

COMPOSICIONES OFTÁLMICAS FARMACÉUTICAS PARA PROTECCIÓN CONTRA LUZ AZUL

Declaración de prioridad

5 La presente solicitud reclama como prioridades, la Solicitud Provisional estadounidense No. 63/292,081 presentada el 21 de diciembre de 2021, y la solicitud no provisional estadounidense No. 18/066,300 presentada el 15 de diciembre de 2022, cuyo contenido completo se incorpora por referencia en el presente documento.

10 **Campo de la Invención**

 La presente invención se refiere a composiciones oftálmicas farmacéuticas. Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones oftálmicas farmacéuticas en forma de nanoemulsiones de aceite en agua (O/W) que comprenden una mezcla de componentes base y un compuesto perteneciente al grupo de las xantofilas, que
15 ha demostrado ser eficaz para la protección de los ojos contra los efectos negativos producidos por la luz azul de diferentes fuentes de luz natural y artificial.

 La presente invención también está relacionada con los procesos de fabricación de composiciones oftálmicas farmacéuticas y su uso como protección contra la luz azul y como adyuvante en el tratamiento del ojo seco.

20

Antecedentes de la Invención

 El uso de diversos dispositivos electrónicos para nuestras actividades diarias ha aumentado sustancialmente a lo largo de los años en todo el mundo.

 De acuerdo con informes de FORBES, en promedio, *"la información consumida por el ser humano promedio hoy en día es 50 veces mayor que hace 50 años"*, y la gran
25 mayoría de dicha información proviene de dispositivos electrónicos emisores de luz azul. Derivado de lo anterior, existen grupos de población que *"pueden estar frente a televisores o computadoras hasta 12 horas por día"*; y a esto se deben sumar las horas que se pasan frente a un dispositivo móvil.

30 La exposición extremadamente alta de los humanos a dispositivos electrónicos emisores de luz azul en la actualidad ha llevado al Instituto Nacional de Salud (NIH) a estudiar el impacto de pasar tantas horas frente a dispositivos electrónicos. En un estudio

reciente del NIH (2018) se informó que *"los niños que consumen información de dispositivos electrónicos emisores de luz tienen puntuaciones más bajas en pruebas de pensamiento y lenguaje en comparación con los niños que no están expuestos a emisores de luz azul."*

5 El uso cada vez más frecuente de estos dispositivos, que son una fuente constante de luz azul, ha sido asociado en la literatura con diferentes condiciones, siendo la más importante el daño potencial a la retina y las alteraciones en el ciclo del sueño derivadas de la interferencia causada por la luz azul, por ejemplo, en el metabolismo de la melatonina.

Estudios reportados de la Universidad de Birmingham en 2017 aluden a
10 *"resultados de laboratorio recientes utilizando modelos animales sugieren que recibir demasiada luz azul puede dañar algunas de las células sensibles en la retina"*, lo que ha creado varios síntomas conocidos como fatiga ocular digital (DES).

Además, aunque es cierto que las fuentes artificiales de luz azul son relevantes, la principal fuente de luz azul es la luz solar. Asimismo, se ha reportado en la literatura que
15 la sobreexposición a la luz ultravioleta del sol también aumenta los riesgos de enfermedades oculares, incluyendo cataratas, degeneración macular, etc.

En 2004, Johnson EJ et al en su estudio titulado *"A biological role of lutein"*, propuso inicialmente que algunas xantofilas podrían prevenir o limitar el daño retinal a través de un efecto de filtrado de la luz visible, junto con su acción como antioxidantes.
20 Además, estudios clínicos y epidemiológicos han sugerido que bajos niveles de luteína en el plasma humano pueden ser un factor de riesgo para la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Por lo tanto, las xantofilas, y particularmente la luteína, han sido reconocidas como un suplemento importante en la prevención de enfermedades oculares y trastornos del sueño.

25 No obstante, a lo anteriormente mencionado, los productos que contienen xantofilas y que se comercializan como agentes preventivos y/o terapéuticos, son en su mayoría preparados orales, ya que, debido a sus propiedades fisicoquímicas, las xantofilas son muy poco solubles en agua. Así, el uso de este tipo de compuestos y sus beneficios representa un desafío técnico al intentar incorporarlos en matrices cuya formulación está
30 diseñada para ser utilizada en vías de administración donde la solubilidad juega un papel importante, por ejemplo, la vía de administración oftálmica.

