

COMPOSICIONES OFTÁLMICAS ESTABILIZADAS DE OMEGA 3

Por: Anuradra V. Gore, Giyanani Jaya y Sukhon Likitlersuang

5

REFERENCIA CRUZADA

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º de serie 62/083,980, presentada el 25 de noviembre de 2014, cuya descripción se
10 incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

CAMPO

15 Se proporcionan en la presente composiciones oftálmicas estabilizadas que contienen aceites omega 3. Entre otras cosas, las composiciones son útiles como lágrimas artificiales y como composiciones oftálmicas para diagnosticar, tratar o prevenir el síndrome del ojo seco o la
20 queratoconjuntivitis en un ser humano u otro mamífero que necesite tal diagnóstico, tratamiento o prevención.

ANTECEDENTES

Los aceites de omega 3 son ampliamente conocidos en la bibliografía publicada por sus efectos beneficiosos en la salud ocular y se sabe que determinados ácidos grasos de omega 3 son componentes importantes en los ojos de los mamíferos. Véase, por ejemplo, *Insight*, octubre-diciembre; 33(4): 20-5 (2008). La mayoría de los productos de aceite omega 3 se formulan como cápsulas de gel duras o blandas rellenas con composiciones de aceite omega 3 que se destinan para administración oral y sistémica de los aceites omega 3. Actualmente no existen productos comerciales oftálmicos en el mercado de los Estados Unidos que contengan aceites omega 3 para administración por superficie ocular. Las emulsiones son normalmente la forma de dosificación preferida para la administración de componentes grasos a la superficie del ojo, en las cuales el aceite disperso en la fase acuosa como gotas normalmente se encuentra en el intervalo de submicrones mediante el uso de tensioactivos y emulsionantes.

Un gran obstáculo en el desarrollo de un producto oftálmico que contenga los aceites omega 3 es la estabilidad química de los componentes de omega 3 que son susceptibles a la degradación por oxidación e hidrólisis. Por ejemplo, las publicaciones de patentes estadounidenses n.º 2007/0265341, 2008/0153909 y 2010/0305045 señalan determinadas

composiciones que contienen aceites omega 3, pero no tratan este problema. U.S. 2007/0265341 indica el uso de la vitamina E como antioxidante, pero la vitamina E no es eficaz para preservar los aceites omega 3 tal como se describe en la presente. Por tanto, existe la necesidad de composiciones oftálmicas estables que contienen aceites omega 3.

COMPENDIO

Se proporcionan en la presente composiciones oftálmicas estabilizadas que contienen aceites omega 3 y uno o más antioxidantes. Específicamente, los antioxidantes se seleccionan de hidroxianisol butilado (BHA, por sus siglas en inglés) e hidroxitolueno butilado (BHT, por sus siglas en inglés), solos o combinados. Estas composiciones pueden utilizarse, entre otras cosas, como lágrimas artificiales y como composiciones oftálmicas para diagnosticar, tratar o prevenir la queratoconjuntivitis o síndrome del ojo seco en un ser humano u otro mamífero que necesite tal diagnóstico, tratamiento o prevención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIG. 1 muestra la estabilidad química mejorada de los

aceites omega 3 en emulsiones que contienen BHA y BHT, en comparación con emulsiones que contienen aceites omega 3 sin BHA/BHT.

- 5 **La FIG. 2** muestra la estabilidad de formulación de la emulsión de aceite de linaza en el transcurso del tiempo.

La FIG. 3 muestra los resultados de tolerancia *in vivo* de las emulsiones de aceite omega 3.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se proporcionan en la presente composiciones oftálmicas estabilizadas que contienen aceites omega 3 y uno o más
15 antioxidantes. Específicamente, los antioxidantes se seleccionan de hidroxianisol butilado (BHA, por sus siglas en inglés) e hidroxitolueno butilado (BHT, por sus siglas en inglés), solos o combinados.

20 El hidroxitolueno butilado (BHT) se conoce también como butilhidroxitolueno, *terc*-butilhidroxitolueno o 2,6-bis(1,1-dimetiletíl)-4-metilfenol. El hidroxianisol butilado (BHA) se conoce también como butilhidroxianisol o *terc*-butilhidroxianisol. BHA incluye comúnmente una mezcla de 2-

terc-butil-4-hidroxianisol y 3-*terc*-butil-4-hidroxianisol.

Los inventores hallaron sorprendentemente que BHA, BHT o combinaciones de estos exhiben un efecto estabilizante único en los aceites omega 3 en comparación con otros antioxidantes conocidos. Se evaluó una variedad de composiciones oftálmicas que contenían antioxidantes con la intención de prevenir la degradación de los componentes del aceite omega 3. Un problema común con los aceites omega 3 es su propensión a degradarse y volverse rancios con el transcurso del tiempo. Sorprendentemente, muchos antioxidantes de uso común para aceites tales como palmitato de ascorbilo, alfa tocoferol y acetato de vitamina E no mostraron efectos beneficiosos en la protección de los componentes de omega 3 de la degradación. Incluso más sorprendentemente, en algunos casos estos antioxidantes mejoraron las tasas de degradación de los aceites omega 3. Se halló que únicamente BHA y BHT tuvieron un efecto estabilizante en los aceites omega 3.

Con el uso de esta propiedad estabilizante de BHA y BHT, se desarrollaron varias composiciones de formulación nueva para emulsiones oftálmicas que contienen aceite omega 3. Se diseñaron prototipos de emulsiones con un rango de excipientes que incluye diferentes tensioactivos,

antioxidantes y aditivos acuosos. Se monitoreó la estabilidad física y química de estas formulaciones de prototipo durante 3, 6 y/o 12 meses en condiciones de almacenamiento aceleradas y/o a largo plazo. Se descubrió que las emulsiones que contenían BHA y/o BHT fueron química y físicamente estables durante 3, 6 y/o 12 meses en condiciones de almacenamiento aceleradas y/o a largo plazo. La adición de otros antioxidantes solubles en aceite, tales como acetato de vitamina E, palmitato de ascorbilo y alfa tocoferol condujo a la degradación del aceite omega 3 junto con un cambio en la apariencia física de las emulsiones. Los aditivos solubles en agua tales como EDTA, trehalosa y piruvato no tuvieron impacto en la estabilidad de las emulsiones. Se proporcionan detalles de estos estudios de estabilidad en los ejemplos en la presente.

Las composiciones proporcionadas en la presente pueden utilizarse, entre otras cosas, como lágrimas artificiales y/o como composiciones oftálmicas para el tratamiento del ojo seco o para diagnosticar, tratar o prevenir la queratoconjuntivitis o síndrome del ojo seco en hombres o en otros animales. Las composiciones oftálmicas que se proporcionan en la presente también pueden incluir uno o más agentes terapéuticos, además de uno o más aceites omega 3.

Además de los aceites omega 3 y los antioxidantes seleccionados de BHA, BHT y mezclas de estos, las composiciones oftálmicas proporcionadas en la presente pueden
5 contener otros ingredientes adecuados para uso oftálmico. Se hace referencia a estas composiciones como líquidos oftálmicamente aceptables. Un líquido oftálmicamente aceptable incluye un líquido formulado para ser tolerado por un paciente para uso oftálmico tópico. Un líquido
10 oftálmicamente aceptable puede ser una solución o una emulsión.

