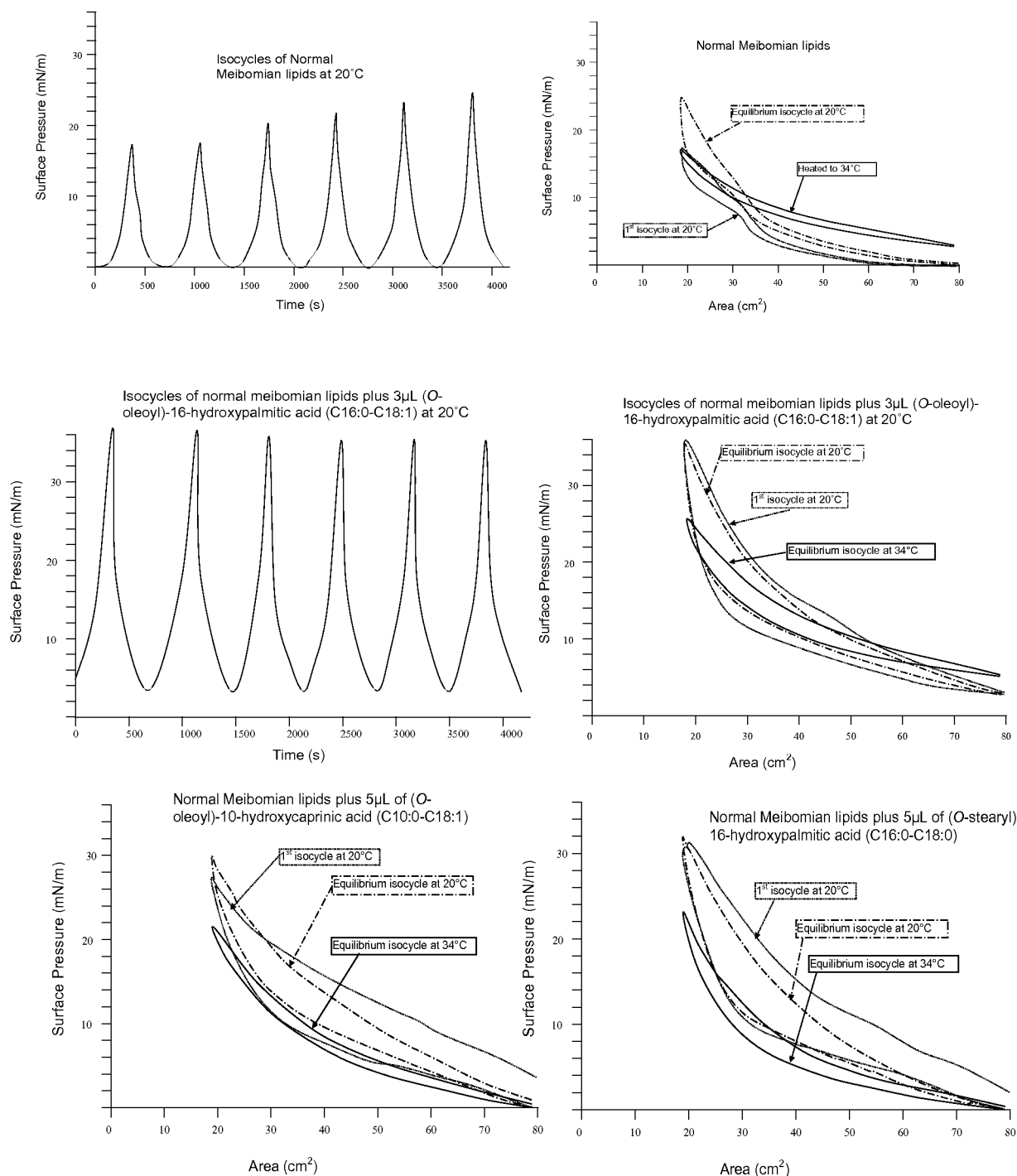
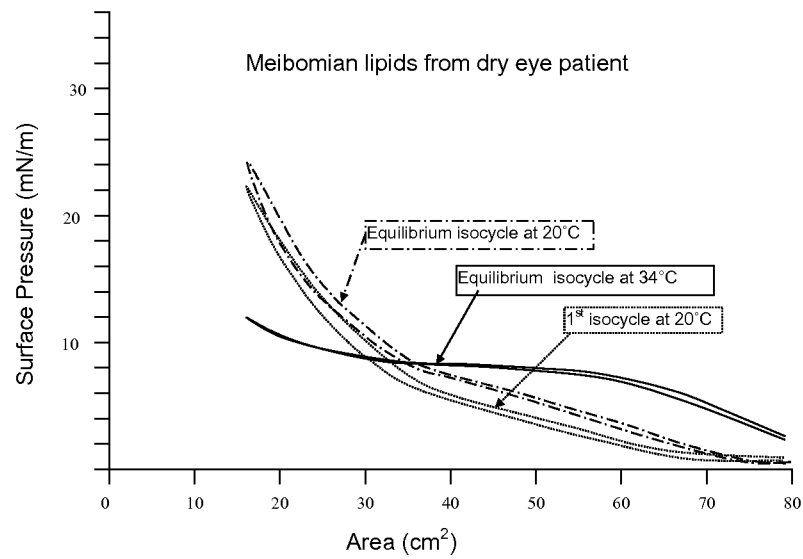


FIGURE 2

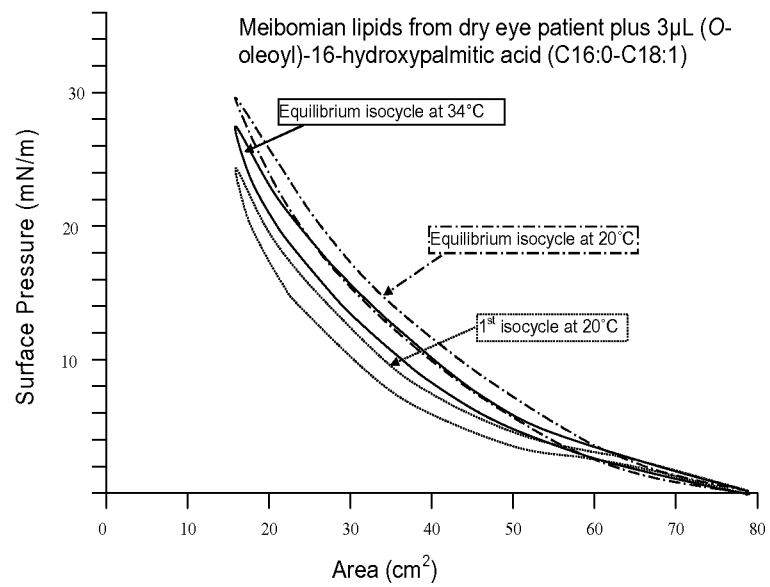


3/6

FIGURE 3

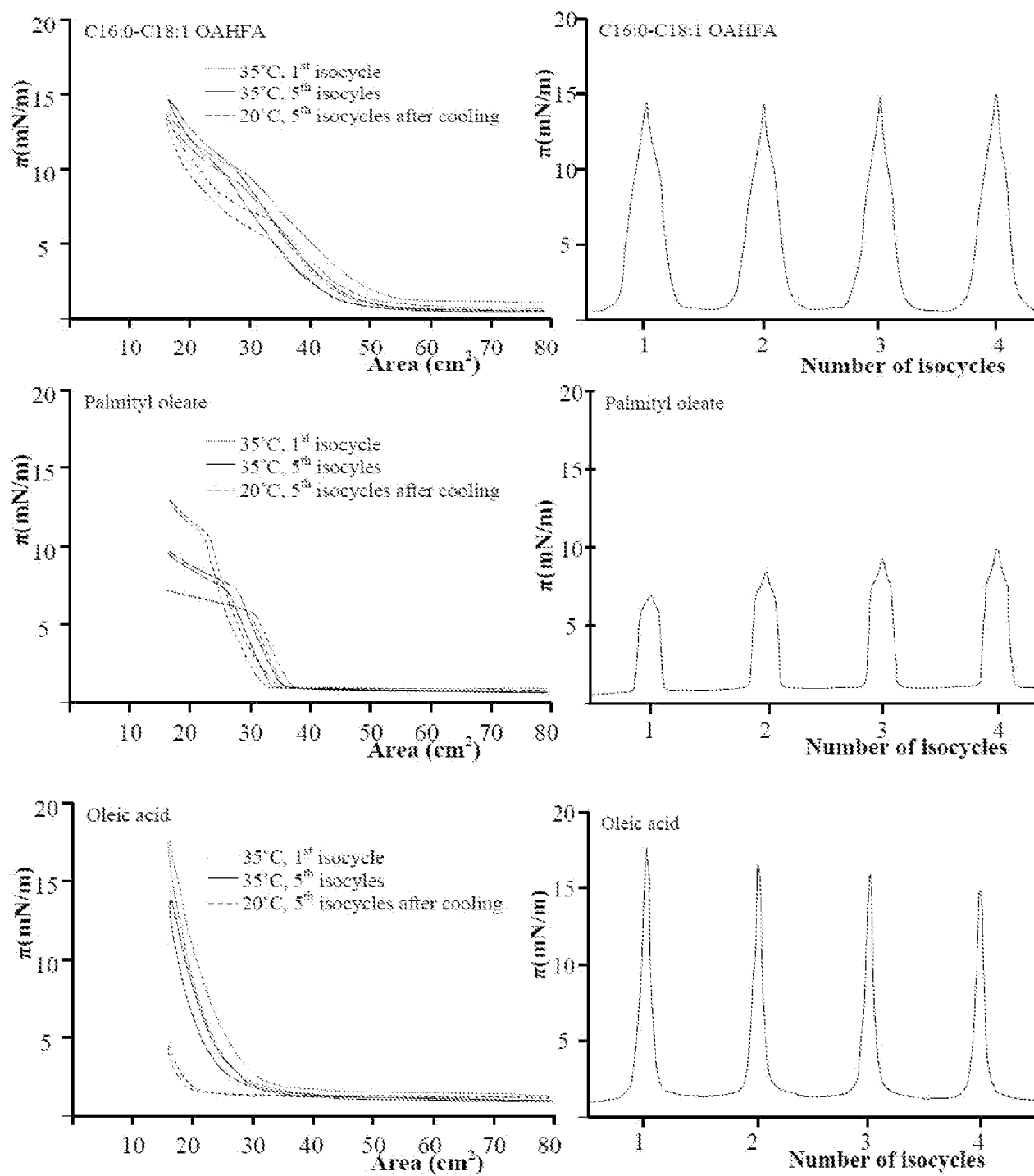


5



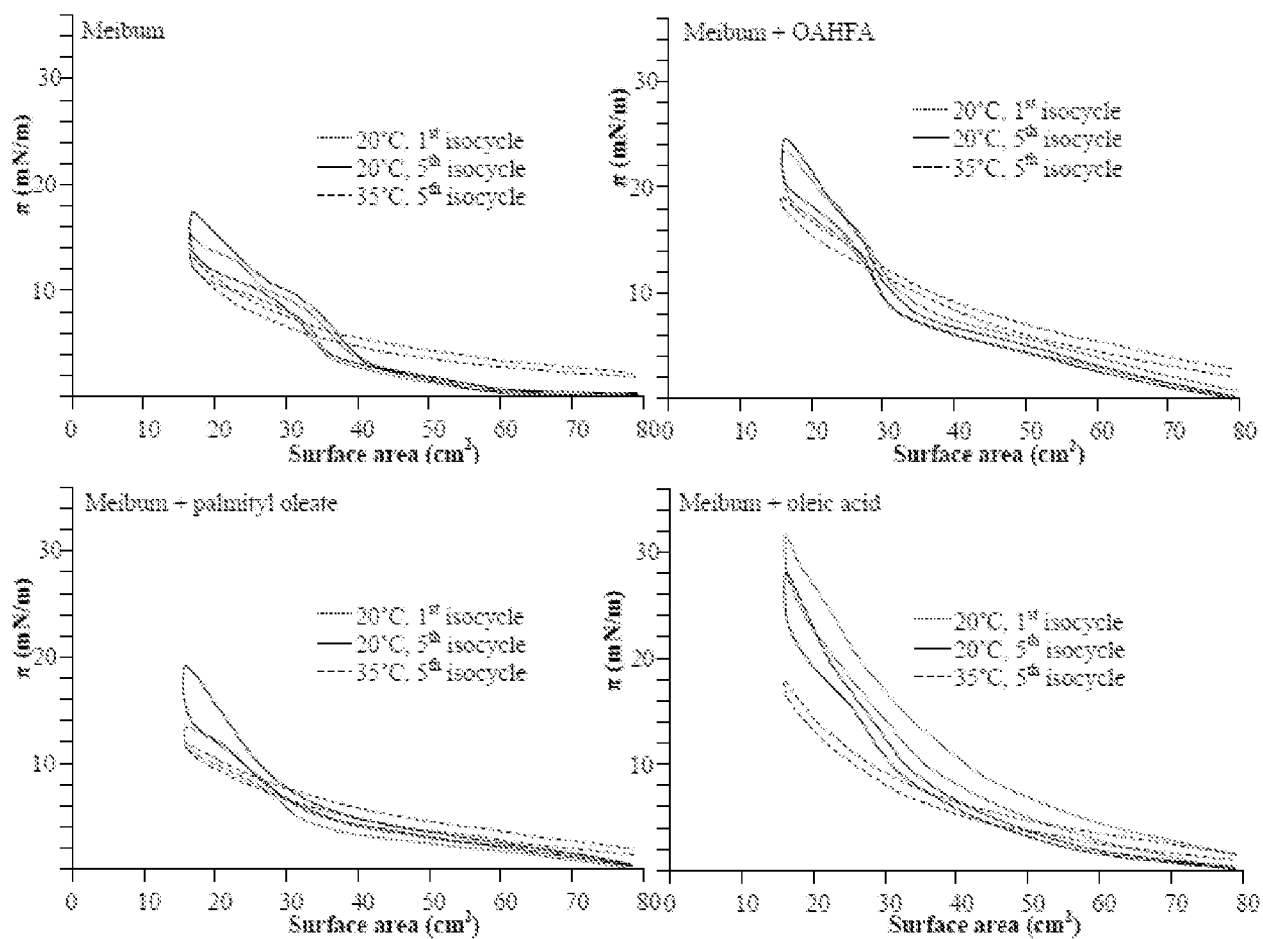
4/6

FIGURE 4



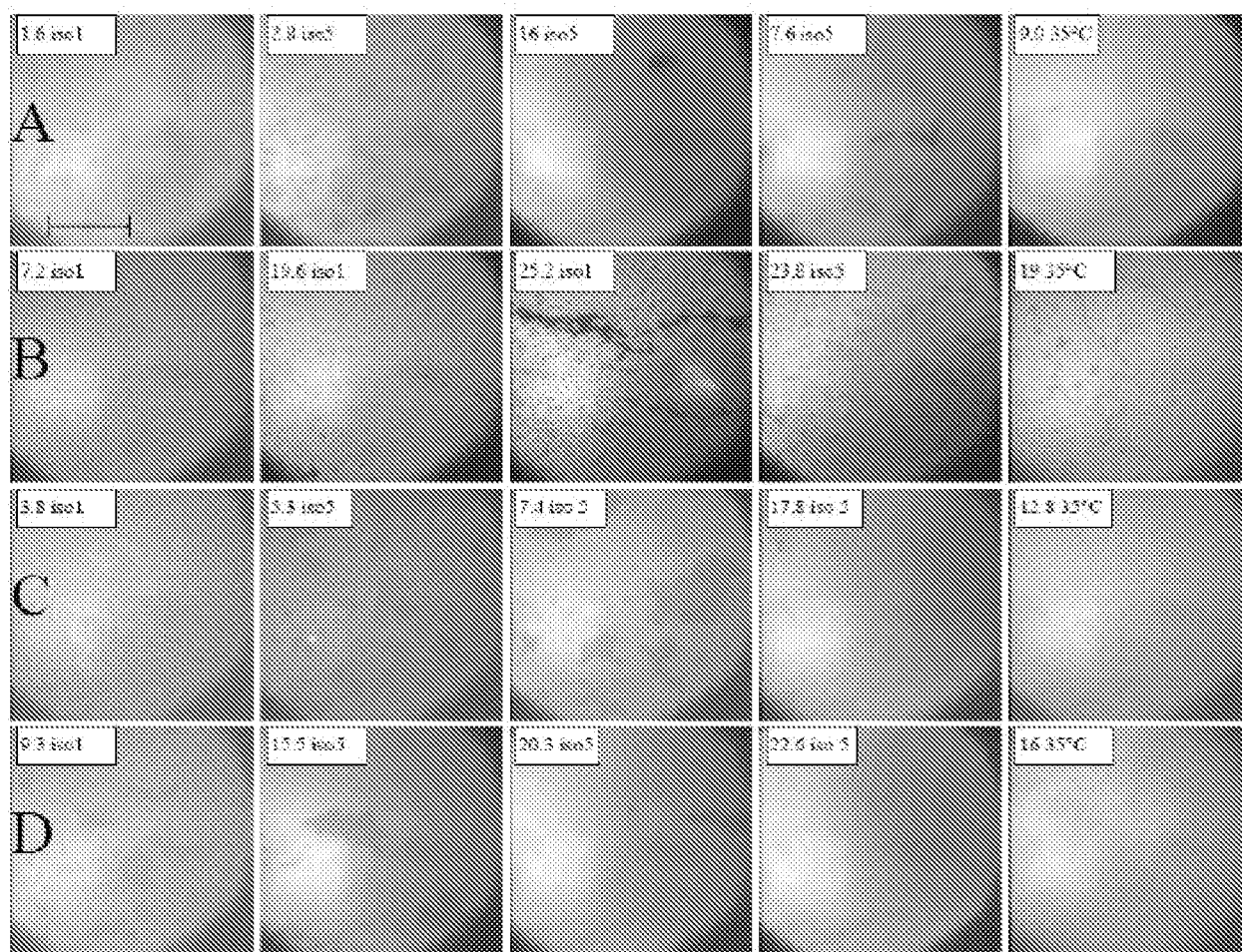
5/6

FIGURE 5



6/6

FIGURE 6



FORMULACIÓN OFTÁLMICA

CAMPO TÉCNICO

- 5 La presente invención se refiere a formulaciones oftálmicas y a métodos para tratar el ojo seco.