Dentro del arte previo, se han propuesto algunas soluciones al problema mencionado; por ejemplo, la solicitud de patente china CN103845278A sugiere una

emulsión que intenta mejorar el tiempo de residencia de ciertos compuestos hidrofóbicos en el ojo mediante su formulación en forma de un gel ocular que, lógicamente, permanecerá más tiempo en contacto con la superficie ocular debido a su viscosidad, y que comprende 0.01% - 2% de luteína y un emulsionante.

5 Por otro lado, Lim et al. (2016) con "*Preparación y caracterización de un sistema de nanoemulsión de carga de luteína para gotas oftálmicas*", por otro lado, ejemplifican diferentes composiciones de nanoemulsión de luteína para una formulación de gotas oftálmicas, que comprende miristato de isopropilo, etanol, Tween 80 y triacetina.

10 Las tecnologías descritas en el arte previo presentan, por lo tanto, diferentes desventajas en la formulación de xantofilas para administración oftálmica y otras vías de administración. Hasta ahora, por ejemplo, se utilizan emulsiones que tienden a ser inestables y, por lo tanto, carecen de una biodisponibilidad adecuada. Además, tienen rangos de sensibilidad bajos, es decir, cualquier beneficio asociado con el uso de las composiciones previamente descritas como filtro protector de la luz azul solo puede
15 percibirse cuando la cantidad de luz es alta.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, existe la necesidad de composiciones oftálmicas altamente sensibles y estables que puedan bloquear la luz azul proveniente de cualquier fuente natural o artificial, y que también puedan utilizarse como adyuvantes en el tratamiento de diversas afecciones oculares y trastornos relacionados con la producción
20 inadecuada de melatonina.

De este modo, la presente invención logra por primera vez un enfoque oftálmico efectivo para disminuir los efectos negativos derivados de la luz azul al actuar *in situ* directamente sobre los ojos como filtro físico, y, por primera vez, describe un enfoque oftálmico para tratar algunos trastornos del sueño relacionados con el metabolismo de la
25 melatonina y sus efectos debido a las grandes cantidades de luz azul que todos recibimos a diario.

Sumario de la Invención

30 Para superar las deficiencias del arte previo, la presente invención proporciona composiciones oftálmicas farmacéuticas en forma de nanoemulsión (O/W), dicha nanoemulsión se basa en componentes particulares cuyas propiedades fisicoquímicas han sido modificadas de tal manera que, como se explicará con más detalle en la sección de

ejemplos del presente documento, han demostrado ser eficaces como acompañantes de xantofilas para la administración por vías oftálmicas.

En otras modalidades objeto de la presente invención, las composiciones oftálmicas farmacéuticas comprenden como sustancia activa una xantofila en combinación con aceites minerales y/o aceites naturales.

Otras modalidades adicionales de la presente invención se relacionan con métodos y usos de las composiciones oftálmicas farmacéuticas descritas anteriormente en el tratamiento de la fatiga visual por luz azul, fatiga visual digital, ojo seco, así como en la mejora del ciclo de sueño en un sujeto al evitar que la luz azul interrumpa el ciclo normal de producción de melatonina. Las composiciones de la presente invención actúan directamente sobre el ojo mediante un mecanismo de protección y bloqueo del paso de luz azul proveniente de cualquier fuente natural o artificial de luz.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar procesos de fabricación para las composiciones oftálmicas farmacéuticas descritas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un sistema farmacéutico para contener las composiciones oftálmicas de la presente invención libres de conservantes, así como para su administración.

Estos y otros objetivos serán evidentes para una persona experta en el campo técnico al que pertenece la presente invención, basándose en la siguiente descripción detallada, las figuras acompañantes, así como las reivindicaciones anexas.

Breve Descripción de las Figuras

Una vez descrita la invención en los términos generales anteriores, se hará referencia ahora a las figuras adjuntas que muestran modalidades ejemplares de la presente invención, en donde:

La **Figura 1** muestra los resultados de la protección proporcionada por la composición de luteína con DMPC de la presente invención, al disminuir la fototoxicidad relativa ejercida por la exposición a la luz azul.

La **Figura 2** muestra los resultados de la inhibición relativa de la melatonina por la acción de la luz azul. Los resultados muestran que las composiciones con luteína y DMPC ejercen una protección de entre el 7.4% y el 29.6% en relación con el blanco (sin luteína).

La **Figura 3** muestra la sensibilidad escotópica obtenida al utilizar las composiciones que contienen luteína y DMPC de acuerdo con la presente invención.

La **Figura 4** muestra los resultados de la protección proporcionada por las composiciones que contienen Astaxantina y DMPC, al disminuir la fototoxicidad relativa ejercida por la exposición a la luz azul.