Para la aplicación oftálmica, es posible preparar soluciones u otras formas de composiciones/medicamentos, por ejemplo,
15 mediante el uso de una solución salina fisiológica como vehículo principal. Las soluciones o composiciones oftálmicas pueden mantenerse a un pH amplio con un sistema de amortiguador adecuado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizantes y tensioactivos
20 convencionales y farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, la composición oftálmica proporcionada en la presente incluye un amortiguador. Un amortiguador puede variar y puede incluir cualquier par

conjugado ácido-base débil adecuado para mantener un intervalo de pH deseable. Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de fosfato, amortiguadores de borato o una combinación de estos. Pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones tal como sea necesario. La cantidad de amortiguador usado puede variar. En algunas modalidades, el amortiguador puede tener una concentración en un intervalo de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 100 mM. El pH de una solución amortiguada puede aumentar con la adición de NaOH u otra base, o disminuir con la adición de HCl u otro ácido. En algunas modalidades, el pH de una composición puede ser de aproximadamente 6.4 a aproximadamente 7.8; de 6.8 a aproximadamente 7.5; de 6.8 a aproximadamente 7.4; de 6.8 a aproximadamente 7.3; de 6.8 a aproximadamente 7.2; de 6.9 a aproximadamente 7.1; o aproximadamente 6.8; aproximadamente 6.9; aproximadamente 7.0; aproximadamente 7.1; aproximadamente 7.2 o aproximadamente 7.3.

20

Una composición oftálmica proporcionada en la presente puede incluir uno o más tensioactivos. El tensioactivo puede variar y puede incluir cualquier compuesto que sea tensioactivo o que pueda formar micelas. Se puede usar un

tensioactivo para ayudar a disolver un excipiente o agente activo, dispersar un líquido o sólido en una composición, mejorar la humedad, modificar el tamaño de la gota, estabilizar una emulsión o una cantidad de otros fines. Los

5 tensioactivos útiles incluyen, de modo no taxativo, los tensioactivos de las siguientes clases: alcoholes; óxidos de amina; polímeros en bloque; alcohol carboxilado o alquifenol etoxilatos; ácidos carboxílicos/ácidos grasos; alcoholes etoxilados; alquifenoles etoxilados; arifenoles etoxilados;

10 ácidos grasos etoxilados; ésteres o aceites grasos etoxilados (animales y vegetales); ésteres grasos; etoxilatos de éster metílico de ácido graso; ésteres de glicerol; ésteres de glicol; derivados basados en lanolina; lecitina y derivados de lecitina; lignina y derivados de lignina; ésteres

15 metílicos; monoglicéridos y derivados; polietilenglicoles; tensioactivos poliméricos; ácidos grasos, alcoholes, o alquifenoles propoxilados y etoxilados; tensioactivos basados en proteínas; derivados de sarcosina; derivados de sorbitán; ésteres y derivados de sacarosa y glucosa. En

20 algunas modalidades, el tensioactivo puede incluir polietilenglicol (15)-hidroxiestearato (Número CAS 70142-34-6, disponible como Solutol HS 15® de BASF), copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno (n.º CAS 9003-11-6, disponible como Pluronic® F-68 de BASF), estearato de

polioxietileno 40 (estearato POE 40), polisorbato 80 o monooleato de polioxietileno sorbitán (80) (n.º CAS 9005-65-6), monoestearato de sorbitán (n.º CAS 1338-41-6, disponible como Span™ 60 de Croda International PLC),

5 polioxietilengliceroltriricinoleato 35 (n.º CAS 61791-12-6, disponible como Cremophor EL® de BASF). La cantidad de tensioactivo puede variar. En algunas modalidades, la cantidad de cualquier tensioactivo tal como los enumerados anteriormente puede ser de aproximadamente 0,001 a

10 aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 % o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 %.

Una composición oftálmica proporcionada en la presente puede

15 incluir uno o más agentes modificadores de la viscosidad, inclusive la clase de polímeros hidrogeles. Los ejemplos de agentes modificadores de la viscosidad incluyen, de modo no taxativo, carboximetil celulosa (CMC) y sales de esta, polímeros de celulosa tales como hidroxipropil metil celulosa

20 (HPMC), polímeros entrelazados de acrilato alquílico tales como un polímero entrelazado de acrilato/acrilato alquílico C10-30 (por ejemplo, Pemulen™), polivinilpirrolidona (PVP), ácido hialurónico (HA, por sus siglas en inglés) y sales de este, hidroxietil celulosa (HEC), etil hidroxietil celulosa,

hidroxipropil celulosa, metil celulosa, dextrano 70,
gelatina, glicerina, polietilenglicoles, polisorbato 80,
propilenglicol, povidona, carbómeros, alcoholes
polivinílicos, alginatos, carragenanos, goma guar, goma
5 karaya, goma de agarosa, goma de garrofín, goma tragacanto y
goma xantana.

En algunas modalidades, el polímero hidrogel se selecciona de
CMC y sus sales, HPMC, PVP, HEC, HA y sus sales, y mezclas de
10 estos. En algunas modalidades, el polímero hidrogel es CMC
de sodio.

En algunas modalidades, el agente de viscosidad puede ser una
combinación de un polímero hidrogel y un polímero entrelazado
15 de acrilato alquílico, tal como un polímero entrelazado de
acrilatos/acrilato alquílico C10-30. Pemulen™ TR-2
(Lubrizol Corporation, Wickliffe, OH) es un polímero
entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30 disponible
en el mercado. En algunas modalidades, la cantidad de
20 polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30
es de aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 1.5 %; o de
aproximadamente 0.8 % a aproximadamente 1.2 %; o de
aproximadamente 0.9 % a aproximadamente 1.1 %; o
aproximadamente 1.0 %.

Una composición oftálmica proporcionada en la presente puede incluir uno o más agentes de tonicidad. El agente de tonicidad puede variar y puede incluir cualquier compuesto o sustancia útil para ajustar la tonicidad de un líquido oftálmico. Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio y cloruro de calcio; polioles y azúcares tales como glicerina (glicerol), propilenglicol, eritritol, manitol, sorbitol y trehalosa; aminoácidos tales como carnitina (por ejemplo, levocarnitina o L-carnitina) y betaína; o cualquier otro regulador de tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado. La cantidad del agente de tonicidad puede variar en función de si se desea un líquido isotónico, hipertónico o hipotónico. En algunas modalidades, la cantidad de un agente de tonicidad tal como los enumerados anteriormente puede ser al menos aproximadamente 0.001 % hasta aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 % o aproximadamente 5 %. En algunas modalidades, la cantidad de cada agente de tonicidad es aproximadamente 0.125 %, aproximadamente 0.25 %, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 0.6 %, aproximadamente 0.75 %, aproximadamente 1.0 %, aproximadamente 1.25 %, aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 1.75 % o

aproximadamente 2.0 %

En algunas modalidades, los agentes de tonicidad se utilizan para proporcionar composiciones considerablemente isotónicas, o levemente hipotónicas, oftálmicamente aceptables. En algunas modalidades, la osmolaridad de la composición es de 150 a 450 mOsm/kg; de 250 a 330 mOsm/kg; de 270 a 310 mOsm/kg; o de aproximadamente 240 mOsm/kg.