ANTECEDENTES EN LA TÉCNICA

- 10 El bienestar ocular requiere el mantenimiento de una película continua conocida como película lagrimal preocular o película lacrimal sobre la superficie ocular y el funcionamiento apropiado de los párpados para que vuelvan a esparcir de forma regular la película lagrimal antes de que esta se
15 debilite.

El ojo seco, también conocido como síndrome de lágrima disfuncional, es una de las morbilidades oculares más frecuentemente encontradas y una de las enfermedades más
20 comunes diagnosticadas por especialistas de la vista. El ojo seco tiene una amplia variedad de signos, síntomas y etiologías subyacentes. El ojo seco es una enfermedad multifactorial de las lágrimas y de la superficie ocular que causan síntomas de malestar, perturbación visual e

inestabilidad de la película lagrimal con posible daño a la superficie ocular. Está acompañada por osmolaridad aumentada de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular. El ojo seco puede ser causado por una infinidad de causas, tal como la disfunción del bucle neuronal, deficiencia de mucina (por ejemplo, deficiencia de las células caliciformes o disfunción de las células caliciformes), inflamación principal o secundaria, meibomitis y disfunción de la glándula lacrimal como consecuencia de, por ejemplo, una enfermedad autoinmune (por ejemplo, enfermedad de Sjögren), innervación disfuncional y daño a las glándulas oculares.

La evaporación en exceso de la película lacrimal, usualmente causado por la disfunción de la glándula meibomiana o el trastorno del párpado relacionado, es una característica subyacente fundamental del ojo seco. Como consecuencia, los síntomas incluyen molestia en los ojos, picazón, enrojecimiento, lagrimeo excesivo, molestia luego de períodos de fijar la vista, inflamación y daño a la superficie ocular.

El manejo del ojo seco ha sido logrado de forma convencional mediante el uso de gotas lubricantes para ojos para proporcionar un alivio sintomático temporal, procedimientos

quirúrgicos tales como los tapones lagrimales, o más recientemente, terapia farmacológica para la inflamación subyacente con ciclosporina A. Otros agentes farmacológicos se encuentran actualmente en desarrollo, pero la terapia
5 inicial para la mayoría de los nuevos pacientes con ojo seco consiste en formulaciones de lágrimas artificiales. Existe una cantidad de diferentes formulaciones de lágrimas artificiales con fines medicinales actualmente en el mercado. Ninguna de estas formulaciones tiene las propiedades
10 psicoquímicas de lágrimas reales.

Sería favorable proporcionar una formulación oftálmica que imite más de cerca las propiedades físico-químicas de los lípidos lagrimales.

15

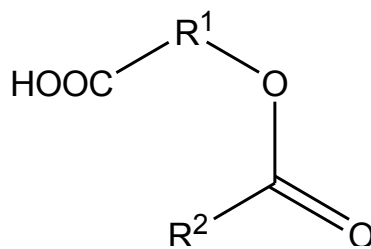
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona los siguientes ítems 1 a 24:

20

1. Una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula (I):

5



(I)

10 donde

R^1 es un alquilo $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ lineal o ramificado o un alquenilo $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles;

15 R^2 es un alquilo $\text{C}_9\text{-C}_{19}$ lineal o ramificado o un alquenilo $\text{C}_9\text{-C}_{19}$ lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles;

y un portador oftálmicamente aceptable.

20 2. Una formulación oftálmica de acuerdo con el ítem 1, donde HOOC-R^1 - se selecciona del grupo que consiste en: caprilo ($\text{C}_{10:0}$), laurilo ($\text{C}_{12:0}$), miristilo ($\text{C}_{14:0}$), palmitilo ($\text{C}_{16:0}$), estearilo ($\text{C}_{18:0}$), oleoilo ($\text{C}_{18:1}$), linoleoilo ($\omega 6$) ($\text{C}_{18:2}$) y linoleoilo ($\omega 3$) ($\text{C}_{18:3}$).

3. Una formulación oftálmica de acuerdo con el ítem 1 o 2, donde R^2 es alquilo C_{17} lineal o ramificado o alquenilo C_{17} lineal o ramificado con 1 o 2 enlaces dobles.

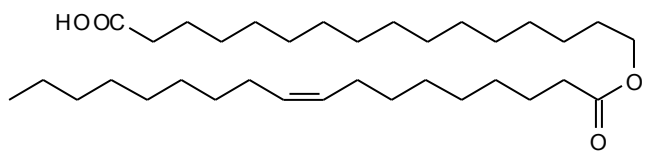
5

4. Una formulación oftálmica de acuerdo con el ítem 1 o 2, donde R^2 es alquenilo C_{19} lineal o ramificado con 4 enlaces dobles.

10 5. Una formulación oftálmica de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 4, donde el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

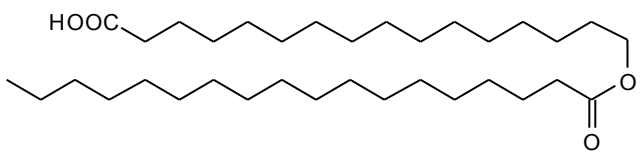
ácido (*O*-oleoil)-16-hidroxipalmitico ($C_{16}:0-C_{18}:1$)

15



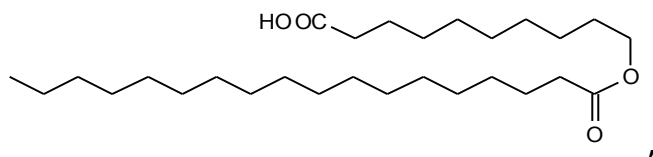
20

ácido (*O*-estearil)-16-hidroxipalmitico ($C_{16}:0-C_{18}:0$):



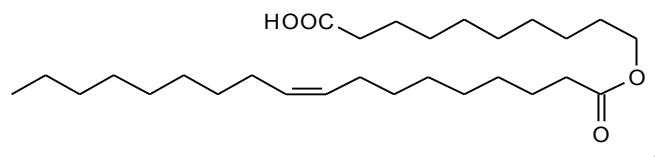
ácido (*O*-estearil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:0):

5



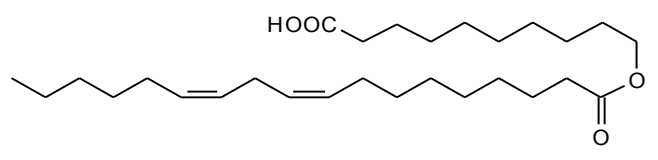
ácido (*O*-oleoil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:1):

10

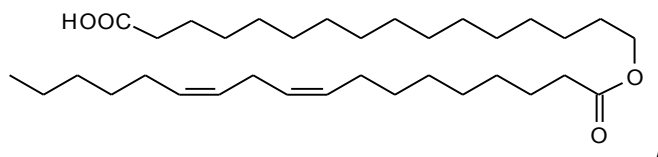


ácido (*O*-linoleoil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:2):

15

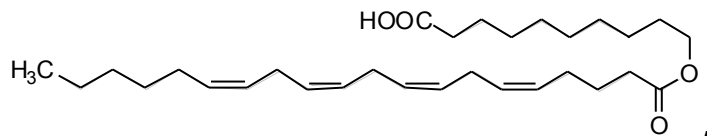


ácido (*O*-linoleoil)-16-hidroxipalmitico (C16:0-C18:2):



5

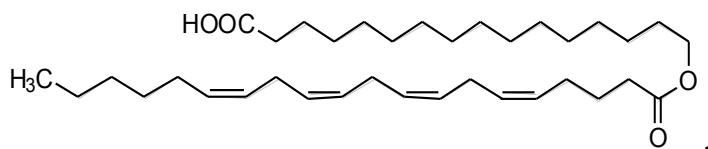
ácido (*O*-araquidonil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C20:4):



10

y

ácido (*O*-araquidonil)-16-hidroxipalmitico (C16:0-C20:4):



15

6. Una formulación oftálmica de acuerdo con el ítem 1, donde
 20 el compuesto de la fórmula (I) es ácido (*O*-oleoil)-16-hidroxipalmitico.

7. Una formulación oftálmica de acuerdo con el ítem 1, donde
 el portador oftalmológicamente aceptable es, o comprende,

agua.

8. Una formulación oftálmica de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 7, donde la formulación oftálmica comprende además
5 un excipiente oftalmológicamente aceptable.

9. Una formulación oftálmica de acuerdo con el ítem 8, donde el excipiente oftalmológicamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en demulcentes, emolientes, agentes de
10 hipertonicidad, conservantes, amortiguadores y agentes para ajustar el pH.

10. Una formulación oftálmica de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 9, donde la formulación oftálmica es una
15 emulsión aceite en agua.

11. Una formulación oftálmica de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 10, donde la formulación oftálmica comprende liposomas.

20

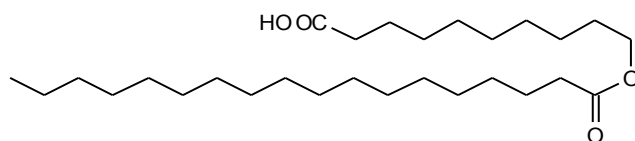
12. Una formulación oftálmica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se definió en el ítem 1, agua y un agente emulsionante.

13. Una formulación oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula (I) tal como se definió en el ítem 1, agua y uno o más excipientes oftalmológicamente aceptables que se seleccionan del grupo que consiste en polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, alcohol polivinílico, povidona, polisorbato 80, hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa, carbómero 980, hialuronato de sodio y dextrano.
14. Una formulación oftálmica de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 13, que comprende adicionalmente un ingrediente farmacéutico activo para tratar una afección o enfermedad del ojo.
15. Un método para el tratamiento del ojo seco que comprende administrar de forma tópica al ojo de un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación oftálmica de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 14.
16. El uso de un compuesto de la fórmula (I) tal como se definió en el ítem 1 en la elaboración de una formulación oftálmica para el tratamiento del ojo seco.

17. Un compuesto de la siguiente fórmula:

ácido (*O*-estearil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:0)

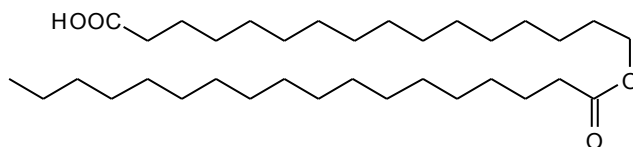
5



18. Un compuesto de la siguiente fórmula:

ácido (*O*-estearil)-16-hidroxipalmítico (C16:0-C18:0)

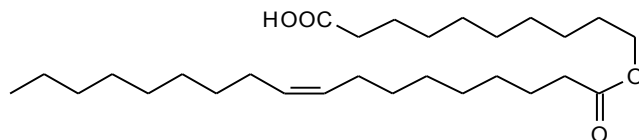
10



19. Un compuesto de la siguiente fórmula:

15

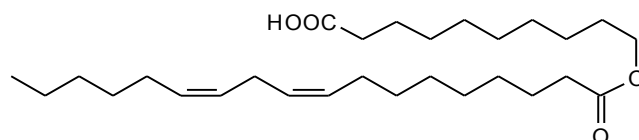
ácido (*O*-oleoil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:1)



20

20. Un compuesto de la siguiente fórmula:

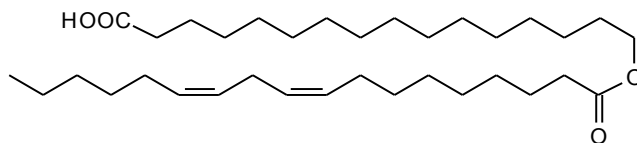
ácido (*O*-linoleoil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:2)



21. Un compuesto de la siguiente fórmula:

ácido (*O*-linoleoil)-16-hidroxipalmitico (C16:0-C18:2)

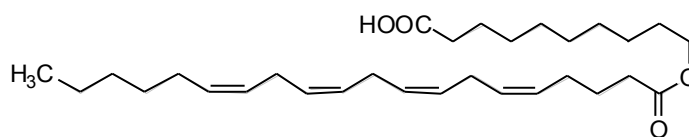
5



22. Un compuesto de la siguiente fórmula:

10

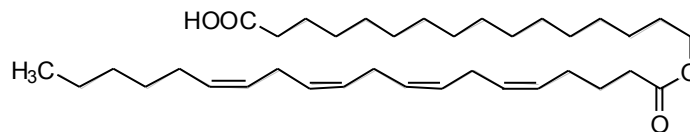
ácido (*O*-araquidonil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C20:4)



23. Un compuesto de la siguiente fórmula:

15

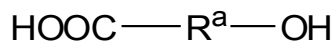
ácido (*O*-araquidonil)-16-hidroxipalmitico (C16:0-C20:4)



20

24. Un método para la preparación de un compuesto de cualquiera de los ítems 17 a 23 que comprende la siguiente etapa:

mezclar un compuesto de la fórmula



donde R^a es $-(\text{CH}_2)_9-$ o $-(\text{CH}_2)_{15}-$,

5

con un cloruro de ácido seleccionado de cloruro de estearoilo, cloruro de oleoilo, cloruro de linoleoilo y cloruro de araquinoilo,

10 en ausencia de un solvente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1: La Figura 1 muestra las curvas de presión/área para
15 películas de tres ésteres de cera (columna izquierda de la Figura 1) y tres compuestos de la fórmula (I) (columna derecha de la Figura 1) a 20 °C y 34 °C.

Figura 2: La Figura 2 muestra las curvas de presión/tiempo y
20 de presión/área para los lípidos meibomianos (25 µL) solos (dos gráficas superiores), las curvas de presión/tiempo y presión/área para una mezcla de lípidos meibomianos con 3 µL de ácido (O-oleoil)-16-hidroxipalmitico (dos gráficas del medio), las curvas de presión/área para una mezcla de lípidos

meibomianos con 5 μ L de ácido (*O*-oleoil)-10-hidroxicaprírico (gráfica inferior izquierda), y las curvas de presión/área para una mezcla de lípidos meibomianos con 5 μ L de ácido (*O*-estearil)-16-hidroxipalmítico (gráfica inferior derecha).

5

Figura 3: La Figura 3 muestra las curvas de presión/área de una película de lípidos meibomianos solos de un paciente con enfermedad de ojo seco (gráfica superior), y una película de los lípidos meibomianos con 3 μ L de ácido (*O*-oleoil)-16-hidroxipalmítico (C16:0-C18:1) (gráfica inferior).

Figura 4: La Figura 4 muestra curvas de presión superficial/área para una película de 7,5 nmol (que corresponde a 4 μ g de ácido graso de (*O*-acil)- ω -hidroxil (OAHFA)) de ácido (*O*-oleoil)-16-hidroxipalmítico (figura superior, columna izquierda), oleato de palmitilo (figura del medio, columna izquierda) y ácido oleico (figura inferior, columna izquierda) que muestra el primer y el quinto isociclo a 35 °C y el quinto isociclo luego de enfriarse a 20 °C. La columna derecha de la Figura 4 muestra un análisis de tiempo-presión de los primeros cuatro isociclos a 35 °C luego del esparcimiento.

Figura 5: La Figura 5 muestra las curvas de presión superficial/área para meibum (20 µg) que contiene fluoróforo al 0,5 % (p/p) (ángulo superior izquierdo), o meibum (20 µg) que contiene fluoróforo al 0,5 % (p/p) mezclado con 3,7 nmol de OAHFA C16:0-C18:1 (2 µg) (ángulo superior derecho), oleato de palmitilo 3,7 nmol (ángulo inferior izquierdo), o ácido oleico 3,7 nmol (ángulo inferior derecho), mostrando el primer y el quinto isociclo a 20 °C y el quinto isociclo luego de que el instrumento se calentó a 35 °C.

10

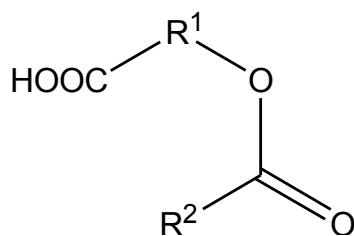
Figura 6: La Figura 6 muestra los micrográficos de películas de lípidos meibomianos a partir de la Figura 5. Los micrográficos comparan la apariencia de películas de lípidos meibomianos (Fila A) con lípidos meibomianos mezclados con OAHFA (Fila B), oleato de palmitilo (Fila C) o ácido oleico (Fila D) a 20 °C. En cada cuadro, se proporciona la presión de la superficie durante la compresión de la película y el isociclo, por ejemplo, 1,6 iso 1 significa que la presión fue de 1,6 mN/m durante la compresión en el isociclo 1. La última columna muestra la apariencia de las películas a 35 °C. Escala =100 µm.