La **Figura 5** muestra los resultados de la inhibición relativa de la melatonina por la acción de la luz azul. Los resultados muestran que las formulaciones con astaxantina ejercen una protección de entre el 7.0% y el 13.4% en relación con el blanco (sin astaxantina).

La **Figura 6** muestra la sensibilidad escotópica obtenida al utilizar las composiciones que contienen Astaxantina y DMPC de acuerdo con la presente invención.

La **Figura 7** muestra los resultados de la protección proporcionada por las composiciones que contienen Zeaxantina y DMPC, al disminuir la fototoxicidad relativa ejercida por la exposición a la luz azul.

La **Figura 8** muestra los resultados de la inhibición relativa de la melatonina por la acción de la luz azul. Los resultados muestran que las formulaciones con zeaxantina ejercen una protección de entre el 7.2% y el 20.5% en relación con el blanco (sin zeaxantina).

La **Figura 9** muestra la sensibilidad escotópica obtenida al utilizar las composiciones que contienen Zeaxantina y DMPC de acuerdo con la presente invención.

La **Figura 10** muestra el periodo de residencia de la xantofila en la superficie ocular. Y en donde, el límite de cuantificación (QL) está representado por una línea de puntos.

Descripción Detallada de la Invención

En el presente documento se describirán algunos aspectos de la presente invención con referencia adicional a los dibujos adjuntos, en los cuales se muestran algunas, aunque no todas, las ventajas de la presente invención. De hecho, varias modalidades de la invención pueden expresarse de muchas maneras diferentes y no deben interpretarse como limitadas a las modalidades descritas en el presente documento. Más bien, estas modalidades ejemplares se proporcionan para que la presente invención sea completa y comprensiva, y transmita completamente el alcance de la invención a aquellos

expertos en el campo al que pertenece la presente invención. Además, como se utiliza en la descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un," "una," y "el" son inclusivas de sus formas plurales, a menos que se indique claramente lo contrario.

5 También se proporcionan modalidades ejemplares para que esta descripción sea completa y ejemplifique el alcance a aquellos expertos en el arte. Se establecen numerosos detalles específicos, como ejemplos de componentes y métodos específicos, para proporcionar una comprensión completa de las modalidades de la presente invención. También será evidente para aquellos expertos en la materia que no se necesitan detalles
10 específicos, que las modalidades ejemplares pueden realizarse de muchas maneras diferentes y que no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención. En algunas modalidades ejemplares, no se describen en detalle procesos conocidos, estructuras de dispositivos y tecnologías conocidas.

El término "composiciones" de acuerdo con el presente documento engloba productos que comprenden los compuestos especificados en las cantidades especificadas,
15 así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de una combinación de los compuestos especificados en las cantidades especificadas.

De acuerdo con diferentes aspectos de la presente invención, se refieren a composiciones oftálmicas farmacéuticas en forma de nanoemulsiones de aceite en agua (O/W) que comprenden xantofilas, por ejemplo, luteína, presentes en forma de una mezcla
20 de luteína y aceite de ricino.

En una modalidad, el ingrediente activo, es decir, el compuesto xantofílico, está en forma de extracto de posibles xantofilas específicas. Preferentemente en forma de un extracto oleoso de la xantofila que puede tener una concentración de 0.001% a 20% p/v. Asimismo, las composiciones de la presente invención comprenden excipientes
25 farmacéuticamente adecuados.

En una primera modalidad, las composiciones de la presente invención pueden contener desde 0.4 µg/mL hasta 100.0 µg/mL, más preferentemente 0.4, 1.0, 4.0, 12.0, 40.0, 60.0 y 80.0 µg/mL de extracto de xantofila.

En otra modalidad, las concentraciones de xantofila pueden ser desde 0.00004
30 µg/mL hasta 20.0 µg/mL, más preferentemente 0.08, 0.20, 0.80, 2.4, 8.0, 12.0, 16.0 µg/mL de xantofila en la composición.

Preferentemente, el compuesto xantofílico para los fines de la presente invención se selecciona del grupo que comprende Flavoxantina; Luteína; Criptoxantina; Rubixantina;

Violaxantina; Rodoxantina; Cantaxantina; Zeaxantina; Astaxantina; Clorofila; y/o cualquier otro derivado oxigenado de carotenoides; incluyendo cualquier mezcla de los mismos, sales o mezclas de sales, isómeros y mezclas de isómeros.