Una composición oftálmica proporcionada en la presente puede incluir uno o más agentes quelantes. El agente quelante puede variar y puede incluir cualquier compuesto o sustancia que sea capaz de quelar un metal. Un agente quelante útil es edetato disódico (EDTA), aunque también se pueden usar otros agentes quelantes en lugar de este o combinados con este.

Si bien es normal que las soluciones oftálmicas contengan conservantes antimicrobianos, las composiciones proporcionadas en la presente no contienen tales conservantes. Los ejemplos de tales conservantes excluidos incluyen, de modo no taxativo, conservantes catiónicos tales como compuestos de amonio cuaternario, inclusive cloruro de benzalconio, polyquad, y similares; conservantes basados en guanidina, inclusive PHMB, clorhexidina, y similares;

clorobutanol; conservantes de mercurio tales como timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico; y conservantes oxidantes tal como complejos de oxígeno estabilizados (por ejemplo, Purite®).

5

Las composiciones proporcionadas en la presente pueden ser soluciones o emulsiones acuosas o alguna otra forma líquida aceptable. Para una emulsión, es posible utilizar uno o más aceites además de aceites omega 3 en la emulsión. Los aceites
10 adecuados incluyen, de modo no taxativo, aceite de anís, aceite de ricino, aceite de clavo de olor, aceite de canela de la China, aceite de canela, aceite de almendras, aceite de maíz, aceite de maní, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de maíz, aceite de linaza, aceite de colza, aceite de
15 soja, aceite de oliva, aceite de alcaravea, aceite de romero, aceite de maní, aceite de menta, aceite de girasol, aceite de eucaliptus, aceite de sésamo y similares. En determinadas modalidades, el aceite de adición es aceite de ricino.

20 Los aceites omega 3 específicos incluyen, de modo no taxativo, aceites botánicos tales como linaza (linaza o *linum usitatissimum*), chía (chía o *salvia hispanica*), kiwi (grosella china o *actinidia chinensis*), perilla (shiso o *perilla frutescens*), arándano rojo (arándano rojo o *vaccinium*

vitis-idaea), camelina (camelina o *camelina sativa*), verdolaga (portulaca o *portulaca oleracea*) y frambuesa negra (*rubus occidentalis*); y aceites de peces de agua fría tales como aceite de hígado de bacalao, aceite de salmón, aceite de anchoas y aceite de atún. En determinadas modalidades, el aceite omega 3 es aceite de linaza.

Tabla 1: Ácidos omega 3 de ejemplo presentes en aceites omega 3

10	Nombre común	Nombre lípido	Nombre químico
	Ácido hexadecatrienoico (HTA)	16:3 (<i>n</i> -3)	ácido <i>all-cis</i> -7,10,13-hexadecatrienoico
	ácido α -Linolénico (ALA)	18:3 (<i>n</i> -3)	ácido <i>all-cis</i> -9,12,15-octadecatrienoico
	ácido estearidónico (SDA)	18:4 (<i>n</i> -3)	ácido <i>all-cis</i> -6,9,12,15-octadecatetraenoico
	ácido eicosatrienoico (ETE)	20:3 (<i>n</i> -3)	ácido <i>all-cis</i> -11,14,17-eicosatrienoico
15	ácido eicosatetraenoico (ETA)	20:4 (<i>n</i> -3)	ácido <i>all-cis</i> -8,11,14,17-eicosatetraenoico
	ácido eicosapentaenoico (EPA)	20:5 (<i>n</i> -3)	ácido <i>all-cis</i> -5,8,11,14,17-eicosapentaenoico
	ácido heneicosapentaenoico (HPA)	21:5 (<i>n</i> -3)	ácido <i>all-cis</i> -6,9,12,15,18-heneicosapentaenoico
	ácido docosapentaenoico (DPA), ácido clupanodónico	22:5 (<i>n</i> -3)	ácido <i>all-cis</i> -7,10,13,16,19-docosapentaenoico
20	ácido docosahexaenoico (DHA)	22:6 (<i>n</i> -3)	ácido <i>all-cis</i> -4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico
	ácido tetracosapentaenoico	24:5 (<i>n</i> -3)	ácido <i>all-cis</i> -9,12,15,18,21-tetracosapentaenoico
	ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico)	24:6 (<i>n</i> -3)	ácido <i>all-cis</i> -6,9,12,15,18,21-tetracosahexaenoico

Cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente puede incluir, como un «aceite omega 3», uno de los ácidos de omega 3 de la Tabla 1 o mezclas de estos, ya sea de fuentes sintéticas o aislados de un aceite natural.

La Tabla 2 proporciona ejemplos de aceites de semillas vegetales que pueden utilizarse como fuente de componentes de omega 3. Uno o más de los aceites proporcionados en la Tabla 2 pueden utilizarse como fuente de aceite omega 3 para las formulaciones de emulsiones.

Tabla 2

15

20

Nombre común	Nombre alternativo	Nombre según Linnaean	% ALA
Kiwi	Grosella china	<i>Actinidia deliciosa</i>	63
Perilla	shiso	<i>Perilla frutescens</i>	61
Semilla de chía	Chía	<i>Salvia hispanica</i>	58
Lino	Linaza	<i>Linum usitatissimum</i>	53-59
Arándano rojo	Arándano rojo	<i>Vaccinium vitis-idaea</i>	49
Camelina	Camelina	<i>Camelina sativa</i>	36
Verdolaga	Portulaca	<i>Portulaca oleracea</i>	35
Frambuesa negra		<i>Rubus occidentalis</i>	33
Cáñamo		<i>Cannabis sativa</i>	19
Canola			9-11

En modalidades específicas, las composiciones oftálmicas proporcionadas en la presente comprenden uno o más aceites omega 3, aceite de ricino, BHT y/o BHA, uno o más hidrogeles, uno o más agentes de tonicidad, uno o más tensioactivos y un polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30 y no incluyen un conservante antimicrobiano.

En otras modalidades, las composiciones oftálmicas proporcionadas en la presente comprenden aceite de linaza, aceite de ricino, BHT y/o BHA, uno o más hidrogeles, uno o más agentes de tonicidad, uno o más tensioactivos y un polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30 y no incluyen un conservante antimicrobiano.