20

FORMAS DE PONER EN PRÁCTICA LA INVENCION

La presente invención proporciona una formulación oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula I:

5



(I)

10 donde

R^1 es un alquilo $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ lineal o ramificado o un alquenilo $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles;

15

R^2 es un alquilo $\text{C}_9\text{-C}_{19}$ lineal o ramificado o un alquenilo $\text{C}_9\text{-C}_{19}$ lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles;

y un portador oftálmicamente aceptable.

20

Los inventores han descubierto sorprendentemente que los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar para preparar formulaciones oftálmicas que imitan las propiedades físico-químicas de los lípidos de las lágrimas.

La película lagrimal mantiene la superficie del ojo húmeda, lubricada y libre de materiales extraños durante el parpadeo, protege contra patógenos mientras también proporciona un medio transparente visualmente óptimo. La capa más superficial de la lámina lagrimal, la capa lipídica de la película lagrimal (TFLL, por sus siglas en inglés), tiene un grosor de 15 nm-160 nm. Las glándulas meibomianas en los párpados superiores e inferiores secretan lípidos lagrimales que se autoensamblan para formar la TFLL. Esta capa es un componente esencial de la película lagrimal y se cree que aumenta el esparcimiento de las lágrimas a través de la superficie ocular, retrasan la evaporación y estabilizan la película lagrimal al disminuir la tensión de la superficie y al aumentar el tiempo de debilitamiento de la película lagrimal. Las capas lipídicas que son demasiado finas o demasiado gruesas pueden llevar a un esparcimiento inadecuado de la película lagrimal o pueden tener como resultado un tiempo de debilitamiento de la película lagrimal menor. Actualmente, no hay un componente específico de los lípidos meibomianos que se haya asociado con una estructura o rendimiento mediocre de la TFLL. Además, la estructura actual de la TFLL normal es desconocida.

Se cree que los lípidos derivados de meibum forman la capa

más externa de la película lagrimal, lo cual retrasa la evaporación del agua del grosor de la película lagrimal y de la superficie ocular debajo de esta. Aun otra función del meibum es formar una barrera hidrofóbica a lo largo de los márgenes de los párpados para contener la película lagrimal, y prevenir que se filtre del área de la superficie ocular definida por los márgenes de los párpados. Estas funciones protectoras implican una naturaleza muy hidrofóbica del meibum. En efecto, los principales componentes del meibum han sido identificados como varios ésteres de cera (WE, por sus siglas en inglés) y ésteres de colesteroilo (CE, por sus siglas en inglés) con ácidos grasos de cadena larga y de cadena muy larga. Los triglicéridos también forman una clase significativa de compuestos encontrados en meibum, y puede haber otros acilgliceroles presentes en cantidades mínimas.

Las propiedades físicas de los compuestos de la fórmula (I) se asemejan a las propiedades físicas del total de los lípidos meibomianos. De manera sorprendente e inesperada, esto se encuentra en fuerte contraste con respecto a otros lípidos o clases de lípidos encontrados en las secreciones meibomianas. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar para preparar formulaciones oftálmicas que imitan las propiedades físicas de los lípidos de las

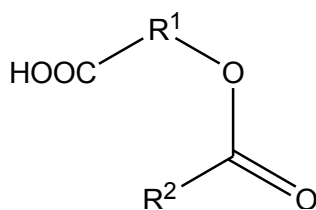
lágrimas.

De manera favorable, las películas formadas por compuestos de la fórmula (I), similares a las películas de lípidos meibomianos, no colapsan bajo alta presión, y aumentan de forma inesperada su actividad de superficie luego de enfriarse a 20 °C de 34 °C. Además, de manera similar a los lípidos meibomianos pero de forma diferente a los ésteres de cera, los compuestos de la fórmula (I) no salen de la superficie acuosa, incluso bajo altas presiones. Además, los compuestos de la fórmula (I) se mezclan con los lípidos que se encuentran naturalmente en los lípidos de las lágrimas. Los compuestos de la fórmula (I) también actúan para estabilizar y facilitar el esparcimiento de la película lagrimal. Los compuestos de la fórmula (I) son muy tensioactivos y, como consecuencia, solo son necesarias pequeñas cantidades en la formulación oftálmica de la presente invención.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento del ojo seco que comprende administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación oftálmica de la presente invención. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto

de la fórmula (I) en la elaboración de una formulación oftálmica para el tratamiento del ojo seco.

La formulación oftálmica de la presente invención comprende
5 un compuesto de fórmula (I):



10

(I)

donde

15 R^1 es un alquilo $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ lineal o ramificado o un alquenilo $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles;

R^2 es un alquilo $\text{C}_9\text{-C}_{19}$ lineal o ramificado o un alquenilo $\text{C}_9\text{-C}_{19}$ lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles;

20

y un portador oftálmicamente aceptable.

Como será evidente para un experto en la técnica, los términos "alquilo" y "alquenilo" se utilizan a veces en la

presente (con relación a R^2 en la fórmula (I), R^b , R_1 en el Esquema 1 y R_2 en el Esquema 1) para referirse a un radical monovalente, y se utilizan a veces en la presente (con relación a R^1 en la fórmula (I) y R^a) para referirse a un radical divalente. Un alquilo divalente se denomina a veces "alcanodiilo", y un alqueno divalente se denomina a veces "alquendiilo".

En algunas modalidades, R^1 es un alcanodiilo lineal o ramificado C_9-C_{33} , es decir, un radical de hidrocarburo saturado lineal o ramificado que comprende de 9 a 33 carbonos. En algunas modalidades, R^1 es un alcanodiilo C_9-C_{33} lineal. En algunas modalidades, R^1 es un alquendiilo C_9-C_{33} lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles, es decir, un radical de hidrocarburo lineal o ramificado que comprende 9 a 33 carbonos, y que tiene 1, 2, 3 o 4 enlaces dobles y ningún enlace triple. En algunas modalidades, R^1 es un alquendiilo C_9-C_{33} lineal con 1 a 4 enlaces dobles.

En algunas modalidades, R^1 es un alquilo C_9-C_{17} lineal o ramificado o un alqueno C_9-C_{17} lineal o ramificado con 1, 2 o 3 enlaces dobles. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^1 es un alquilo C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , o C_{17} lineal o ramificado, o un alqueno C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} ,

o C₁₇ lineal o ramificado con 1, 2 o 3 enlaces dobles.

En una modalidad de la invención, HOOC-R¹- se selecciona del grupo que consiste en: caprilo (C_{10:0}), laurilo (C_{12:0}),
 5 miristilo (C_{14:0}), palmitilo (C_{16:0}), estearilo (C_{18:0}), oleoilo (C_{18:1}), linoleoilo (ω 6) (C_{18:2}) y linolenoilo (ω 3) (C_{18:3}).

En una modalidad de la invención, R² es un alquilo C₁₆-C₁₉
 10 lineal o ramificado o un alquenilo C₁₆-C₁₉ lineal o ramificado con 1, 2, 3 o 4 enlaces dobles. Por ejemplo, en algunas modalidades, R² es un alquilo C₁₆, C₁₇, C₁₈ o C₁₉ lineal o ramificado o alquenilo C₁₆, C₁₇, C₁₈ o C₁₉ lineal o ramificado con 1, 2 o 3 enlaces dobles.

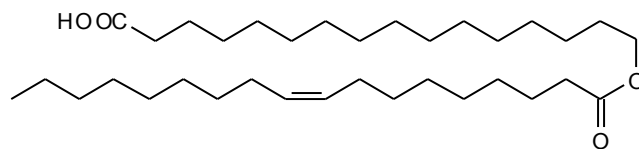
15

En una modalidad de la invención, R² es un alquilo C₁₇ lineal o ramificado o un alquenilo C₁₇ lineal o ramificado con 1 o 2 enlaces dobles.

20 En una modalidad de la invención, R² es alquenilo C₁₉ lineal o ramificado con 4 enlaces dobles.

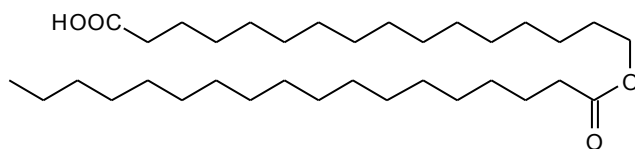
Ejemplos de compuestos de la fórmula (I) incluyen:

5



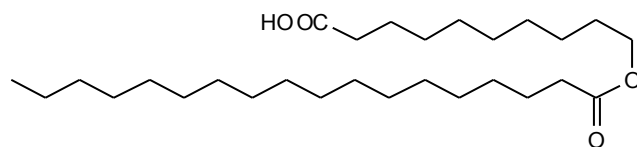
ácido (*O*-oleoil)-16-hidroxi palmítico (C16:0-C18:1)

10



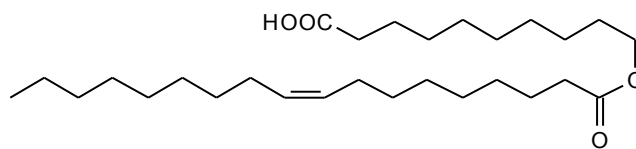
ácido (*O*-estearil)-16-hidroxi palmítico (C16:0-C18:0)

15

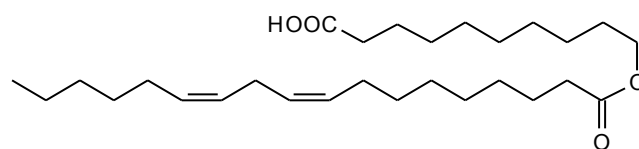


ácido (*O*-estearil)-10-hidroxi caprínico (C10:0-C18:0)

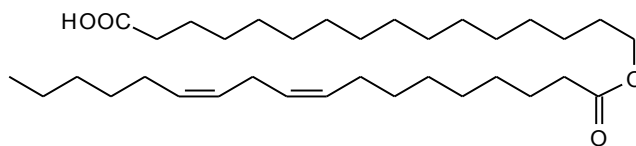
20



ácido (*O*-oleoil)-10-hidroxi caprínico (C10:0-C18:1)

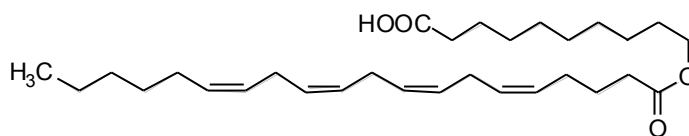


ácido (*O*-linoleoil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:2)

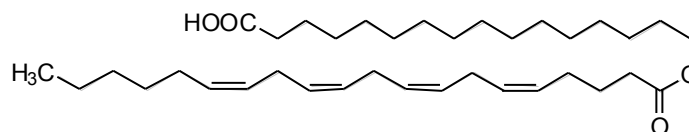


5

ácido (*O*-linoleoil)-16-hidroxipalmítico (C16:0-C18:2)



10 ácido (*O*-araquidonil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C20:4)



15 ácido (*O*-araquidonil)-16-hidroxipalmítico (C16:0-C20:4)

Un compuesto preferido de la fórmula (I) es el ácido (*O*-oleoil)-16-hidroxipalmítico. Este compuesto se denomina a veces ácido (*O*-oleoil)- ω -hidroxipalmítico.

20

Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar presentes en la formulación oftálmica de la presente invención en cantidades que oscilan de alrededor de 0,001 % en peso a alrededor de 20 % en peso, por ejemplo, alrededor de 0,01 % en peso a

alrededor de 1 % en peso, alrededor de 0,1 % en peso a
alrededor de 10 % en peso, alrededor de 0,1 % en peso a
alrededor de 5 % en peso, alrededor de 1 % en peso a
alrededor de 5 % en peso, o alrededor de 2 % en peso a
5 alrededor de 4 % en peso. Por ejemplo, los compuestos de la
fórmula (I) puede estar presente en la formulación oftálmica
en una cantidad de 0,001 % en peso, 0,002 % en peso, 0,003 %
en peso, 0,004 % en peso, 0,005 % en peso, 0,006 % en peso,
0,007 % en peso, 0,008 % en peso, 0,009 % en peso, 0,01 % en
10 peso, 0,02 % en peso, 0,03 % en peso, 0,04 % en peso, 0,05 %
en peso, 0,06 % en peso, 0,07 % en peso, 0,08 % en peso,
0,09 % en peso, 0,1 % en peso, 0,2 % en peso, 0,3 % en peso,
0,4 % en peso, 0,5 % en peso, 0,6 % en peso, 0,7 % en peso,
0,8 % en peso, 0,9 % en peso, 1 % en peso, 2 % en peso, 3 %
15 en peso, 4 % en peso, 5 % en peso, 6 % en peso, 7 % en peso,
8 % en peso, 9 % en peso, 10 % en peso, 11 % en peso, 12 % en
peso, 13 % en peso, 14 % en peso, 15 % en peso, 16 % en peso,
17 % en peso, 18 % en peso, 19 % en peso, o 20 % en peso.

20 Típicamente, la formulación oftálmica es una formulación
estéril.

Portador

La formulación oftálmica de la presente invención comprende un portador oftalmológicamente aceptable.

5

Tal como se usa en la presente, un "portador oftálmicamente aceptable" es un solvente, agente de suspensión o vehículo oftálmicamente aceptable para suministrar compuestos de la fórmula (I) al ojo de un sujeto. El portador puede ser sólido
10 o líquido. El portador es "oftálmicamente aceptable" en el sentido de que el portador es adecuado para ser administrado al ojo sin causar ninguna reacción adversa sustancial.

Típicamente, el portador oftálmicamente aceptable es, o
15 comprende, agua. Típicamente, la formulación oftálmica se encuentra en forma de un gel o gotas para los ojos para aplicar en el ojo. Típicamente, la mayoría de la formulación es agua. Típicamente, la formulación comprende más que 50 % en peso (por ejemplo, más que 60 % en peso, 65 % en peso,
20 70 % en peso, 75 % en peso, 80 % en peso, 85 % en peso, o 90 % en peso), más típicamente más que 95 % en peso de agua (por ejemplo 96 % en peso, 97 % en peso, 98 % en peso, o 99 % en peso).

En algunas modalidades, el portador oftálmicamente aceptable es una emulsión de aceite en agua, o un aceite. En tales modalidades, la formulación oftálmica puede encontrarse en la forma de una crema para aplicarse en el ojo. En tales
5 modalidades, la formulación puede comprender más que 10 % en peso, más típicamente más que 20 % en peso de un ingrediente oleaginoso.

En otras modalidades, el portador puede ser un polímero
10 biodegradable, por ejemplo, para una pieza ocular de polímero biodegradable para una liberación prolongada del compuesto de la fórmula (I) y opcionalmente otros compuestos.

Excipientes

15

La formulación oftálmica comprende típicamente además uno o más excipientes oftalmológicamente aceptables.

Los excipientes adecuados para utilizar en la formulación
20 oftálmica de la presente invención incluyen, por ejemplo, demulcentes, emolientes, agentes de hipertonicidad, conservantes, amortiguadores o agentes para ajustar el pH. Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen:

Demulcentes:

• polímeros sintéticos reticulados de alto peso molecular
5 de ácido acrílico (por ejemplo, Carbómero 974 y
Carbómero 980);

• derivados de celulosa (por ejemplo,
hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC" o "hipromelosa"),
10 hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa
(carmelosa) o carboximetilcelulosa de sodio (carmelosa de
sodio));

• dextrano (por ejemplo, Dextran 70);
15

• gelatina;

• polioles (por ejemplo, como glicerina, polietilenglicol
300, polietilenglicol 400, polisorbato 80 y propilenglicol);

20

alcohol polivinílico;

povidona (polivinilpirrolidona);

poloxámero; y

ácido hialurónico (un polímero de disacáridos), o su sal de sodio o de potasio.

5

Emolientes:

lanolinas (por ejemplo, lanolina anhidra);

10 ingredientes oleaginosos (por ejemplo aceite mineral ligero, aceite mineral, parafina, petrolato, ungüento blanco, petrolato blanco, cera blanca y cera amarilla); y

aceite de ricino.

15

Conservantes:

cloruro de benzalconio;

20 perborato de sodio;

Oxyd (clorito de sodio 0,05 %, peróxido de hidrógeno 0,01 %);

policuarternio-1 (etanol, 2,2',2''-nitrilotris-, polímero con 1,4-dicloro-2-butenos y N,N,N',N'-tetrametil-2-butenos-1,4-diamina);

5 • cloruro de plata y sodio;

• hexametileno biguanida;

• oxiborato; y

10

• Purite® (clorito de sodio 0,005 % m/v).

Agentes de hipertonicidad oftálmica:

15 • cloruro de sodio.

Conservantes

La formulación oftálmica de la presente invención puede
20 contener un conservante para inhibir el crecimiento microbiano y extender la vida útil de la formulación.

Los conservantes que se pueden utilizar en la formulación oftálmica de la presente invención incluyen, por ejemplo,

cloruro de benzalconio, perborato de sodio, Oxyd (clorito de sodio 0,05 %, peróxido de hidrógeno 0,01 %), policuarternio-1 (etanol, 2,2',2''-nitrilotris-, polímero con 1,4-dicloro-2-buteno y N,N,N',N'-tetrametil-2-buteno-1,4-diamina),
5 cloruro de plata y sodio, hexametileno biguanida, oxiborato y Purite®. Purite® (clorito de sodio 0,005 % m/v) es un microbicida con un amplio espectro de actividad antimicrobiana y de toxicidad muy baja para las células de mamífero. Purite® conserva una formulación durante el
10 almacenamiento pero en última instancia, luego de la exposición a la luz, se disocia en agua, iones de sodio, iones de cloruro y oxígeno. Dado que estas sustancias también se encuentran en las lágrimas naturales, el riesgo de irrigación ocular y daño corneal inducido por conservantes se
15 minimiza. Purite® tiene una larga historia de uso seguro y eficaz. Este conservante no tiene efectos adversos en las células epiteliales *in vitro* o *in vivo*, y es menos perjudicial para la integridad celular que muchos otros conservantes utilizados actualmente.

20

La formulación oftálmica de la presente invención se puede preparar mediante cualquier medio adecuado para preparar una formulación oftálmica. Las formulaciones oftálmicas son típicamente estériles, por lo tanto, el método puede

comprender una etapa de esterilización de la formulación oftálmica. Preferentemente, la formulación oftálmica es transparente y tiene un índice de refracción similar a las lágrimas, un pH adecuado (usualmente amortiguado alrededor de
5 pH 7,5) para evitar irritación corneal grave, y libre de microbios. Las formulaciones oftálmicas típicamente tienen un valor de osmolaridad cercano a 300 mosmol/L. Los valores de la tensión superficial cercanos o menores que los observados para la película lagrimal son generalmente preferidos.

10

Emulsiones de aceite en agua

Las formulaciones en la forma de emulsiones de aceite en agua son eficaces para reducir la evaporación lagrimal, y por lo
15 tanto son útiles en el manejo del ojo seco evaporativo.

En una modalidad de la invención, la formulación oftálmica es una emulsión de aceite en agua que comprende un compuesto de la fórmula (I), agua y opcionalmente uno o más agentes
20 emulsionantes. El agente emulsionante es opcional dado que los compuestos de la fórmula (I) pueden formar emulsiones en agua sin el uso de un agente emulsionante. La formulación oftálmica también puede comprender uno o más demulcentes, emolientes, agentes de hipertonicidad, conservantes,

amortiguadores o agentes para ajustar el pH tal como se describe anteriormente. Preferentemente, la formulación oftálmica comprende uno o más demulcentes. La emulsión de aceite en agua puede ser una microemulsión, donde el tamaño
5 de una fase interna es menor que un micrón.

Los agentes emulsionantes incluyen, por ejemplo, lanolinas, aceite mineral ligero, aceite mineral, parafina, petrolato, aceite de ricino, así como emulsionantes no tensioactivos a
10 base de hidroxipropilmetilcelulosa, y polímeros reticulados de ácido acrílico tal como Pemulen™ (carbómero 1342).

Los emulsionantes poliméricos Pemulen™ son predominantemente polímeros de ácido poliacrílico de alto peso molecular que
15 tienen una parte lipofílica (con afín al aceite) además de una parte hidrofílica (con afín al agua) grande. Esta estructura química permite a estos copolímeros funcionar como emulsionantes primarios que de hecho forman emulsiones de aceite en agua, en vez de como estabilizadores de emulsiones
20 de aceite en agua secundarios. La parte lipofílica adsorbe en la interface aceite-agua, y la parte hidrofílica se hincha en el agua formando una red de gel alrededor de las gotas de aceite para proporcionar estabilidad de emulsión excepcional a una amplia variedad de aceites.

Una formulación oftálmica de la presente invención puede, por ejemplo, ser una emulsión de aceite en- agua que comprende un compuesto de la fórmula (I), agua purificada, aceite de
 5 ricino, glicerina, polisorbato 80, carbómero 1342 e hidróxido de sodio (para ajustar el pH de la formulación a 7,4). La emulsión de aceite en agua puede estar empaquetada en un recipiente de dosis única que contiene 0,4 mL.

10 Una formulación oftálmica de ejemplo de la presente invención es una formulación en la forma de una emulsión de aceite en agua que comprende lo siguiente:

15	Compuesto de la fórmula (I)	0,1 % en peso a 5 % en peso
	Agua purificada	> 80 % en peso
	aceite de ricino	1 % en peso a 10 % en peso
20	glicerina	0,2 % en peso a 1 % en peso
	polisorbato 80	0,2 % en peso a 1 % en peso
	carbómero 1342	0,1 % en peso a 4 % en peso

hidróxido de sodio < 0,1 % en peso

cloruro de sodio 0,1 % en peso a 2 % en peso

5

TOTAL: 100 % en peso

En otra modalidad de la invención, la formulación oftálmica es una emulsión de aceite en agua que comprende un compuesto de la fórmula (I), agua y uno o más excipientes oftalmológicamente aceptables que se seleccionan del grupo que consiste en polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, alcohol polivinílico, povidona, polisorbato 80, hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa, carbómero 980, hialuronato de sodio, dextrano y similares.

Una formulación oftálmica de la presente invención puede, por ejemplo, comprender un compuesto de la fórmula (I), agua, hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato 80, fosfato de disodio y cloruro de sodio. La formulación oftálmica puede estar empaquetada en un recipiente de dosis única que contiene 0,5 mL.

Otra formulación oftálmica de ejemplo de la presente

invención es una formulación en la forma de una emulsión de aceite en agua que comprende lo siguiente:

	Compuesto de la fórmula (I)	0,1 % en peso a 5 % en peso
	Agua purificada	> 85 % en peso
5	hidroxipropilmetilcelulosa	0,1 % en peso a 4 % en peso
	polisorbato 80	0,2 % en peso a 1 % en peso
	fosfato de disodio	0,1 % en peso
	hidróxido de sodio	< 0,1 % en peso
	cloruro de sodio	0,1 % en peso a 2 % en peso
10	TOTAL:	

100 % en peso

Formulaciones oftálmicas que contienen ingredientes
farmacéuticos activos

Las formulaciones oftálmicas de la presente invención que comprenden un portador acuoso se pueden utilizar como una lágrima artificial y se pueden utilizar para tratar el ojo seco. Por lo tanto, en algunas modalidades, la formulación oftálmica es una formulación de lágrimas artificiales. La formulación oftálmica también puede ser utilizada como un vehículo para administrar un ingrediente farmacéutico activo al ojo de un paciente.

Por lo tanto, la formulación oftálmica de la presente invención puede comprender un ingrediente farmacéutico activo para tratar, por ejemplo, una afección o enfermedad del ojo.

- 5 El ingrediente farmacéutico activo puede, por ejemplo, ser un agente anti-inflamatorio (por ejemplo, un corticosteroide tal como loteprednol etabonato, fluorometolona o fosfato de dexametasona), un agente de respuesta anti-inmunitaria (por ejemplo, ciclosporina A, pimecrolimus y voclosporina), o un
- 10 antibiótico (por ejemplo, doxiciclina).

En una modalidad de la invención, la formulación oftálmica contiene liposomas que incorporan el ingrediente farmacéutico activo.

15

- Los liposomas se pueden utilizar para incorporar ingredientes farmacéuticos activos en la fase oleosa o hidrofílica de una formulación. La biodisponibilidad de un fármaco administrado mediante gotas para los ojos se puede mejorar mediante el uso
- 20 de liposomas. Los liposomas son vesículas preparadas de forma artificial compuestas mayormente de fosfolípidos. Un fármaco lipofílico se unirá dentro de las membranas vesiculares, mientras que un fármaco hidrofílico se encapsulará dentro de la fase acuosa en el interior del liposoma.

Dependiendo de la carga de los fosfolípidos, los liposomas pueden ser positivos, negativos o neutrales. Los liposomas se pueden preparar a partir de fosfolípidos cargados positivamente. Las vesículas se suspenden en soluciones acuosas con polímeros de alta viscosidad (por ejemplo, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa) y derivados vinílicos (por ejemplo, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico) y sus mezclas. Los liposomas neutrales se pueden preparar a partir de fostatidilcolina asociada con polímeros mucoadhesivos.

Administración de la formulación oftálmica

La formulación oftálmica de la presente invención se puede administrar al paciente en la forma de gotas para los ojos (en un cuentagotas de una única dosis o de múltiples dosis), ungüento, gel, crema o pieza ocular de polímero biodegradable (diseñada para una liberación prolongada), o mediante humidificación ocular (por ejemplo, un pulverizador de múltiples dosis).

Para tratar el ojo seco, la formulación oftálmica de la presente invención es típicamente administrada al ojo en una

cantidad para proporcionar 5 a 10 microgramos del compuesto de la fórmula (I) al ojo.

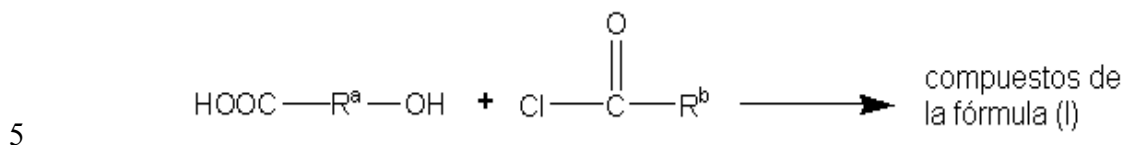
El paquete de la formulación oftálmica debería
5 correlacionarse con la naturaleza preservada o no preservada de la solución. Los mecanismos de empaquetado, tales como la tecnología *form-fill-seal* (formar, llenar y sellar), que fusiona el moldeo por soplado, relleno esterilizado y sellado hermético en un solo proceso, puede ser especialmente útil
10 para empaquetar formulaciones libres de conservantes en recipientes de dosis unitarias. Típicamente, estos recipientes de una dosis única están hechos de polietileno o polipropileno de baja densidad e incorporan un cierre a rosca.

15

Preparación de los Compuestos de la fórmula (I)

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica para la síntesis de los
20 compuestos orgánicos.

Por ejemplo, el siguiente método general se puede utilizar para preparar compuestos de la fórmula (I):



En las fórmulas anteriores para los materiales de partida, R^{a} puede ser un alquilo $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ lineal o ramificado o un alquenilo $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles, y R^{b} puede ser un alquilo $\text{C}_9\text{-C}_{19}$ lineal o ramificado o un alquenilo $\text{C}_9\text{-C}_{19}$ lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles. Los compuestos de materiales de partida están mezclados en una relación molar de alrededor de 1:1 en un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, cloroformo, tetrahidrofurano o diclorometano) a temperatura ambiente durante la noche (alrededor de 12 horas).

10

15

En el método anterior, no se requiere ningún solvente si uno de los materiales de partida es un líquido en las condiciones de reacción aplicadas. La mayoría de los cloruros de ácido son líquidos a temperatura ambiente; por consiguiente, se puede omitir el uso de un solvente del método anterior. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un método

20

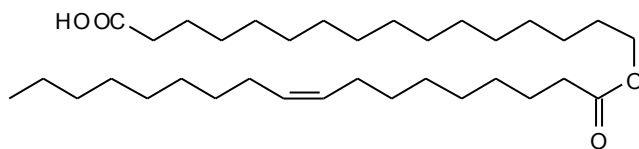
para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) que comprende mezclar los compuestos del material de partida en una relación molar de, por ejemplo, alrededor de 1:1 a una temperatura desde alrededor de temperatura ambiente a
 5 alrededor de 60 °C durante la noche (por ejemplo, alrededor de 12 horas). De manera favorable, circunvalar el uso de solventes evita el uso de cantidades cuantitativas de base (HCl se libera como un gas) y minimiza la contaminación del agua; el agua puede interferir con la reacción al destruir el
 10 compuesto de partida de cloruro de ácido.

Típicamente, los cloruros de ácido se utilizan en la reacción para preparar los compuestos de la fórmula (I). Sin embargo, también se pueden utilizar bromuros de ácido.

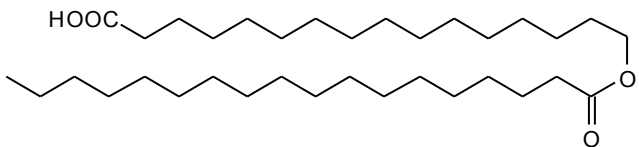
15

El método antemencionado puede, por ejemplo, ser utilizado para preparar los siguientes compuestos:

20

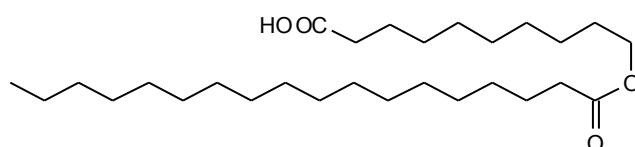


ácido (O-oleoil)-16-hidroxipalmitico (C16:0-C18:1)
 preparado a partir de ácido ω-hidroxipalmitico con ácido oleico



ácido (O-estearil)-16-hidroxipalmítico (C16:0-C18:0)

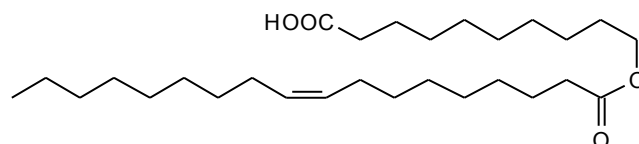
preparado a partir de ácido ω -hidroxipalmítico con ácido
5 esteárico



10

ácido (O-estearil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:0)

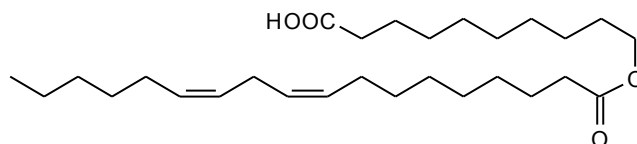
preparado a partir de ácido ω -hidroxicaprínico con ácido
esteárico



15

ácido (O-oleoil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:1)

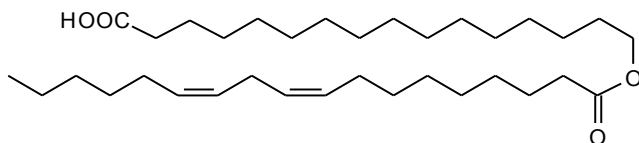
preparado a partir de ácido ω -hidroxicaprínico con ácido
20 oleico



ácido (O-linoleoil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:2)

preparado a partir de ácido ω -hidroxicaprínico con ácido linoleico

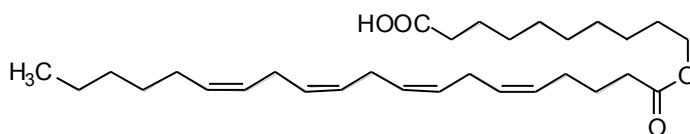
5



ácido (O-linoleoil)-16-hidroxipalmítico (C16:0-C18:2)

preparado a partir de ácido ω -hidroxipalmítico con ácido linoleico

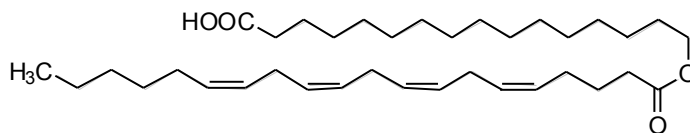
10



ácido (O-araquidonil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C20:4)

preparado a partir de ácido ω -hidroxicaprínico con ácido

15 araquidónico



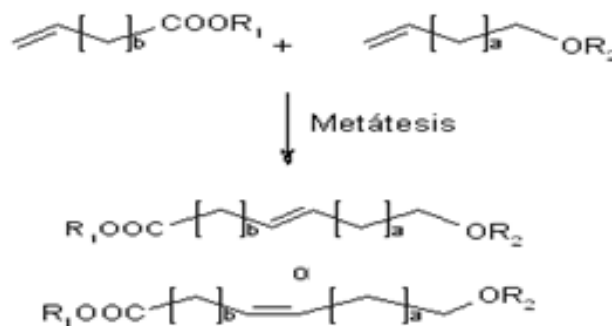
ácido (O-araquidonil)-16-hidroxipalmítico (C16:0-C20:4)

20 preparado a partir de ácido ω -hidroxipalmítico con ácido araquidónico

Se pueden preparar ácidos grasos monoinsaturados de cadena larga ω -hidroxi o sus ésteres pertinentes para utilizar como

materiales de partida para el método antemencionado, por
 ejemplo, mediante reacciones de metátesis cruzada tal como se
 muestra en el Esquema 1 más adelante. En el Esquema 1 más
 adelante, R_1 y R_2 son grupos alquilo. Dependiendo de la
 5 cantidad de a y b , se pueden lograr diferentes longitudes y
 posiciones de cadena de los enlaces dobles. Los eductos
 funcionalizados con vinilo Omega tal como se destacó se
 prefieren para este tipo de síntesis para minimizar las
 reacciones mezcladas de metástasis cruzada indeseadas. Al
 10 utilizar eductos comercialmente disponibles con enlaces
 dobles en posiciones que varían de $\Delta 3$ a $\Delta 14$, las longitudes
 de cadena de hasta C_{30} son realizables con enlaces dobles
 entre $\Delta 3$ y $\Delta 14$.