15

En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que comprende aceite de linaza, aceite de ricino, BHT, uno o más hidrogeles, uno o más agentes de tonicidad, uno o más tensioactivos y un polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30 y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

20

En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que comprende aceite de linaza, aceite

de ricino, BHA, uno o más hidrogeles, uno o más agentes de tonicidad, uno o más tensioactivos y un polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30 y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

5

En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que comprende aceite de linaza, aceite de ricino, BHT, BHA, uno o más hidrogeles, uno o más agentes de tonicidad, uno o más tensioactivos y un polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30 y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que comprende aceite de linaza, aceite de ricino, BHT y/o BHA; CMC o una sal de esta; uno o más agentes de tonicidad, uno o más tensioactivos y un polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30 y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

20 En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que comprende aceite de linaza, aceite de ricino, BHT y/o BHA; CMC o una sal de esta; uno o más agentes de tonicidad que se seleccionan de carnitina, glicerina, eritritol y trehalosa; uno o más tensioactivos y

un polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30 y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

- 5 En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que comprende aceite de linaza, aceite de ricino, BHT y/o BHA; CMC o una sal de esta; uno o más agentes de tonicidad que se seleccionan de carnitina, glicerina, eritritol y trehalosa; uno o más tensioactivos,
- 10 que se seleccionan de polisorbato 80 y estearato POE 40 y un polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30 y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.
- 15 En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que comprende aceite de linaza, aceite de ricino, BHT y/o BHA; CMC de sodio; uno o más agentes de tonicidad que se seleccionan de carnitina, glicerina, eritritol y trehalosa; uno o más tensioactivos, que se
- 20 seleccionan de polisorbato 80 y estearato POE 40 y un polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30 y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

- En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que comprende aceite de linaza, aceite de ricino, BHT y/o BHA; CMC de sodio; uno o más agentes de tonicidad que se seleccionan de carnitina, glicerina, eritritol y trehalosa; polisorbato 80; estearato POE 40 y un polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30 y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.
- 10 En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que comprende aceite de linaza, aceite de ricino, BHT y/o BHA; CMC de sodio; carnitina; glicerina; eritritol; trehalosa; un amortiguador; polisorbato 80; estearato POE 40 y un polímero entrelazado de
- 15 acrilatos/acrilato alquílico C10-30 y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que comprende aceite de linaza, aceite de ricino, BHT y/o BHA; CMC de sodio; carnitina; glicerina; eritritol; trehalosa; ácido bórico; polisorbato 80; estearato POE 40 y un polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30 y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que comprende aceite de linaza, aceite de ricino, BHT; CMC de sodio; carnitina; glicerina; eritritol; trehalosa; ácido bórico; polisorbato 80; estearato POE 40; un polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30 y agua; y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

10 En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que comprende aceite de linaza, aceite de ricino, BHT; BHA; CMC de sodio; carnitina; glicerina; eritritol; trehalosa; ácido bórico; polisorbato 80; estearato POE 40; un polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30 y agua; y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

Cuando se utiliza el término «aproximadamente» en la presente, se entiende que abarca un intervalo razonable de variación en torno al valor proporcionado. Los expertos en la técnica comprenden que una variación razonable depende de la técnica y las circunstancias específicas del valor definido. En algunas modalidades, «aproximadamente» incluye una variación de +/- 30 % del valor proporcionado. En

algunas modalidades, «aproximadamente» incluye una variación de +/- 25% del valor proporcionado. En algunas modalidades, «aproximadamente» incluye una variación de +/- 10% del valor proporcionado. En algunas modalidades, «aproximadamente»
5 incluye una variación de +/- 5% del valor proporcionado. En algunas modalidades, «aproximadamente» incluye una variación de +/- 1% del valor proporcionado.

En una modalidad, se proporciona en la presente una
10 composición oftálmica que comprende de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de aceite de linaza; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de aceite de ricino; de aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 0.05 % p/p de BHT; de aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 0.05
15 % p/p de BHA; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de CMC de sodio; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de carnitina; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % p/p de glicerina; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de
20 eritritol; de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3 % p/p de trehalosa; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % p/p de ácido bórico; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % p/p de polisorbato 80; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % p/p de estearato POE 40; de

aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30; y agua; y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

5

En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que comprende de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de aceite de linaza; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de aceite de
10 ricino; de aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 0.05 % p/p de BHT; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de CMC de sodio; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de carnitina; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % p/p de glicerina; de
15 aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de eritritol; de aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 3 % p/p de trehalosa; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % p/p de ácido bórico; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % p/p de polisorbato 80; de aproximadamente
20 0.1 % a aproximadamente 2 % p/p de estearato POE 40; de aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 1 % p/p de polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30; y agua; y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que comprende de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0,5 % p/p de aceite de linaza; de

5 aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0,5 % p/p de aceite de ricino; de aproximadamente 0.005 % a aproximadamente 0.02 % p/p de BHT; de aproximadamente 0.005 % a aproximadamente 0.02 % p/p de BHA; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de CMC de sodio; de aproximadamente

10 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de carnitina; de aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 2 % p/p de glicerina; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de eritritol; de aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 % p/p de trehalosa; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 %

15 p/p de ácido bórico; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de polisorbato 80; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de estearato POE 40; de aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 0,25 % p/p de polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30;

20 y agua; y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que comprende de aproximadamente 0.1 %

a aproximadamente 0,5 % p/p de aceite de linaza; de
aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de aceite
de ricino; de aproximadamente 0.005 % a aproximadamente 0.02
% p/p de BHT; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 %
5 p/p de CMC de sodio; de aproximadamente 0.1 % a
aproximadamente 0.5 % p/p de carnitina; de aproximadamente
0.5 % a aproximadamente 2 % p/p de glicerina; de
aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de
eritritol; de aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 % p/p
10 de trehalosa; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 %
p/p de ácido bórico; de aproximadamente 0.25 % a
aproximadamente 1 % p/p de polisorbato 80; de aproximadamente
0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de estearato POE 40; de
aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 0,25 % p/p de
15 polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30;
y agua; y donde la composición no incluye un conservante
antimicrobiano.

En una modalidad, se proporciona en la presente una
20 composición oftálmica que comprende de aproximadamente 0.1 %
a aproximadamente 0,25 % p/p de aceite de linaza; de
aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0,25 % p/p de aceite
de ricino; de aproximadamente 0.005 % a aproximadamente 0.02
% p/p de BHT; de aproximadamente 0.005 % a aproximadamente

0.02 % p/p de BHA; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de CMC de sodio; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de carnitina; de aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 2 % p/p de glicerina; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de eritritol; de aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 % p/p de trehalosa; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de ácido bórico; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de polisorbato 80; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de estearato POE 40; de aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 0,25 % p/p de polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30; y agua; y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

15

En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que comprende de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0,25 % p/p de aceite de linaza; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0,25 % p/p de aceite de ricino; aproximadamente 0.02 % p/p de BHT; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de CMC de sodio; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de carnitina; de aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 2 % p/p de glicerina; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente

20

0.5 % p/p de eritritol; de aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 % p/p de trehalosa; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de ácido bórico; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de polisorbato 80; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de estearato POE 40; de aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 0,25 % p/p de polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30; y agua; y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

10

En una modalidad, se proporciona en la presente una composición oftálmica que consiste básicamente en aproximadamente 0.125 % p/p de aceite de linaza; aproximadamente 0.125 % p/p de aceite de ricino; de aproximadamente 0.005 % a aproximadamente 0.02 % p/p de BHT; de aproximadamente 0.005 % a aproximadamente 0.02 % p/p de BHA; aproximadamente 0.5 % p/p de CMC de sodio; aproximadamente 0.25 % p/p de carnitina; aproximadamente 1 % p/p de glicerina; aproximadamente 0.25 % p/p de eritritol; aproximadamente 1.5 % p/p de trehalosa; aproximadamente 0.6 % p/p de ácido bórico; aproximadamente 0.5 % p/p de polisorbato 80; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 0.5 % p/p de estearato POE 40; aproximadamente 0.1 % p/p de polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30; y agua; y

donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

En una modalidad, se proporciona en la presente una

5 composición oftálmica que consiste básicamente en aproximadamente 0.125 % p/p de aceite de linaza; aproximadamente 0.125 % p/p de aceite de ricino; aproximadamente 0.02 % p/p de BHT; aproximadamente 0.5 % p/p de CMC de sodio; aproximadamente 0.25 % p/p de carnitina;