15



20

Esquema 1

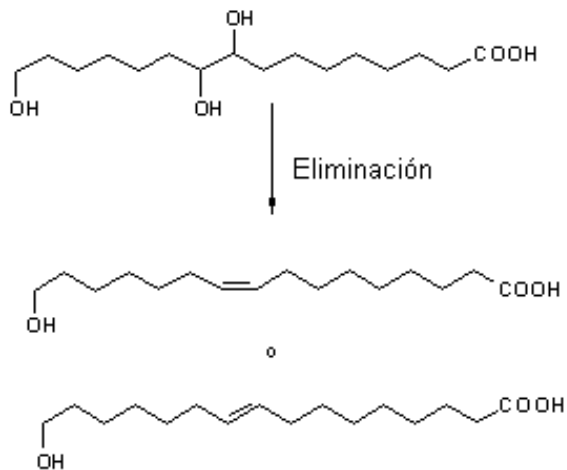
Las formas saturadas de los productos en el esquema anterior
 5 se pueden producir mediante hidratación.

Los ácidos grasos ω -hidroxi libres se pueden liberar mediante
 hidrólisis para ser utilizados en la reacción de
 esterificación para formar los compuestos de la fórmula (I).

10

El ácido 16-hidroxipalmitoleico (ácido
 16-hidroxihexadecenoico) se puede sintetizar a partir de
 ácido aleurítico a través del diol vecinal disponible
 mediante una eliminación estereoselectiva de su forma *treo* o
 15 *eritro* al producto deseado en la forma *cis*- o *trans*-, tal
 como se muestra en el Esquema 2 a continuación.

20



Esquema 2

En esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas,
5 las formas singulares, incluyendo las formas singulares "un",
"una" y "el/la", también abarcan específicamente los
referentes plurales de los términos a los cuales se refieren
a menos que el contexto claramente indique lo contrario.
Además, tal como se utiliza en la presente, a menos que
10 específicamente se indique lo contrario, la palabra "o" se
utiliza en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no en el sentido
"exclusivo" de "o bien/o".

Tal como se usa en la presente, la mención de un intervalo
15 numérico para una variable pretende indicar que la invención
se puede practicar con la variable igual a cualquiera de los
valores dentro de ese intervalo. Por lo tanto, para una
variable que es inherentemente discreta, la variable puede
ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico,
20 incluyendo los criterios de valoración del intervalo. De
manera similar, para una variable que es inherentemente
continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real
del intervalo numérico, incluyendo los criterios de
valoración del intervalo. Por ejemplo, una variable que se

describe como que tiene valores entre 0 y 2, puede ser 0, 1 o 2 para variables que son inherentemente discretas, y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, o cualquier otro valor real para variables que son inherentemente continuas.

5

Las formulaciones y métodos de la presente invención se prevén para ser usados con cualquier sujeto que pueda experimentar beneficios de las formulaciones y métodos de la invención. El sujeto es típicamente un mamífero, más típicamente un ser humano. Sin embargo, la invención no se limita al tratamiento de seres humanos y es aplicable a usos veterinarios. Por lo tanto, de acuerdo con la invención, el término "sujeto" o "sujeto que lo necesita" incluye seres humanos así como también animales no humanos, tales como mamíferos domesticados incluyendo, de modo no taxativo, gatos, perros y caballos.

10
15

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se usa para indicar tratamientos con dosificaciones eficaces para lograr el resultado terapéutico buscado.

20

A continuación se hace referencia en detalle más adelante a modalidades específicas de la invención. Si bien la invención se describe junto con estas modalidades específicas, se

entenderá que no se pretende que la invención limite a esas modalidades específicas. Por el contrario, se pretende cubrir las alternativas, modificaciones, sustituciones, variantes y equivalentes que se puedan incluir dentro del espíritu y
5 alcance de la invención según se define por las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOS

10 Materiales usados y métodos generales

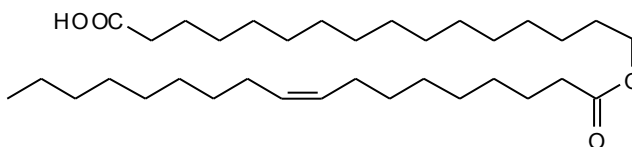
Cloruro de oleoilo (Sigma Aldrich producto n.º 367850); ácido 16-hidroxihexadecanoico (Sigma Aldrich producto n.º 177490); cloruro de estearoilo (Sigma producto n.º 171158); cloruro de
15 linoleoilo (Sigma Aldrich producto n.º L-5753); ácido 10-hidroxidecanoico (Sigma Aldrich producto n.º 379700); gel de sílice 70-230 mesh 60 Å (Sigma Aldrich producto n.º 112926-00-8); gel de sílice (Sigma Aldrich producto n.º 28862); Sephadex LH-20 (Sigma Aldrich producto n.º
20 17-0090-01), GE Healthcare 17-0090-10. Cloroformo, cloroformo libre de etanol (Sigma Aldrich producto n.º 372978), metanol, *n*-hexano, dietiléter (libre de agua), tetrahidrofurano (libre de agua), y ácido acético eran todos de grado analítico y adquiridos en Sigma Aldrich (Castle Hill, Australia). El

cloroformo usado en los ejemplos se adquirió en forma libre de alcohol (Sigma Aldrich producto n.º 372978), o se purificó adicionalmente antes del uso mediante destilación para retirar el etanol estabilizador. Se adquirieron oleato de
 5 palmitilo y ácido oleico en NuCheck (Elysian MN, EUA).

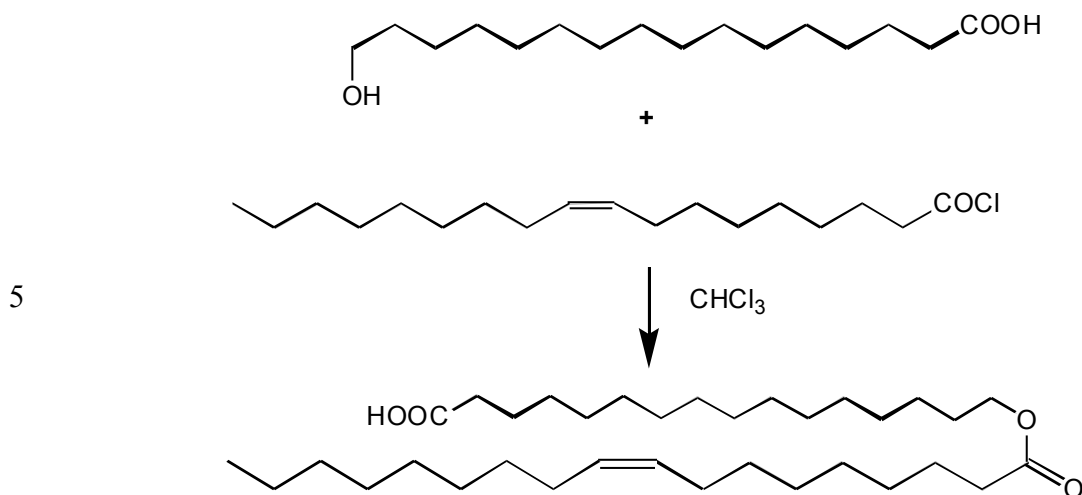
Análisis de TLC: fase móvil *n*-hexano:dietiléter:ácido acético (80:20:1), detección mediante vapor de yodo o tinción de carbón usando ácido sulfúrico concentrado al 5 % vol/vol en
 10 etanol seguido de calentamiento de las placas de TLC hasta 150 °C. Placas de TLC: Gel de sílice 60 Å F254, 0,2 mm en soporte de aluminio (Sigma Z191293 o Riedel-deHaen 37360).

Las propiedades físico-químicas de determinados ésteres de cera, lípidos meibomianos y compuestos de fórmula (I) solos o
 15 mezclados con meibum humano se caracterizaron en un instrumento *minitrough* Langmuir-Blodgett por medio de mediciones de presión superficial-área (Π -A).

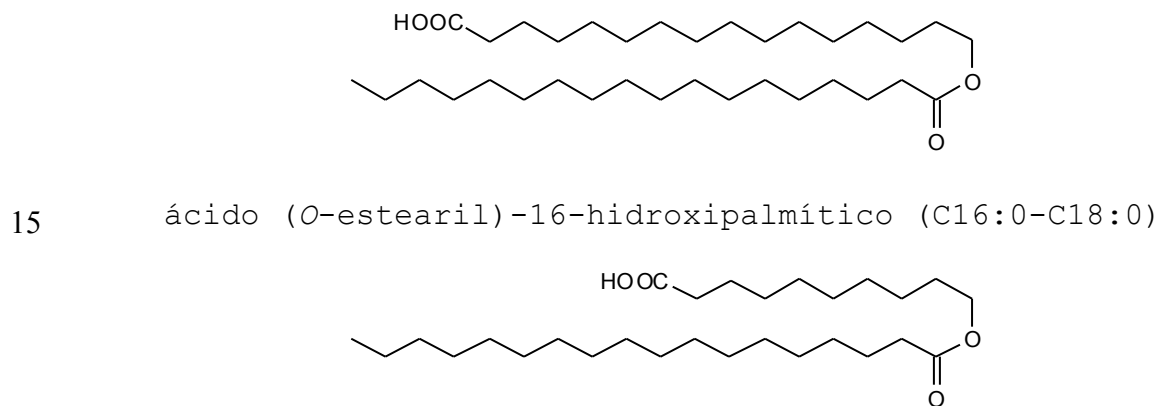
**Ejemplo 1: Síntesis y purificación de ácido (O)-oleoil- ω -
 20 hidroxipalmítico (C16:0-C18:1)**



Se disolvió 16-hidroxihexadecanoico (6,5 mg, $2,3 \times 10^{-5}$ mol) en 500 μL de CHCl_3 en un recipiente de vidrio y se agregó cloruro de oleoilo (18 μL , $5,6 \times 10^{-5}$ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y
5 luego se cargó en una columna de gel de sílice de 25x1 cm equilibrada con CHCl_3 como la fase móvil. Se recolectaron fracciones de 1,5 mL y se analizaron mediante absorción de UV/VIS (200-300 nm). Luego, las fracciones positivas se analizaron adicionalmente mediante TLC y FT-IR. Las
10 fracciones que contenían el compuesto resultante de fórmula (I) (según lo evidencia una franja en la TLC que representa a un compuesto con dos funciones $-\text{C}=\text{O}$ visibles alrededor de 1700 cm^{-1} en la FT-IR) se agruparon y se retiró el cloroformo en una corriente de nitrógeno seco. El residuo
15 se volvió a suspender en alrededor de 1 mL de metanol y se cargaron 250 μL en una columna de 25x1 cm Sephadex LH-20 con una velocidad de flujo de 0,5 mL/min con metanol como la fase móvil. Se analizaron fracciones de 1,5 mL tal como se describió anteriormente y se encontró producto puro en las
20 primeras dos fracciones positivas de UV/VIS. Finalmente el metanol se retiró en una corriente de nitrógeno y el producto se almacenó a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ en nitrógeno. Para caracterizar sus propiedades físico-químicas, el producto se volvió a suspender en cloroformo.



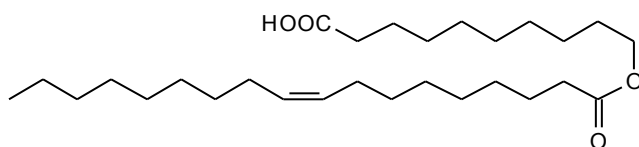
Ejemplo 2: Síntesis y purificación del ácido (O)-estearil-16-hidroxipalmitico (C16:0-C18:0) y ácido (O)-estearil-10-hidroxidecanoico (C10:0-C18:0)



20 Se disolvieron cloruro de estearoilo (30 μ mol, 9,1 mg) y ya sea ácido 16-hidroxihexadecanoico (8,4 mg) o ácido 10-hidroxidecanoico (5,6 mg) en tetrahidrofurano (THF) (400 μ L) libre de agua en un recipiente de vidrio cerrado de 3 mL y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 24 horas. El producto bruto se cristalizó al enfriar la mezcla de reacción hasta $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, se retiró el sobrenadante y el producto se lavó con THF (1 mL) previamente enfriado a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. La recrystalización en THF (400 μL) y el lavado con THF (1 mL) a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ se repitió una vez. El producto bruto se disolvió en la menor cantidad de metanol posible (alrededor de 1,5 mL) y se cargaron 500 μL en una columna de 25x1 cm Sephadex LH-20 con una velocidad de flujo de 0,5 mL/min con metanol como la fase móvil. Se analizaron fracciones de 1,5 mL mediante espectroscopía UV-VIS, TLC, FT-IR y espectrometría de masas por electrospray. El producto puro ya sea de ácido (O)-estearil-16-hidroxipalmitico (C16:0-C18:0) o ácido (O)-estearil-10-hidroxidecanoico (C10:0-C18:0) se encontró en las primeras fracciones positivas de UV/VIS. Finalmente el metanol se retiró en una corriente de nitrógeno y el producto se almacenó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en nitrógeno.

Ejemplo 3: Síntesis y purificación de ácido (O)-oleoil-10-hidroxidecanoico (C10:0-C18:1)

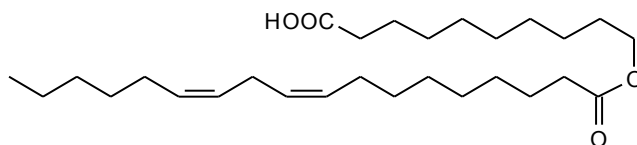


ácido (*O*-oleoil)-10-hidroxicaprílico (C10:0-C18:1)

Se disolvió ácido 10-hidroxidecanoico (5,6 mg, 30 μ mol) en
5 THF (500 μ L) libre-de agua y se agregó cloruro de oleoilo
(19 μ L, 60 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante la
noche (12 horas) en un recipiente cerrado de 3 mL. El
solvente se retiró en nitrógeno y se agregó solución de
hidróxido de sodio 0,1 N (300 μ L) y la suspensión se mezcló
10 durante 10 minutos. Luego se agregó solución de cloruro de
hidrógeno 2 N (25 μ L) y la suspensión se extrajo dos veces
con cloroformo (500 μ L). Las fases de cloroformo se
combinaron, se secaron en nitrógeno y el producto bruto se
volvió a suspender en la menor cantidad de metanol posible
15 (alrededor de 2 mL). Se cargaron 500 μ L en una columna de
25x1 cm Sephadex LH-20 con una velocidad de flujo de
0,5 mL/min con metanol como la fase móvil. Se analizaron
fracciones de 1,5 mL mediante espectroscopía UV-VIS, TLC y
FT-IR. Las fracciones que contenían el producto se agruparon,
20 se secaron en nitrógeno y se aplicaron nuevamente a la misma
columna. El producto puro se identificó finalmente mediante
espectrometría de masas por electrospray, se secó en
nitrógeno y se almacenó a -20 °C.

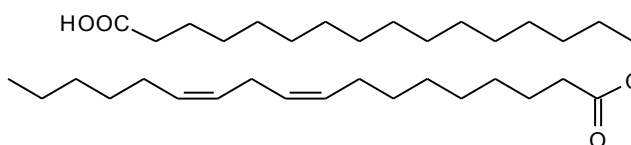
Ejemplo 4: Síntesis y purificación del ácido (O-linoleoil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:2) y ácido (O-linoleoil)-16-hidroxi palmítico (C16:0-C18:2)

5



ácido (O-linoleoil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:2)

10



ácido (O-linoleoil)-16-hidroxi palmítico (C16:0-C18:2)

Ya sea ácido 10-hidroxidecanoico (30 μmol , 5,6 mg) o ácido 16-hidroxi palmítico (30 μmol , 8,1 mg) se disolvió en THF (500 μL) libre de agua, y se agregó cloruro de linoleoil (33 μmol , 10 μL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche (12 horas) en un recipiente de vidrio cerrado de 3 mL. El solvente se retiró en nitrógeno y se volvió a disolver en cloroformo (500 μL). Una parte (250 μL) de cada una de estas soluciones se cargó en una columna de 25x1 cm Sephadex LH-20 equilibrada con cloroformo. Se recolectaron fracciones de 1,5 mL con una velocidad de flujo de 1 mL/min y se analizaron mediante espectroscopía UV-VIS, TLC y FT-IR. Las fracciones que contienen el producto se secaron en nitrógeno y se

volvieron a disolver en cloroformo para dar una concentración de 1 mg/mL y se almacenaron a -20 °C. Se identificó el producto puro mediante espectrometría de masas por electrospray.

5

Otros compuestos de fórmula (I), tal como ácido (O-araquidonil)-10-hidroxicáprico y ácido (O-araquidonil)-16-hidroxipalmítico, se pueden preparar de manera similar a la descrita anteriormente.

10

Ejemplo 5: Mediciones de presión superficial-área (Π -A)

Se agregó un amortiguador (NaCl: 6,63g/L, KCl: 1,72g/L, NaHCO₃: 1,38g/L, CaCl₂.2H₂O: 0,15g/L, NaH₂PO₄.H₂O: 0,10g/L y

15 MOPS: 4.18g/L disuelto en agua MilliQ) a un instrumento *minitrough* de doble barrera (Nima Technology Ltd, RU; área de superficie de trabajo 15 cm²-80 cm²). Las preparaciones purificadas de ésteres de cera en cloroformo (1 mg/mL), los lípidos meibomianos en cloroformo (1 mg/mL) y los compuestos

20 de fórmula (I) en cloroformo (que oscilaban de 1,4 μ mol a 0.1 μ mol) solos o mezclados con meibum humano con diferentes relaciones, se esparcieron en la superficie (interfaz de aire-amortiguador) de la subfase de amortiguador. Los perfiles dinámicos Π -A de películas en la interfaz de aire-

amortiguador en el instrumento Langmuir se recolecta usando software proporcionado por NIMA Technology. La presión superficial se monitoreó usando una placa de papel conectada a una balanza Wilhelmy. Los ciclos de compresión y expansión se llevaron a cabo en un área (A) de 79 cm^2 - 16 cm^2 a con una velocidad de barrera de $15 \text{ cm}^2/\text{min}$ y a una temperatura de 20°C y 34°C . Los resultados se muestran en las Figuras 1 a 3.

La **Figura 1** muestra curvas de presión/área que comparan la presión superficial dinámica de películas de ésteres de cera (de arriba hacia abajo: éster de cera de estearato de palmitilo (C16:0-C18:0) (25 μL aplicados al instrumento); éster de cera de oleato de palmitoilo (C16:0-C18:1) (8 μL aplicados al instrumento); y éster de cera de linolenato de esteroilo (C18:0-C18:3) (5 μL aplicados al instrumento)) (columna izquierda de la Figura 1) con su compuesto equivalente o similar de fórmula (I) (de arriba hacia abajo: ácido (O-estearil)-16-hidroxipalmítico (C16:0-C18:0) (5 μL aplicados al instrumento); ácido (O-oleoil)-16-hidroxipalmítico (C16:0-C18:1) (5 μL aplicados al instrumento); y ácido (O-linoleoil)-16-hidroxipalmítico (C16:0-C18:2) (5 μL aplicados al instrumento)) (columna derecha de la Figura 1) a 20°C y 34°C . Una gran diferencia observada es que las películas que comprenden el compuesto de

la fórmula (I) no colapsan mientras que los ésteres de cera sí. Esto se indica mediante el despegue que se mueve hacia la izquierda del eje x (lo que indica el colapso), mientras que el despegue para los compuestos de la fórmula (I) permanece constante. Estos datos también muestran que los compuestos de fórmula (I) son muy tensioactivos, es decir, una cantidad pequeña tiene actividad superficial elevada.

La **Figura 2** muestra las curvas de presión/tiempo y presión/área que muestran la presión superficial dinámica de películas de lípidos meibomianos (25 μ L) solos y mezclas de lípidos meibomianos (20 μ L) con diferentes compuestos de fórmula (I) (ácido (O-oleoil)-16-hidroxipalmitico (C16:0-C18:1) (3 μ L), fila del medio; ácido (O-oleoil)-10-hidroxicaprílico (C10:0-C18:1) (5 μ L), fila inferior, izquierda; y ácido (O-estearil)-16-hidroxipalmitico (C16:0-C18:0) (5 μ L), fila inferior, derecha). La curva de presión/tiempo para los lípidos meibomianos solos indica que a los lípidos les toma un tiempo prolongado estabilizarse en la superficie (la presión aumenta en cada ciclo). Agregar una pequeña cantidad de un compuesto de la fórmula (I) provoca la rápida estabilización de la película (indicada en la curva de presión/tiempo con poco cambio de la mezcla entre los isociclos) y las presiones superficiales máximas son mucho

más elevadas. Se ha demostrado que las presiones superficiales más elevadas (tensión superficial baja) están asociadas con una película lagrimal estable. Todos los diferentes ejemplos de los compuestos de fórmula (I) interactúan fácilmente con los lípidos meibomianos y estabilizan las películas.

La **Figura 3** muestra las curvas de tensión/tiempo que muestran la presión superficial dinámica de películas de lípidos meibomianos solos de un paciente con enfermedad del ojo seco y mezclas de los lípidos meibomianos con un compuesto de la fórmula (I) (ácido (O-oleoil)-16-hidroxipalmitico (C16:0-C18:1) (3 μ L)). El compuesto de la fórmula (I) aumenta la presión superficial, que es una ventaja en el ojo seco, y provoca un aumento en la histéresis lo que significa que la capa lipídica se ha vuelto más viscosa lo que indica que se esparce de forma más regular y es más resistente a cambios rápidos.

20 Ejemplo 6: Comparación de ácido (O-oleil)- ω -hidroxipalmitico con otros componentes del meibum

Para evaluar el rol de un compuesto de fórmula (I) en las películas lagrimales, se usó ácido (O-oleoil)-

ω -hidroxipalmitico como un ejemplo de un compuesto de fórmula (I) y se comparó con éster de cera de oleato de palmitilo relacionado estructuralmente y ácido oleico empleando un instrumento Langmuir.

5

El ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico recientemente sintetizado (un ejemplo de un compuesto de fórmula (I)) se esparció ya sea solo o mezclado con meibum humano en un instrumento Langmuir en un amortiguador de lágrimas artificiales. Se registraron los perfiles de isociclo presión-área y se compararon con los de oleato de palmitilo y ácido oleico, solo o mezclados con meibum. Estas mediciones fueron acompañadas por microscopía fluorescente de películas de meibum mezclado durante los isociclos de presión-área.

15

Tal como se indica más adelante, se descubrió que las películas puras de ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico son tan tensioactivas como las películas de ácido oleico, cubren un área de superficie mucho más grande que el oleato de palmitilo o el ácido oleico, y muestran un perfil de isociclo de presión-área bifásico diferente. Todas estas propiedades se pueden explicar mediante la unión débil del ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico a la superficie acuosa mediante un grupo éster y la unión fuerte mediante un grupo carboxilo.

20

Mientras que las películas de oleato de palmitilo se disponen como estructuras de múltiples capas y el ácido oleico tiende a desaparecer en la subfase, las moléculas del ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmítico se mantienen en una superficie acuosa y solo muestran una redistribución menor en estructuras de múltiples capas durante isociclos de presión área repetitivos. Cuando están mezcladas con meibum, se observaron características similares a las de las películas puras. Además, las películas de meibum mezcladas con ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmítico parecieron muy homogéneas, que es una característica que no se observa con las mezclas de oleato de palmitilo y ácido oleico. Por lo tanto, se descubrió que el ácido (O-Oleoil)- ω -hidroxipalmítico es un tensioactivo potente; esta propiedad es importante en la dispersión y establecimiento de películas de lípidos meibomianos.

Los datos presentados más adelante respaldan que los compuestos de la fórmula (I) son tensioactivos potentes que pueden facilitar la dispersión y establecimiento de películas de lípidos meibomianos.

6.1 Síntesis y purificación del ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico

Se mezcló el ácido omega-hidroxipalmitico (6,8 mg; 25 μ mol)
5 con cloruro de oleoilo (32,5 μ mol) en un recipiente de vidrio
de 1,5 mL y se incubó durante la noche a 60 °C con agitación
continua basado en el método descrito en Ranu et ál.
(Ranu BC, Dey SS, Hajra A, 2002, "Highly efficient acylation
of alcohols, amines and thiols under solvent-free and
10 catalyst-free conditions", *Green Chemistry*, 5: 44-46,
incorporado a la presente mediante esta referencia). Luego de
la incubación, se realizó la purificación parcial usando una
columna de gel de sílice (70-230 mesh, 60Å a 30x1 cm)
equilibrada con n-hexano: dietiléter: ácido acético
15 (4:1:0,05). La mezcla de reacción se suspendió en 500 μ L de
cloroformo libre de etanol y se aplicó en dos lotes a la
columna y se desarrolló con n-hexano: dietiléter: ácido
acético (4:1:0,05) a una velocidad de flujo de 1 mL/min. Se
recolectaron las fracciones (1 mL) y se analizaron mediante
20 FT-IR y TLC. Las placas de TLC se trataron con yodo o se
carbonizaron luego del tratamiento con ácido sulfúrico (5 %
en etanol) para la visualización. Se agruparon las fracciones
que contenían el producto deseado, se secaron en nitrógeno,
se volvieron a suspender en 200 μ L de cloroformo: metanol:

ácido acético (2:1:0,01) previamente enfriado y se purificó adicionalmente usando una columna Sephadex LH-20 (30x1 cm) equilibrada con el mismo solvente a una velocidad de flujo de 0,5 mL/min. Se recolectaron fracciones de 1,5 mL y se
5 analizaron como se describió anteriormente y las que contenían producto puro se agruparon, se secaron y se pesaron. Se preparó una solución madre de 1 mg/mL (1,86 mM) en cloroformo y se almacenó a -20 °C.

10 **6.2 Preparación de lípidos meibomianos humanos**

La recolección de lípidos meibomianos se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Los lípidos meibomianos humanos se extrajeron cuidadosamente de las
15 glándulas del meibomio de los párpados inferiores de un sujeto de sexo masculino de 56 años aplicando presión a los párpados usando hisopos de algodón estériles en ambos lados del párpado. Se realizaron recolecciones múltiples y se agruparon para proporcionar consistencia en los experimentos.

20 El sujeto no presentaba ningún signo o síntoma de patología ocular incluyendo enfermedad del ojo seco. Los lípidos expresados se cultivaron usando una espátula de acero inoxidable estéril y se disolvieron en cloroformo. Los lípidos meibomianos se secaron mediante concentración al

vacío y centrifugación, y luego se reconstituyeron en cloroformo enriquecido con 0,5 % (w/w) del fluoróforo, 1-palmitoil-2-[12-[(7-nitro-2-1,3-benzoxadiazol-4-il)amino]dodecanoil]-sn-glicero-3-fosfatidilcolina]

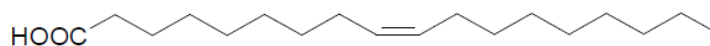
5 (NBD-DPPC) (Avanti Polar Lipids, Auspep Pty. Ltd (Tullamarine, Australia)) y se almacenó a -20 °C hasta su uso.

6.3 Mediciones de presión superficial-área (Π -A)

10

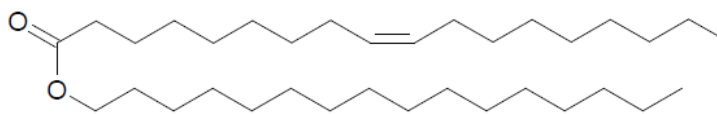
Las características de superficie del ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico se compararon con oleato de palmitilo (un éster de cera estructuralmente similar) y ácido oleico (que es equivalente al componente de ácido graso (anfifílico) del

15 ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico).

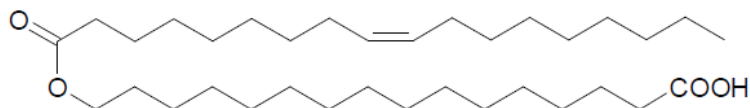


Acido oleico

20



oleato de palmitilo



ácido (*O*-oleoil)- ω -hidroxipalmítico

5 Se formaron películas al esparcir 7,5 nmol de los lípidos disueltos en cloroformo en una superficie limpia (interfaz de aire-amortiguador) de un amortiguador de lágrimas artificiales (NaCl: 6,63 g/L, KCl: 1,72 g/L, NaHCO₃: 1,38 g/L, CaCl₂·2H₂O: 0,15 g/L, NaH₂PO₄ xH₂O: 0,10 g/L y MOPS: 10 4,18 g/L disuelto en agua ultrapura de intercambio iónico) es un instrumento Langmuir de temperatura controlada (35 °C) de doble barrera de 80 mL (Nima Technology Ltd, GB). Luego de que se obtuvieron 5 isociclos, la temperatura se bajó a 20 °C. Se usó una placa Whilhelmy (papel de filtro Whatman 15 N.º 1) para registrar la presión de superficie durante los isociclos (79 cm² - 16 cm² a 10 cm²/min).

Los resultados se compararon con las mezclas de lípidos meibomianos. Se mezcló meibum humano (20 µg) con ácido 20 (*O*-oleoil)- ω -hidroxipalmítico ~10 mol % (2 µg) o con oleato de palmitilo (1,9 µg) o ácido oleico (1,1 µg). Estas mezclas se esparcieron a 20 °C y se llevaron a cabo 5 isociclos. Luego la película se calentó hasta 35 °C durante otros 5 isociclos. Se compararon las curvas Π -A con las de las

películas de lípidos meibomianos puros. En algunos casos, los lípidos meibomianos dopados con NBD-DPPC al 0,5 % (p/p) para ver las películas de manera microscópica.

5 6.4 Resultados

Isociclos de presión-área (Π -A) de películas de lípidos

La Figura 4 muestra las curvas de presión superficial/área
10 para cantidades equimolares de películas de lípidos puras esparcidas a 35 °C y luego los registros después de que las mismas películas se enfriaron a 20 °C.

El ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico fue muy tensioactivo
15 tal como lo indica su gran área de despegue y hubo poco cambio en su perfil a través de isociclos repetidos. Para el oleato de palmitilo, hubo un cambio lento en la curva Π -A hacia la izquierda y un aumento en la presión superficial máxima ($\Pi_{\text{máx}}$) con isociclos en aumento. Sin pretender
20 limitarse a la teoría, los inventores han interpretado estas como moléculas que dejan la superficie y se mueven a la fase lipídica externa no-polar. Esto indica un contraste marcado con el ácido oleico, que disminuye tanto en el despegue como en la $\Pi_{\text{máx}}$ a medida que los isociclos continúan y no hay

cambio de fase. Esto indica que las moléculas se mueven lejos de la superficie hacia la subfase. Esto podría ocurrir debido a que el ácido oleico es parcialmente miscible en el amortiguador de lágrimas artificiales o se podrían formar micelas. Ambos son posibles dado que la concentración micelar crítica del ácido oleico es alrededor de 6 μM e ingresa energía a este sistema mediante compresión.

Propiedades tensioactivas de películas meibomianas mezcladas con lípidos de modelo

En general, las películas meibomianas fueron muy tolerantes a los cambios en su composición, indicado por el hecho de que las formas de las diferentes curvas Π -A de películas mezcladas fueron similares a las que se obtuvieron de películas de lípidos meibomianos puros (Figura 5). La Figura 5 muestra las curvas de presión superficial/área para meibum y meibum mezclado con diferentes lípidos. Se esparció fluoróforo que contenía meibum en amortiguador de lágrimas artificiales solo o previamente mezclado con cada uno de ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico, oleato de palmitilo o ácido oleico se esparcieron a 20 °C en el instrumento. Luego de cinco isociclos, el instrumento se calentó a 35 °C y se llevaron a cabo cinco isociclos más. Luego el instrumento se

enfrió nuevamente a 20 °C y nuevamente se realizaron cinco isociclos más.

En el primer isociclo después de esparcir las películas a 20 °C la $\Pi_{\text{máx}}$ fue mayor en el caso de meibum mezclado con ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmítico o ácido oleico que para las películas de lípidos meibomianos solos, mientras que el oleato de palmitilo no tuvo influencia en esto (Figura 5). Los isociclos posteriores dieron como resultado un pequeño aumento en la $\Pi_{\text{máx}}$ para películas de lípidos meibomianos más ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmítico, pero hubo un aumento marcado en la $\Pi_{\text{máx}}$ para películas de lípidos meibomianos más oleato de palmitilo. Ocurrió lo contrario para películas de lípidos meibomianos más ácido oleico, donde la $\Pi_{\text{máx}}$ disminuyó en isociclos posteriores (Figura 5). Luego de calentar las películas, para todas las mezclas las curvas Π -A se volvieron más suaves y la $\Pi_{\text{máx}}$ disminuyó, y tras enfriarlas nuevamente a 20 °C todas las mezclas tuvieron una $\Pi_{\text{máx}}$ mayor que antes del calentamiento, pero mantuvieron la forma de la curva (no se muestra). Esto es similar para las películas de lípidos meibomianos puros.

En el microscopio, la apariencia de las películas meibomianas más ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmítico fue diferente a las

otras. En particular, aparecieron manchas oscuras regulares en las películas, y a presiones más elevadas también hubo regiones oscuras veteadas (Figura 6). La Figura 6 muestra micrográficos de películas de lípidos meibomianos. Los

5 micrográficos que comparan la apariencia de películas de lípidos meibomianos puros (Fila A) con lípidos meibomianos mezclados con el ácido (*O*-oleoil)- ω -hidroxipalmítico (Fila B), oleato de palmitilo (Fila C) o ácido oleico (Fila D) a 20 °C. En cada cuadro, se proporciona la presión superficial

10 durante la compresión de la película y el isociclo, por ejemplo, 1,6 iso 1 significa que la presión fue de 1,6 mN/m durante la compresión en el isociclo 1. La última columna muestra la apariencia de las películas a 35 °C. Estas regiones oscuras se orientaron en aproximadamente la misma

15 dirección, lo que puede indicar que la película se deformaba o plegaba en estas áreas (Figura 6). Aunque estaban presentes, las manchas fueron menos pronunciadas luego de un número de isociclos y pareciera como si las manchas oscuras se hubieran fusionado u organizado diferente. A 35 °C, las

20 manchas oscuras estaban presentes pero parecían más grandes y con presión más elevada se podían observar líneas oscuras que veteaban la película. Cuando se enfrió nuevamente a 20 °C, con presiones menores, la película tenía una apariencia relativamente uniforme pero con manchas y estas manchas

fueron más obvias a presiones mayores. Las películas de lípidos meibomianos más oleato de palmitilo o ácido oleico no parecieron sustancialmente diferentes a las películas de lípidos meibomianos puras (Figura 6). Mostraron distribución de parches a presiones bajas y estos parches disminuían su tamaño a presiones más elevadas. Aunque no se verificó de forma cuantitativa, los parches más oscuros parecían ser menos predominantes en las películas mixtas de oleato de palmitilo y ácido oleico que para las películas de lípidos meibomianos puros.