10 aproximadamente 1 % p/p de glicerina; aproximadamente 0.25 % p/p de eritritol; aproximadamente 1.5 % p/p de trehalosa; aproximadamente 0.6 % p/p de ácido bórico; aproximadamente 0.5 % p/p de polisorbato 80; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 0.5 % p/p de estearato POE 40;

15 aproximadamente 0.1 % p/p de polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30; y agua; y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

En otras modalidades, la composición oftálmica comprende,

20 consiste básicamente o consiste en emulsiones de ejemplo específicas que se proporcionan en las Tablas 3-10 más adelante. En cada caso, el porcentaje en peso puede ser aproximado, lo que significa que cada ingrediente se encuentra presente en aproximadamente el porcentaje en peso

especificado (es decir, el porcentaje en peso puede variar en cantidades tal como se definen con el término «aproximadamente» en la presente). En otras modalidades, el porcentaje en peso proporcionado es exactamente el
5 proporcionado.

Las composiciones específicas que contienen aceite de linaza (también conocido como aceite de lino) como fuente de ácidos grasos omega 3 se enumeran en la Tabla 3. Se descubrió que
10 estas composiciones presentan una excelente estabilidad química y física. Se proporcionan otras composiciones con buena estabilidad química/física en los ejemplos a continuación.

Tabla 3:

5	Identificación de formulación	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
	Componentes	% p/p	% p/p	% p/p
5	Glicerina	1	1	1
	CMC de sodio	0.5	0.5	0.5
	Polisorbato 80	0.5	0.5	0.5
	Aceite de linaza	0.125	0.25	0.125
	Aceite de ricino	0.125	0.25	0.125
	Estearato POE 40	0.25	0.5	0.25
	BHA	-----	0.02	0.005
10	BHT	0.02	0.02	0,005
	Pemulen	0.1	0.1	0.1
	L-Carnitina	0.25	0.25	0.25
	Eritritol	0.25	0.25	0.25
	Trehalosa	1.5	1.5	1.5
	Ácido bórico	0.6	0.6	0.6
	Agua	Cantidad suficiente para 100	Cantidad suficiente para 100	Cantidad suficiente para 100

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos no taxativos se efectúan con fines
 20 ilustrativos. Cada ejemplo representa al menos una modalidad
 proporcionada en la presente.

Ejemplo 1: La adición de BHA y BHT en la fase de aceite de
 una emulsión designada como «Formulación 5» mejora la

estabilidad química de los aceites omega 3 en dichas emulsiones en comparación con la «Formulación 4» que no contiene BHA ni BHT. Véase la **FIG. 1**. La degradación del aceite omega 3 se observa dentro de dos meses en las emulsiones que no contienen BHA y BHT (OmE-B) almacenadas tanto a temperatura ambiente como a 40 °C, mientras que aquellas que contienen BHA y BHT (OmE-C) son estables a las 3 temperaturas durante este período. La composición de la Formulación 4 y la Formulación 5 se proporciona en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Ingrediente	(% p/p)	
	Form. 4	Form. 5
Aceite de linaza	1.000	1.000
Aceite de ricino		
Polisorbato 80		
Solutol	1.000	1.000
BHA		0.100
BHT		0.100
Alfa tocoferol		
Acetato vitamina E	0.500	
Captisol (SB-CD)	1.000	
Glicerina	1.000	1.000
Pemulen	0.100	0.100
Ácido bórico	0.600	0.600
Agua	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente
Ajuste del pH	6.4-7.2	6.4-7.2

Ejemplo 2: La adición de BHA y BHT en la fase de aceite mejoró la estabilidad física de los aceites omega 3 en la emulsión. La Formulación 6 que contenía únicamente BHA/BHT en fase de aceite mantuvo su apariencia blancuzca opaca en
5 todas las condiciones de almacenamiento (5 °C, 25 °C y 40 °C) durante 3 meses, mientras que se observó descoloración en las emulsiones que contenían α -tocoferol y palmitato de ascorbilo durante la misma duración (Formulaciones 7 y 8). Se
10 descubrió que la descoloración se debía a la degradación química de los ácidos grasos omega 3. Los datos que se muestran son para muestras almacenadas a 40 °C durante 3 meses.

Tabla 5

	% p/p		
	Formulación 6	Formulación 7	Formulación 8
5	Aceite de linaza	0.5	1
	Aceite de ricino	0.5	0.5
	Solutol	0.5	1
	Estearato POE 40	0.5	0.5
	Alfa tocoferol		0.05
10	Palmitato de ascorbilo		0.1
	BHA	0.02	0.02
	BHT	0.02	0.02
	EDTA	0.05	
	Piruvato	0.1	
15	Trehalosa	3	
	Glicerina	0.5	1
	Pemulen	0.1	0.1
	Ácido bórico	0.6	0.6
	Agua	cantidad suficiente	cantidad suficiente
	Ajustar pH a (PH objetivo =7)	6.4-7.2	6.4-7.2

Ejemplo 3: La inclusión de excipientes sobre los que se informa en la bibliografía que son antioxidantes solubles en aceite, tales como alfa-tocoferol y acetato de vitamina E, sorprendentemente empeoró la estabilidad química de los aceites omega 3 en la emulsión. Véase la **FIG. 2**. No se observó impacto significativo de aditivos solubles en agua, tales como piruvato o EDTA, en la estabilidad de los aceites omega 3. La composición de cada una de las emulsiones

analizadas se proporciona en la Tabla 10 al final de estos ejemplos.

Ejemplo 4: Se optimizaron composiciones de formulación para seleccionar ingredientes para proporcionar estabilidad máxima para las composiciones en emulsión de omega 3. Se muestran las composiciones de dos formulaciones principales de ejemplo (Formulación 1 y Formulación 3) en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6

Prueba	Aceite de linaza (% aceite linolénico)						
Momento	0	1 mes		2 meses		3 meses	
Condición	25 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C
Formulación 1	100.2	110.6	109.9	101.41	89.00	99.06	89.86
Formulación 3	98.0	106.3	108.9	90.17	89.33	102.82	98.42

La Tabla 6 muestra la estabilidad química y física de las formulaciones de ejemplo. El análisis de aceite de linaza se realizó con LCMS mediante cuantificación de triglicéridos de ácido linolénico (componente omega 3). No se observó degradación significativa de triglicéridos de ácido linolénico y todos los resultados se encontraron dentro del error analítico para el método ($\pm 10\%$). Cada una de las Formulaciones 1 y 3 se mantuvo blanca/translúcida en color

sin descoloración, batido ni separación de aceite luego de almacenamiento durante 5 meses a 25 °C y 40 °C. Véase la Tabla 6.