6.5 Discusión

A pesar de su similitud estructural a los ésteres de cera correspondientes, los datos indican que el ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico es mucho más tensioactivo. La naturaleza estructural del ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico indica que puede servir como un tensioactivo y como un puente entre las fases polares y no-polares.

20

Esta actividad de superficie del ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico es probablemente el resultado tanto del grupo de ácido libre (cargado de forma negativa a pH neutral) como del enlace éster polar. Para los ésteres de cera, la

interacción con la fase acuosa está limitada por el grupo éster polar con las cadenas de acilo empujadas por encima de la superficie para formar una forma de V. A medida que las moléculas se juntan adicionalmente, algunas dejan la interfaz para quedar por encima de la capa interfacial en una capa superior de gran volumen. Esto representaría el aplanamiento de la curva Π -A en $25 \text{ cm}^2 - 28 \text{ cm}^2$ (Figura 4) lo que representa un área por molécula de alrededor de $60 \text{ \AA}^2$ asumiendo que la película es una monocapa en este punto.

Estas moléculas se colocarán nuevamente en una disposición para formar una fase estable no polar y por lo tanto no volverán a la superficie. Esto también representaría el cambio en el despegue con respecto a áreas de superficie menores en isociclos posteriores. Aunque pareciera que puede ocurrir lo mismo para las películas de ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico debido al aplanamiento similar de las curvas Π -A, los inventores creen que este no es el caso. En vez de esto, sin pretender limitarse por la teoría, se propone que el ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico, como un ejemplo de un compuesto de fórmula (I), inicialmente interactúa con la superficie fuertemente con el grupo carboxilo y débilmente en el grupo éster. Efectivamente, esto significa que una de las cadenas alquilo se anclaría plana en la superficie y la otra quedaría libre para moverse encima de

la superficie. Esta característica es consistente con el área de superficie grande inicial por molécula comparada con el éster de cera. A medida que el área de superficie disminuye, las moléculas flexibles inicialmente se ven forzadas a adoptar una estructura que cubre menos volumen. Se especula que a una presión crítica se perdería el contacto del enlace éster en la superficie y la molécula entera inclinaría la superficie acuosa pero aun se mantendría unida mediante el grupo carboxilo. Esto sería consistente con el aplanamiento de la curva Π -A durante la compresión y también se respalda si se calcula el área de superficie por molécula en el despegue: $82 \text{ \AA}^2$ por molécula, para películas de oleato de palmitilo, y $131 \text{ \AA}^2$ por molécula para una película de ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico. En áreas de superficies aun menores, el perfil Π -A de película de ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico se vuelve más inclinado nuevamente, lo que es consistente con las moléculas del ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico que están unidas a la superficie en su grupo carboxilo y comprimidas lateralmente, inclinando las moléculas verticalmente hacia arriba con respecto a la superficie. En todos los casos, esta característica de las películas derivadas del ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico y la capacidad de tomar una orientación normal (ángulo derecho) de la superficie le daría a estas moléculas la capacidad de

formar un puente entre la capa acuosa y la capa externa de gran volumen.

Propiedades de la superficie de películas meibomianas

5 mezclas con otros lípidos

Hubo una similitud marcada en la apariencia de las películas sembradas con oleato de palmitilo y ácido oleico y las películas de lípidos meibomianos solos; no hubo cambios
 10 estructurales obvios que correspondían al aumento en la $\Pi_{\text{máx}}$ para la película mezclada con oleato de palmitilo o para la disminución en la $\Pi_{\text{máx}}$ para la película mezclada ácido oleico durante el transcurso de un número de isociclos. Por el contrario, hubo un cambio estructural marcado con respecto a
 15 las películas que contenían ácido (O-oleoil)- ω -hidroxipalmitico. La regularidad del tamaño y espaciado de las manchas oscuras es reminiscente de las fases condensadas líquidas observadas en las películas de fosfato de dipalmitilo (Hiranita H, Nakamura S, Kawachi M, Courrier HM, Vandamme TF, Krafft MP, Shibata O, 2003, "Miscibility
 20 behavior of dipalmitoylphosphatidylcholine with a single-chain partially fluorinated amphiphile in Langmuir monolayers", *J. Coll. Inter. Sci.* 265:83-92). También fue sorprendente que las películas que contiene el ácido

(*O*-oleoil)- ω -hidroxipalmítico tuvieron una apariencia más uniforme y homogénea en comparación con las otras películas. Esto podría deberse a la interacción del tensioactivo tanto con la superficie como con la fase hidrofóbica de gran volumen. Esto implicaría la ausencia de capas definibles de forma separada en la película. Dicha idea es respaldada, de hecho, por las propias observaciones de los inventores de que el meibum esparcido finamente en su fase expandida líquida puede observarse como una capa tensioactiva polar con un espesor de varias moléculas de longitud (5 nm) que es elaborada posiblemente a partir del ácido graso de (*O*-acil)- ω -hidroxi ya mezclado con cantidades significativas de componente no-polar del meibum, como ésteres de colesterol y ésteres de cera. Dado que las estructuras de película de múltiples capas basadas en moléculas no-polares encima de una superficie polar son energéticamente inestables y tienden a formar agregados como lentes y microgotas, una función del compuesto de la fórmula (I) (del cual el ácido (*O*-oleoil)- ω -hidroxipalmítico es miembro) podría ser la de estabilizar esta disposición de múltiples capas encontrada para las películas meibomianas y lágrimas.

En resumen, los datos en este Ejemplo son consistentes con los compuestos de fórmula (I) que ayudan a la película

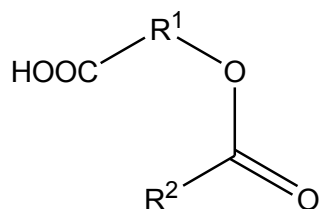
meibomiana a mantener el equilibrio entre las capas polares y no-polares de la TFL, que a su vez ayuda a estabilizar/amortiguar el sistema durante la dispersión y tensión de presión tal como el parpadeo. Por lo tanto, los
5 compuestos de fórmula (I) se podrían usar en una formulación de lágrimas artificiales para estabilizar la película lagrimal alterada de pacientes que padecen ojo seco y dolencias relacionadas.

10 En las reivindicaciones siguientes y en la descripción de la invención precedente, excepto donde el contexto indique lo contrario debido a lenguaje explícito o implicación necesaria, la palabra "comprende" o variaciones tales como "que comprende" se usa en sentido inclusivo, es decir, para
15 especificar la presencia de las características indicadas pero no para excluir la presencia o adición de características adicionales en varias modalidades de la invención.

REIVINDICACIONES:

1. Una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula (I):

5



(I)

10 donde

R^1 es un alquilo $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ lineal o ramificado o un alquenilo $\text{C}_9\text{-C}_{33}$ lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles;

15 R^2 es un alquilo $\text{C}_9\text{-C}_{19}$ lineal o ramificado o un alquenilo $\text{C}_9\text{-C}_{19}$ lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles;

y un portador oftálmicamente aceptable.

20 2. Una formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, donde HOOC-R^1 - se selecciona del grupo que consiste en: caprilo ($\text{C}_{10:0}$), laurilo ($\text{C}_{12:0}$), miristilo ($\text{C}_{14:0}$), palmitilo ($\text{C}_{16:0}$), estearilo ($\text{C}_{18:0}$), oleoilo ($\text{C}_{18:1}$), linoleoilo ($\omega 6$) ($\text{C}_{18:2}$) y linoleoilo ($\omega 3$)

(C18:3).

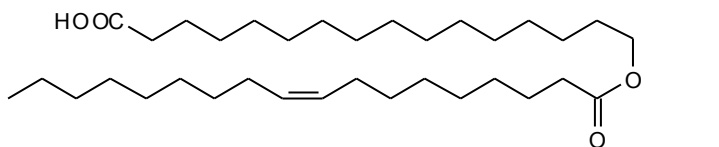
3. Una formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde R^2 es alquilo C_{17} lineal o
5 ramificado o alquenoilo C_{17} lineal o ramificado con 1 o 2 enlaces dobles.

4. Una formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde R^2 es alquenoilo C_{19} lineal o
10 ramificado con 4 enlaces dobles.

5. Una formulación oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

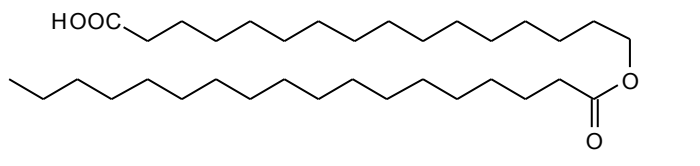
15

ácido (O-oleoil)-16-hidroxipalmitico (C16:0-C18:1):

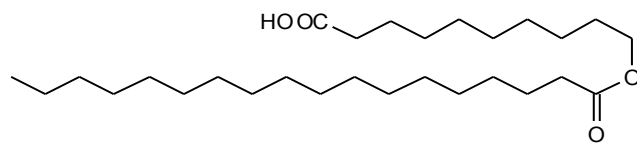


20

ácido (O-estearil)-16-hidroxipalmitico (C16:0-C18:0):

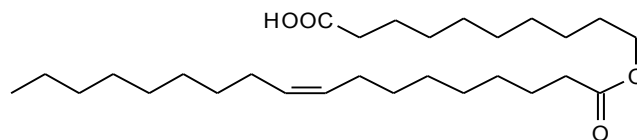


ácido (*O*-estearil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:0):



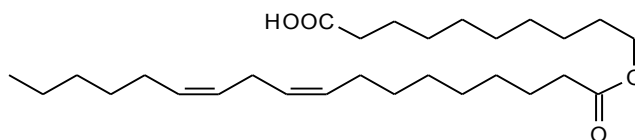
5

ácido (*O*-oleoil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:1):



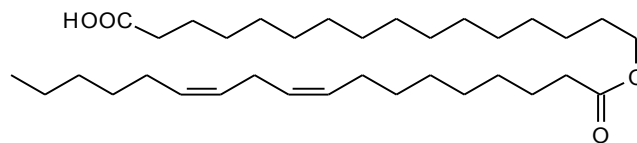
10

ácido (*O*-linoleoil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:2):



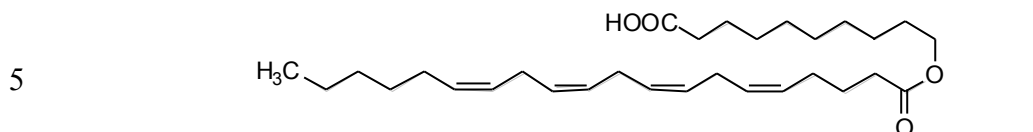
15

ácido (*O*-linoleoil)-16-hidroxipalmitico (C16:0-C18:2):



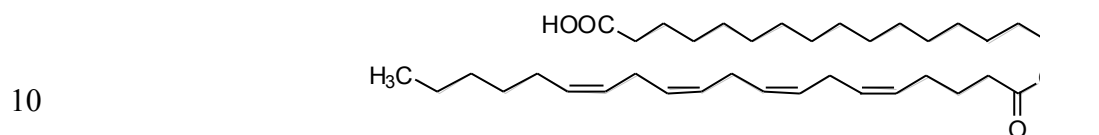
20

ácido (*O*-araquidonil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C20:4):



y

ácido (*O*-araquidonil)-16-hidroxipalmitico (C16:0-C20:4):



6. Una formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de la fórmula (I) es ácido (*O*-oleoil)-16-hidroxipalmitico.

15

7. Una formulación oftálmica de conformidad con la reivindicación 1, donde el portador oftalmológicamente aceptable es, o comprende, agua.

20

8. Una formulación oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la formulación oftálmica comprende además un excipiente oftalmológicamente aceptable.

9. Una formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 8, donde el excipiente oftalmológicamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en demulcentes, emolientes, agentes de hipertonidad conservantes, amortiguadores y agentes para ajustar el pH.

10. Una formulación oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la formulación oftálmica es una emulsión de aceite en agua.

10

11. Una formulación oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la formulación oftálmica comprende liposomas.

15 12. Una formulación oftálmica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se definió en la reivindicación 1, agua y un agente emulsionante.

13. Una formulación oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula (I) tal como se definió en la reivindicación 1, agua y uno o más excipientes oftalmológicamente aceptables que se seleccionan del grupo que consiste en polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, alcohol polivinílico, povidona, polisorbato 80,

20

hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa, carbómero 980, hialuronato de sodio y dextrano.

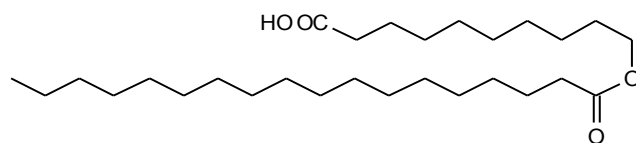
14. Una formulación oftálmica de acuerdo con cualquiera de
5 las reivindicaciones 1 a 13, que comprende adicionalmente un ingrediente farmacéutico activo para tratar una afección o enfermedad del ojo.

15 15. Un método para el tratamiento del ojo seco que comprende administrar de forma tópica al ojo de un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

15 16. El uso de un compuesto de la fórmula (I) tal como se definió en la reivindicación 1 en la elaboración de una formulación oftálmica para el tratamiento del ojo seco.

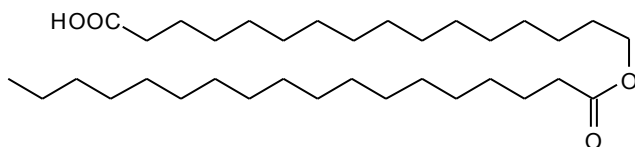
17. Un compuesto de la siguiente fórmula:

ácido (*O*-estearil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:0)



5 18. Un compuesto de la siguiente fórmula:

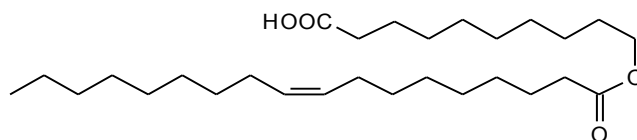
ácido (*O*-estearil)-16-hidroxipalmitico (C16:0-C18:0)



10

19. Un compuesto de la siguiente fórmula:

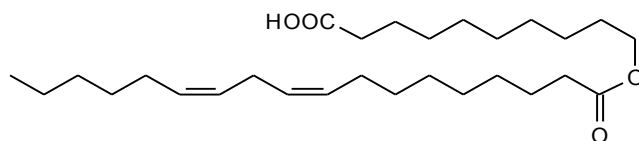
ácido (*O*-oleoil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:1)



15

20. Un compuesto de la siguiente fórmula:

ácido (*O*-linoleoil)-10-hidroxicaprínico (C10:0-C18:2)

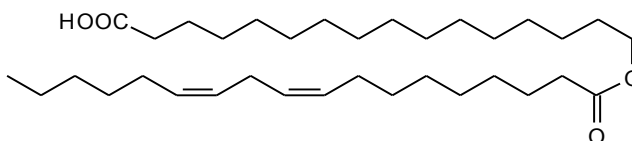


20

21. Un compuesto de la siguiente fórmula:

ácido (*O*-linoleoil)-16-hidroxipalmítico (C16:0-C18:2)

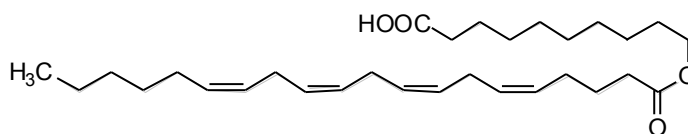
5



22. Un compuesto de la siguiente fórmula:

ácido (*O*-araquidonil)-10-hidroxicaprílico (C10:0-C20:4)

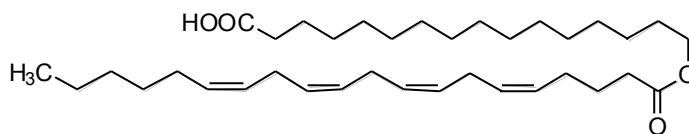
10



23. Un compuesto de la siguiente fórmula:

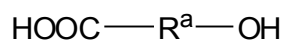
15

ácido (*O*-araquidonil)-16-hidroxipalmítico (C16:0-C20:4)



24. Un método para la preparación de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23 que comprende la siguiente etapa:

mezclar un compuesto de la fórmula



donde R^a es $-(\text{CH}_2)_9-$ o $-(\text{CH}_2)_{15}-$,

5

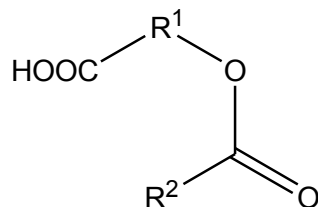
con un cloruro de ácido seleccionado de cloruro de
estearoilo, cloruro de oleoilo, cloruro de linoleoilo y
cloruro de araquinoilo,

10 en ausencia de un solvente.

RESUMEN

Se describe en la presente una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula (I):

5

**(I)**

10 donde

R¹ es un alquilo C₉-C₃₃ lineal o ramificado o un alquenilo C₉-C₃₃ lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles;

15 R² es un alquilo C₉-C₁₉ lineal o ramificado o un alquenilo C₉-C₁₉ lineal o ramificado con 1 a 4 enlaces dobles;

y un portador oftálmicamente aceptable.

FIGURA 1

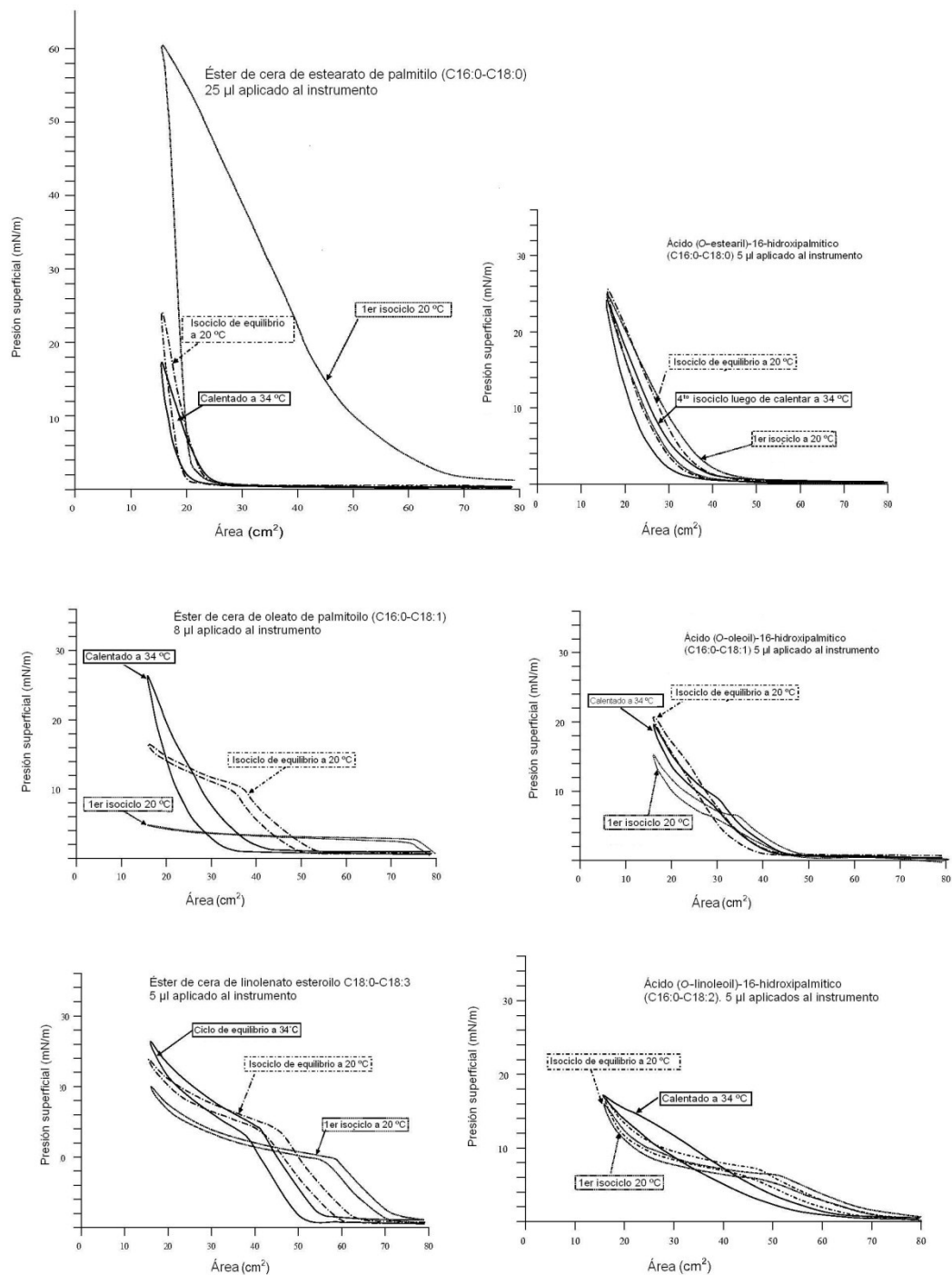


FIGURA 2

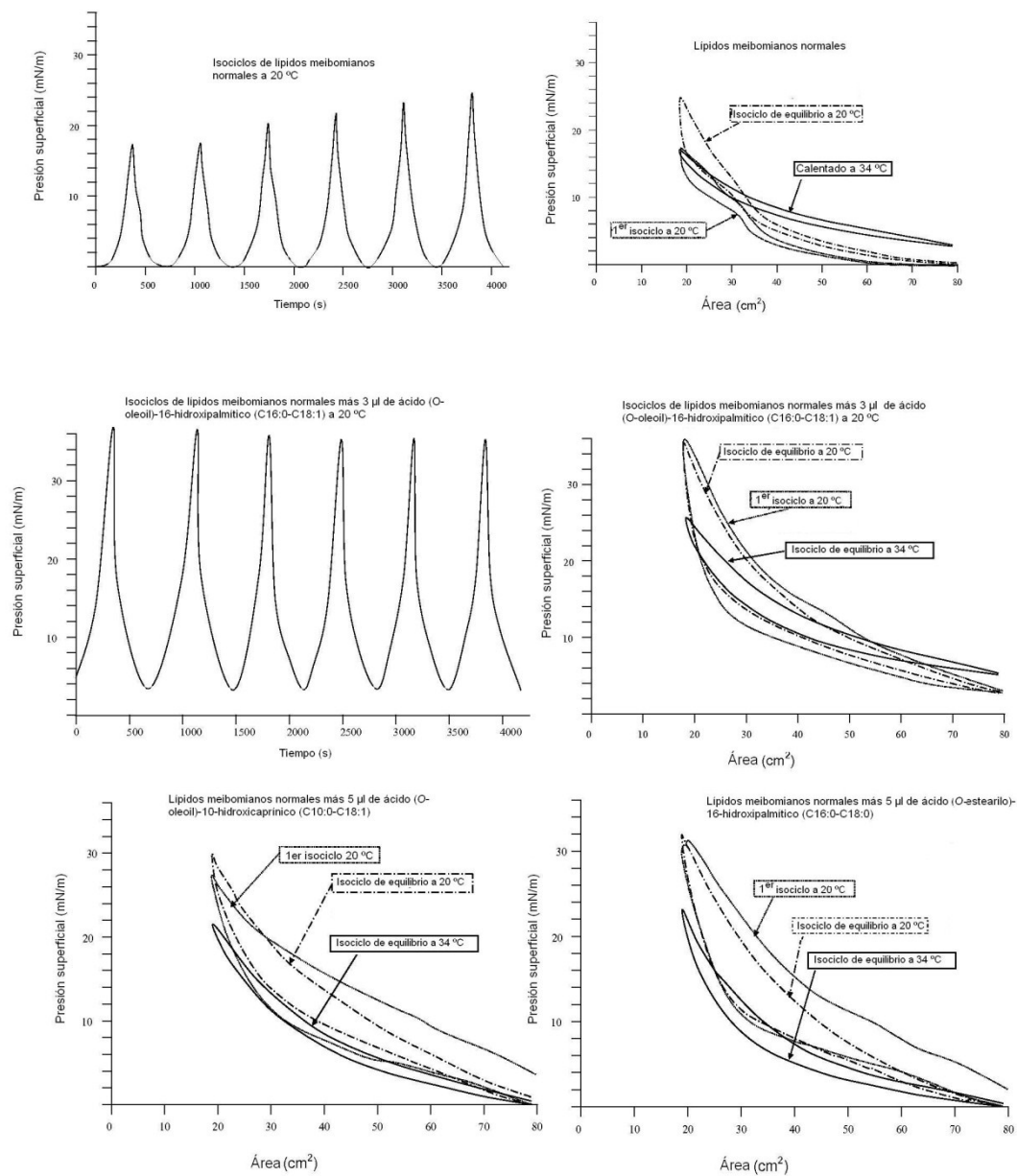


FIGURA 3

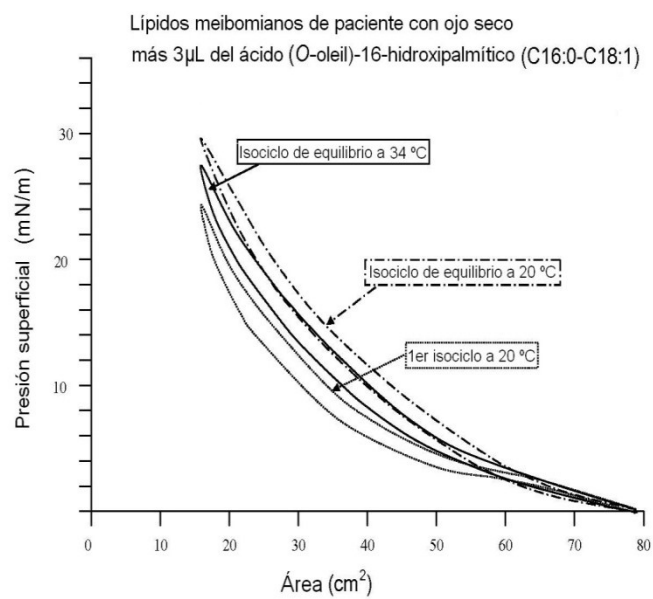
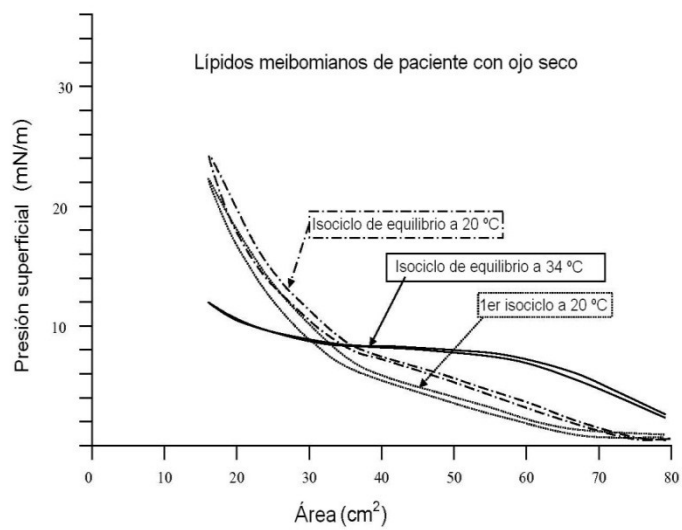


FIGURA 4

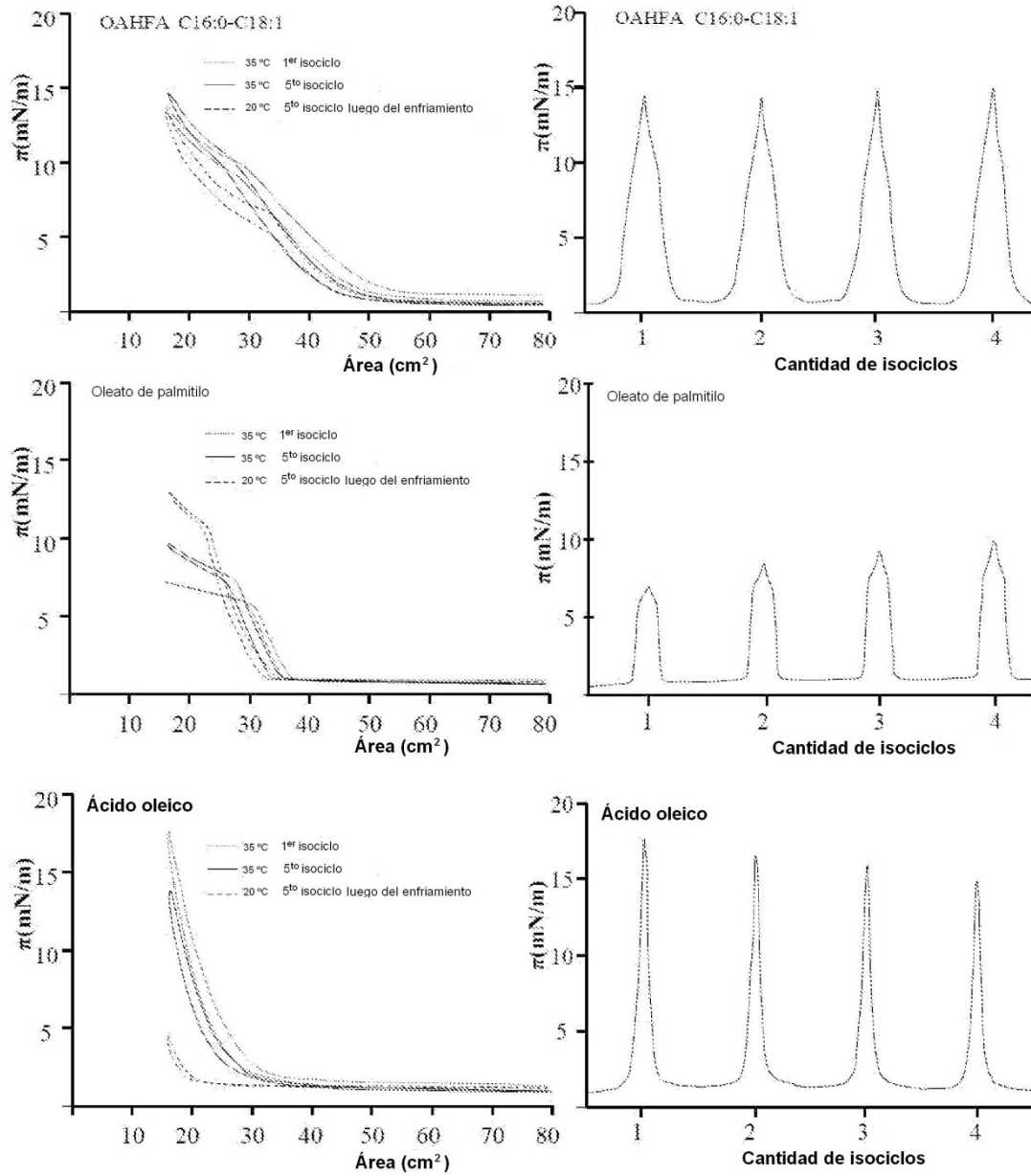


FIGURA 5

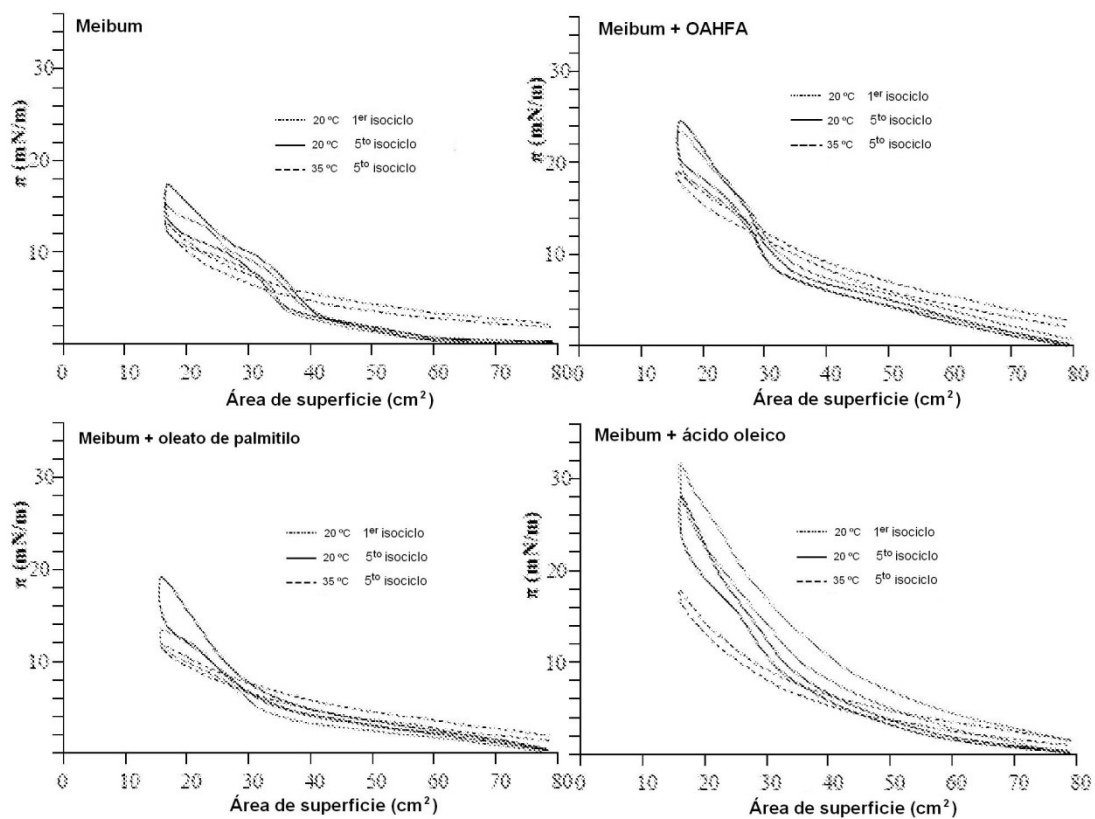


FIGURA 6