5 **Ejemplo 5:** Se realizó un análisis del tamaño de glóbulo en cada una de la Formulación 1 y la Formulación 3 para evaluar adicionalmente la estabilidad del componente omega 3. Véase la Tabla 7 a continuación. No se observaron cambios en el tamaño de glóbulo de las emulsiones durante el transcurso de
10 tres meses del control de estabilidad. Estos resultados confirman además la estabilidad de las Formulaciones 1 y 3 en emulsiones y otras emulsiones de omega 3 similares que contienen BHT y/o BHA.

15 **Tabla 7**

20

		Tamaño de glóbulo (µm)						
Momento		0	1 mes		2 meses		3 meses	
Condición		25 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C
Form. 1	D10	0.2039	N/A	0.3096	0.2184	0.2174	0.4025	0.1978
	D50	0.2744	N/A	0.4344	0.2931	0.2921	0.5579	0.2710
	D90	0.3634	N/A	0.5920	0.3851	0.3843	0.7613	0.3656
Form. 3	D10	0.2138	0.2293	0.2362	0.2144	0.2455	0.4066	0.2282
	D50	0.2877	0.3076	0.3197	0.2890	0.3305	0.5593	0.3056
	D90	0.3796	0.4084	0.4240	0.3818	0.4367	0.7537	0.4052

Se evaluó la tolerancia de las emulsiones de ensayo en un
10 modelo de conejo. Se descubrió que las Formulaciones 1 y 3
se toleraron bien. Véase la **FIG. 3**. Si bien cada una fue
bien tolerada, la Formulación 1 mostró el menor puntaje de
malestar *in vivo*, lo que demuestra que la emulsión fue
especialmente bien tolerada.

Prueba	pH						
Momento	0	1 mes		2 meses		3 meses	
Condición	25 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40°C	25 °C	40 °C
Form. 1	7.23	7.25	7.24	7.11	7.14	7.23	7.22
Form. 3	7.17	7.13	7.12	7.03	7.04	7.12	7.12
Prueba	Osmolalidad (mOsm/kg)						

Momento	0	1 mes		2 meses		3 meses	
Condición	25 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C
Form. 1	305	306	308	319	323	294	298
Form. 3	306	306	307	318	324	298	300

5

Tabla 9

10

15

20

Formulación #	8	9	10	11	12	13	14	15
Ingredientes (% p/p)								
Glicerina	1	1	1	1	1	1	1	1
CMC de sodio	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Aceite de linaza	0.125	0.125	0.25	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125
Aceite de ricino	0.125	0.125	0.25	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125
Solutol	---	---	---	0.25	---	---	---	---
Estearato POE 40	---	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	---
Polisorbato 80	0.5	0.5	0.5	---	0.5	0.5	0.25	0.5
BHA	0.02	0.02	0.02	0.02	---	0.005	0.02	0.02
BHT	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.005	0.02	0.02
Pemulen	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
L-Carnitina	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Eritritol	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5
Trehalosa	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	---	---
Ácido bórico	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Agua	cantidad suficiente	cantidad suficiente	cantidad suficiente	cantidad suficiente	cantidad suficiente	cantidad suficiente	cantidad suficiente	cantidad suficiente

25

Tabla 10a

Formulación #	16	17	18	19	20	21	22
Ingredientes (% p/p)							
Factor de estudio	↓ BHA/BHT en OmE-C	↓ BHA/BHT + EDTA en OmE-C	↓ BHA/BHT + Piruvato en OmE-C	↓ BHA/BHT + Trehalosa en OmE-C	↓ BHA/BH T+ Ascorbilo en OmE-C	Solutol + POE en OmE-C	Alfa Tocoferol en OmE-C
Aceite de linaza	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Aceite de ricino							
Solutol	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	1.0
Estearato POE 40						0.5	
Alfa tocoferol							0.05
Palmitato de ascorbilo					0.1		
BHA	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
BHT	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
EDTA		0.05					
Piruvato			0.1				
Trehalosa				3.0			
Glicerina	1.0	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0	1.0
Pemulen	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Acido bórico	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Agua	cantidad suficiente	cantidad suficiente	cantidad suficiente	cantidad suficiente	cantidad suficiente	cantidad suficiente	cantidad suficiente
Ajustar pH a	6.4-7.2	6.4-7.2	6.4-7.2	6.4-7.2	6.4-7.2	6.4-7.2	6.4-7.2

10

Tabla 10b[illegible]

15

20

Métodos de tratamiento

Se proporcionan en la presente métodos de diagnóstico, tratamiento o prevención de queratoconjuntivitis o síndrome
5 del ojo seco. Es posible llevar a cabo los métodos de diagnóstico, tratamiento o prevención descritos en la presente mediante aplicación tópica de una composición proporcionada en la presente directamente al ojo o al tejido que rodea al ojo.

10

Las anomalías de la película lacrimal incluyen una deficiencia total o parcial en la producción de lágrimas acuosas que se conoce como *queratoconjuntivitis seca*, o KCS, por sus siglas en inglés. La *queratoconjuntivitis*
15 *seca* normalmente es provocada por una producción inadecuada de lágrimas. La capa acuosa de lágrimas se ve afectada, lo que resulta en una deficiencia de lágrimas acuosas o hiposecreción lagrimal. La glándula lacrimal no produce lágrimas suficientes para mantener a toda la conjuntiva y la
20 córnea cubiertas por una capa completa. Esto suele ocurrir en personas que por lo demás son saludables. La edad avanzada se asocia con un descenso en la producción de lágrimas. Este es el tipo más común encontrado en mujeres posmenopáusicas. Entre las causas se incluyen alacrimia idiopática congénita,

xeroftalmia, ablación de la glándula lacrimal y denervación sensorial. En casos excepcionales, puede ser síntoma de enfermedades vasculares del colágeno, inclusive artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener y lupus eritematoso
5 sistémico.

En casos relativamente leves, el síntoma principal de la *queratoconjuntivitis seca* es la sensación de un cuerpo extraño o una picazón leve. Esto puede avanzar hasta
10 volverse una sensación de ardor o irritación intensa y constante que puede ser debilitante para un paciente. Las formas más graves pueden avanzar hasta el desarrollo de queratitis filamentosa, una afección dolorosa caracterizada por la aparición de numerosos hebras o filamentos unidos a la
15 superficie corneal. Las pruebas indican que estos filamentos representan rupturas en la continuidad de las células epiteliales de la córnea normales. El cizallamiento creado por el movimiento de los párpados empuja estos filamentos, lo que provoca dolor. El tratamiento de esta etapa de la
20 *queratoconjuntivitis seca* es muy difícil.

Una complicación frecuente de la *queratoconjuntivitis seca* es la infección secundaria. Parecen darse varios colapsos en los mecanismos de defensa normales del ojo, presuntamente

atribuibles a un descenso en la concentración de lisozuma antibacterial en las lágrimas acuosas de un paciente que padece de *queratoconjuntivitis seca*.

- 5 Si bien la *queratoconjuntivitis seca* puede desarrollarse en ausencia de cualquier otra anomalía visible del sistema, existe una asociación frecuente de la *queratoconjuntivitis seca* con enfermedades sistémicas. La *queratoconjuntivitis seca* puede ocurrir como parte de una dificultad sistémica
- 10 mayor conocida como síndrome de Sjogren. Esto consiste comúnmente en ojos secos, boca seca y artritis. El síndrome de Sjogren y las enfermedades autoinmunes asociadas con el síndrome de Sjogren son también afecciones asociadas con la deficiencia de lágrimas acuosas. Algunos fármacos, tales
- 15 como la isotretionina, sedantes, diuréticos, antidepresivos tricíclicos, antihipertensores, anticonceptivos orales, antihistamínicos, descongestionantes nasales, betabloqueadores, fenotiazinas, atropina y opiáceos para el dolor tales como morfina pueden provocar o empeorar esta
- 20 afección. La infiltración de las glándulas lacrimales por sarcoidosis o tumores, o fibrosis postradiación de las glándulas lacrimales, también puede provocar esta afección. Desde el punto de vista histológico, en la *queratoconjuntivitis seca* (como parte del síndrome de Sjogren

o por separado), los cambios iniciales que se ven en las glándulas lacrimales son aquellos de infiltrados de células plasmáticas y linfocíticos focales que se asocian con la degeneración del tejido glandular. Estos cambios se asemejan
5 a aquellos observados en enfermedades autoinmunes en otros tejidos, lo que da lugar a la especulación de que la *queratoconjuntivitis seca* tiene una base autoinmune.

La *queratoconjuntivitis seca* también puede ser provocada por
10 una composición anómala de las lágrimas lo que tiene como resultado la rápida evaporación o destrucción prematura de las lágrimas. Cuando es causada por rápida evaporación, se denomina ojo seco evaporativo. En esta afección, a pesar de que la glándula lacrimal produce una cantidad suficiente de
15 lágrimas, la velocidad de evaporación de la lágrima es muy alta. Hay una pérdida de agua de las lágrimas que resulta en que las lágrimas sean muy «saladas» o hipertónicas. Como resultado, no se puede mantener cubierta toda la conjuntiva y la córnea con una capa de lágrimas completa durante ciertas
20 actividades o en ciertos entornos.

En general, los síntomas del ojo seco pueden ser provocados por el envejecimiento ya que la producción de lágrimas tiende a disminuir con la edad. El ojo seco también puede ser

provocado por lesiones en los ojos, quemaduras, diabetes o por adenovirus. El ojo seco también puede ser provocado por el uso de lentes de contacto o por procedimientos quirúrgicos oculares.

5

Por lo tanto, en algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento de la *queratoconjuntivitis seca* o el síndrome del ojo seco en un ser humano u otro mamífero, con o sin agentes terapéuticos,

10 provocado por cualquiera de uno o más de los factores antemencionados u otros factores, con el uso de composiciones oftálmicas descritas en la presente. En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento de la *queratoconjuntivitis seca* o el síndrome del ojo seco en un

15 ser humano u otro mamífero, con o sin agentes terapéuticos, provocado por cualquiera de uno o más de los factores antemencionados u otros factores, mediante aplicación tópica de las composiciones oftálmicas descritas en la presente.

20 Tal como se proporciona en la presente, el término «tratamiento», tal como se utiliza en la presente, hace referencia a un enfoque (por ejemplo, un procedimiento o una pauta) para obtener resultados deseados o beneficiosos, inclusive resultados clínicos. «Tratar» una enfermedad ,

trastorno o afección significa que el alcance, las manifestaciones clínicas no deseables o ambos de una enfermedad, trastorno o afección disminuyen y/o el curso temporal de la evolución se ralentiza (es decir, se prolonga en el tiempo), en comparación con no tratar la enfermedad, trastorno o afección. A los efectos de los métodos descritos en la presente, los resultados clínicos deseados o beneficiosos incluyen, de modo no taxativo, el alivio o la mejora de uno o más síntomas (por ejemplo, síntomas del síndrome del ojo seco), la disminución del alcance del trastorno, la estabilización del estado (es decir, que no empeore) del trastorno, el retraso o ralentización del avance del trastorno, la mejora o paliación del trastorno y la remisión (sea total o parcial), ya sea detectable o no detectable.

Tal como se proporciona en la presente, las expresiones «cantidad eficaz», «cantidad terapéuticamente eficaz» y similares en el contexto de composiciones y métodos descritos en la presente hacen referencia en sentido corriente a una cantidad que es suficiente para lograr un resultado deseado. Por consiguiente, una cantidad terapéuticamente eficaz empleada en un tratamiento es una cantidad suficiente para reducir el alcance, la manifestación clínica no deseable, o

ambos, de una enfermedad, trastorno o afección.

LASIK (por sus siglas en inglés, queratomileusis in situ asistida con láser) y otros procedimientos de corrección de la vista pueden provocar ojos secos luego de que penetran la superficie del ojo y reducen la sensibilidad del nervio cornual. En algunos casos, el ojo no detecta la necesidad de lubricación y el resultado es la producción inadecuada de lágrimas. Por lo tanto, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento del ojo seco conducente a cirugía ocular o inducido por esta. La cirugía ocular incluye, de modo no taxativo, LASIK, procedimientos de extracción de lentículo por incisión pequeña (SMILE, por sus siglas en inglés) y procedimientos para cataratas. Véase *Ocul. Surf.*, 8: 135-145 (2010); *Ophthalmology*, 107: 2131-2135 (2000).

En una modalidad, el método de tratamiento mejora los síntomas de la disfunción lacrimal posLASIK. En otra modalidad, el método de tratamiento mejora los síntomas de la disfunción lacrimal poscirugía de cataratas. En otra modalidad, el método de tratamiento mejora los síntomas de disfunción lacrimal poscirugía SMILE.

Los términos «un», «una», «el/la» y referencias similares

utilizadas en la presente (especialmente en el contexto de las reivindicaciones a continuación) deben interpretarse de modo que cubran tanto los singulares como los plurales, a menos que se indique lo contrario en la presente o el

5 contexto claramente lo contradiga. Todos los métodos descritos en la presente pueden ser llevados a cabo en cualquier orden adecuado, salvo que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cualquiera de los ejemplos o las

10 expresiones de ejemplo (por ejemplo, «tal como») en la presente pretende meramente aclarar mejor la invención y no presenta una limitación al alcance de cualquier reivindicación. No se debe interpretar ninguna expresión de la memoria descriptiva como una indicación de algún elemento

15 no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

Las agrupaciones de elementos o modalidades alternativos descritos en la presente no se deben interpretar como limitaciones. Se puede hacer referencia a cada miembro del

20 grupo y reivindicarlo de forma individual o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentran en la presente. Se prevé que uno o más de los miembros de un grupo puede ser incluido o eliminado de un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando

ocurra una de tales inclusiones o eliminaciones, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo según se modificó y, por consiguiente, cumple con la descripción escrita de todos los grupos Markush utilizados en las
5 reivindicaciones adjuntas.

Por último, se debe comprender que las modalidades descritas en la presente ilustran los principios de las reivindicaciones. Otras modificaciones que se pueden
10 utilizar se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones. Por lo tanto, a modo de ejemplo, pero de forma no taxativa, se pueden utilizar modalidades alternativas de acuerdo con las indicaciones de la presente. Por consiguiente, las reivindicaciones no se limitan a las
15 modalidades precisamente como se muestran y describen.

Se reivindica lo siguiente:

- 5 1. Una composición oftálmica que comprende uno o más aceites
omega 3; BHT y/o BHA; uno o más hidrogeles; uno o más
agentes de tonicidad; uno o más tensioactivos; y un
polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-
30; y
- 10 donde la composición oftálmica no incluye un conservante
antimicrobiano.
2. La composición oftálmica de la reivindicación 1, donde la
composición no incluye BHA.
- 15
3. La composición oftálmica de la reivindicación 1 o 2, donde
el aceite omega 3 se selecciona del grupo que consiste en
aceite de linaza, aceite de chía, aceite de kiwi, aceite
de perilla, aceite de arándano rojo, aceite de camelina,
20 aceite de verdolaga, aceite de frambuesa negra, aceite de
hígado de bacalao, aceite de salmón, aceite de anchoas y
aceite de atún.

4. La composición oftálmica de la reivindicación 1 o 2, donde el aceite omega 3 es aceite de linaza.
5. La composición oftálmica de la reivindicación 4, donde el
5 aceite de linaza se encuentra presente a una concentración de aproximadamente 0.1 % o aproximadamente 1 % p/p.
6. La composición oftálmica de cualquiera de las
10 reivindicaciones 1-5, donde la composición comprende además aceite de ricino.
7. La composición oftálmica de la reivindicación 6, donde el
aceite de ricino se encuentra presente a una concentración
15 de aproximadamente 0.1 % o aproximadamente 1 % p/p.
8. La composición oftálmica de cualquiera de las
reivindicaciones 1-7, donde el hidrogel es carboximetil
celulosa o una sal de esta.
20
9. La composición oftálmica de cualquiera de las
reivindicaciones 1-8, donde uno o más agentes de tonicidad
se seleccionan de carnitina, glicerina, eritritol y
trehalosa.

10. La composición oftálmica de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la composición oftálmica incluye carnitina, glicerina, eritritol y trehalosa.

5

11. La composición oftálmica de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde uno o más tensioactivos se seleccionan de polisorbato 80, estearato POE 40 y polietilenglicol (15)-hidroxiestearato.

10

12. La composición oftálmica de la reivindicación 11, donde el tensioactivo es polisorbato 80.

15 13. La composición oftálmica de la reivindicación 11, donde el tensioactivo es estearato POE 40.

14. La composición oftálmica de la reivindicación 11, donde los tensioactivos son polisorbato 80 y estearato POE 40.

20

15. La composición oftálmica de la reivindicación 11, donde los tensioactivos son polietilenglicol (15)-hidroxiestearato y estearato POE 40.

16. La composición oftálmica de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde la composición oftálmica comprende además un amortiguador.

5

17. La composición oftálmica de la reivindicación 16, donde el amortiguador es ácido bórico.

18. Una composición oftálmica que comprende de

10 aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de aceite de linaza; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de aceite de ricino; de aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 0.05 % p/p de BHT; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de CMC de sodio; de

15 aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de carnitina; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % p/p de glicerina; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de eritritol; de aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 3 % p/p de trehalosa; de

20 aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % p/p de ácido bórico; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % p/p de polisorbato 80; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % p/p de estearato POE 40; de aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 1 % p/p de

polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30; y agua; y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

5 19. La composición oftálmica de la reivindicación 13, donde
la composición comprende de aproximadamente 0.1 % a
aproximadamente 0.5 % p/p de aceite de linaza; de
aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de aceite
de ricino; de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.02%
10 p/p de BHT; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 %
p/p de CMC de sodio; de aproximadamente 0.1 % a
aproximadamente 0.5 % p/p de carnitina; de aproximadamente
0.5% a aproximadamente 2 % p/p de glicerina; de
aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de
15 eritritol; de aproximadamente 1% a aproximadamente 2 % p/p de
trehalosa; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 %
p/p de ácido bórico; de aproximadamente 0.25 % a
aproximadamente 1% p/p de polisorbato 80; de aproximadamente
0.1 % a aproximadamente 1% p/p de estearato POE 40; y de
20 aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 0.25 % p/p de
polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30.

20. La composición oftálmica de la reivindicación 13, donde

la composición comprende de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.25 % p/p de aceite de linaza; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.25 % p/p de aceite de ricino; aproximadamente 0.02 % p/p de BHT; de

5 aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de CMC de sodio; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de carnitina; de aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 2 % p/p de glicerina; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de eritritol; de aproximadamente 1 % a

10 aproximadamente 2 % p/p de trehalosa; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de ácido bórico; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de polisorbato 80; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de estearato POE 40; y de aproximadamente 0.05 % a

15 aproximadamente 0.25 % p/p de polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30.

21. Una composición oftálmica que comprende de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de aceite de

20 linaza; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de aceite de ricino; de aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 0.05 % p/p de BHT; de aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 0.05 % p/p de BHA; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de CMC de sodio; de

aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de carnitina; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % p/p de glicerina; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de eritritol; de aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 3 % p/p de trehalosa; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % p/p de ácido bórico; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % p/p de polisorbato 80; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % p/p de estearato POE 40; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30; y agua; y donde la composición no incluye un conservante antimicrobiano.

22. La composición oftálmica de la reivindicación 16, donde la composición comprende de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de aceite de linaza; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de aceite de ricino; de aproximadamente 0.005 % a aproximadamente 0.02 % p/p de BHT; de aproximadamente 0.005 % a aproximadamente 0.02 % p/p de BHA; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de CMC de sodio; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de carnitina; de aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 2 % p/p de glicerina;

- de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de eritritol; de aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 % p/p de trehalosa; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de ácido bórico; de aproximadamente 0.25 % a
- 5 aproximadamente 1 % p/p de polisorbato 80; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de estearato POE 40; y de aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 0.25 % p/p de polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30.
- 10 23. La composición oftálmica de la reivindicación 16, donde la composición comprende de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.25% p/p de aceite de linaza; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.25% p/p de aceite de ricino; de aproximadamente 0.005 % a aproximadamente 0.02
- 15 % p/p de BHT; de aproximadamente 0.005 % a aproximadamente 0.02 % p/p de BHA; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de CMC de sodio; de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de carnitina; de
- 20 de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5 % p/p de eritritol; de aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 % p/p de trehalosa; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de ácido bórico; de aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/p de polisorbato 80; de aproximadamente

0.1 % a aproximadamente 1 % p/p de estearato POE 40; y de aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 0.25 % p/p de polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquílico C10-30.

- 5 24. Un método para tratar la *queratoconjuntivitis seca* o síndrome del ojo seco en un ser humano u otro mamífero, tal método comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 a dicho ser humano u otro mamífero.

10

25. El método de la reivindicación 19, donde la cantidad de la composición oftálmica es eficaz para reducir uno o más síntomas de la *queratoconjuntivitis seca* o síndrome del ojo seco.

15

20

58
RESUMEN

Se proporcionan composiciones oftálmicas estabilizadas que
contienen aceites omega 3, que son útiles como lágrimas
5 artificiales y como composiciones oftálmicas para
diagnosticar, tratar o prevenir la queratoconjuntivitis o
síndrome del ojo seco en un ser humano u otro mamífero.

10

15