En una modalidad preferida, las composiciones oftálmicas son nanoemulsiones esencialmente homogéneas, estériles, isotónicas que contienen polioles, como propilenglicol y polímeros, como hialuronato de sodio y sulfato de condroitina, y ácidos grasos, como 11,2-dimiristoil sn- glicero-3-fosfatidilcolina o dimiristil fosfatidilcolina (DMPC) y aceite de ricino, todos de grado farmacéutico. En algunas modalidades, los polímeros son polímeros mecánicamente fragmentados; o mezclas de polímeros de cadena completa con polímeros total o parcialmente fragmentados (monómeros) o parcialmente (dímeros, trímeros, etc.) en cualquier grado.

En el contexto de la presente invención, el propilenglicol es un compuesto orgánico incoloro, insípido e inodoro (un alcohol, más precisamente un diol) que promueve la lubricación a nivel de la superficie ocular al estabilizar la película lagrimal y disminuir la evaporación de la misma.

El compuesto DMPC es un fosfolípido (ácido graso) que ocurre como una molécula anfifílica, que es parte estructural de la bicapa lipídica de la membrana celular.

Contrariamente a lo descrito en el arte previo, se ha encontrado que el DMPC juega un papel relevante en la eficacia de las composiciones del presente documento, ya que la carga eléctrica neta de las partículas en la nanoemulsión es negativa en los sistemas particulares de la presente invención, lo que permite su interacción con la capa lipídica de la película lagrimal, aumentando su estabilidad y asegurando también la acomodación óptima de las xantofilas en esta misma capa; lo cual permite que las xantofilas actúen eficazmente como un filtro hacia la luz azul al permitir un tiempo de residencia más largo sin necesidad de usar agentes incrementadores de viscosidad o formadores de gel.

Entre las estrategias usualmente estudiadas para aumentar el transporte de fármacos a través del ojo, se encuentran la generación de geles *in situ*, así como la formulación de nanopartículas con carga positiva. La primera estrategia disminuye la eliminación del fármaco al aumentar su retención en el gel formado en la superficie ocular, mientras que la segunda estrategia favorece la interacción de las nanopartículas con carga positiva con la superficie corneal debido a la atracción de sus cargas. El objetivo de ambas estrategias es aumentar la biodisponibilidad del fármaco en las capas internas del ojo al aumentar la cantidad de este que logra penetrar la superficie corneal.

Contrariamente a estas estrategias, las nanopartículas objeto de la presente invención tienen una alta carga negativa demostrada por su potencial zeta. Un potencial zeta mayor o igual a $|\pm 30 \text{ mV}|$ permite una alta estabilidad de la formulación porque la fuerte repulsión entre las nanopartículas reduce la probabilidad de floculación en la formulación, por lo tanto, se mantiene estable.

Cuando estas partículas se colocan en la superficie ocular, experimentan una repulsión con la carga negativa presente de manera natural en el epitelio corneal debido a los fosfolípidos de la bicapa lipídica celular y la presencia de mucinas. Por lo tanto, las nanopartículas lipídicas reportadas en el presente documento, y consecuentemente la xantofila encapsulada en ellas, permanecerán principalmente en la superficie ocular y no se favorecerá su transporte a través de la córnea. Este fenómeno respalda el hallazgo de que el tiempo de retención de la luteína aumenta cuando el DMPC está presente en la formulación, y así, la luteína está encapsulada en nanopartículas lipídicas con una carga neta negativa.

Se encontró durante el desarrollo de la presente invención que la combinación, por ejemplo, de aceite de ricino y DMPC, contribuye al engrosamiento de la película lagrimal, así como a su estabilidad; por lo tanto, la luteína, que es de naturaleza hidrofóbica, se beneficia directamente de este fenómeno. Así, los resultados encontrados con la formulación que contiene xantofila y DMPC muestran que la xantofila logra permanecer en la película lagrimal por un tiempo más prolongado en comparación con la formulación que no contiene DMPC.

La presencia de DMPC en la nanoemulsión con una xantofila en aceite aumenta el tiempo de residencia de la xantofila en la superficie ocular mediante dos mecanismos probables: 1) el engrosamiento y aumento de la estabilidad de la película lagrimal, y 2) la repulsión con la superficie corneal de nanopartículas lipídicas que tienen carga negativa.

El aceite que acompaña a la xantofila, que en algunas modalidades es aceite de ricino, actúa como agente co-solvente, facilitando la incorporación de un surfactante en la nanoemulsión, e integra también en el sistema (o emulsión) los compuestos lipídicos presentes en la formulación, por ejemplo, ácidos grasos. De igual manera, este componente constituye la fase oleosa de la presente nanoemulsión de aceite en agua (O/W).

En otras modalidades adicionales, el aceite que acompaña a la xantofila es un aceite oftálmicamente aceptable, por ejemplo, aceites minerales o aceites vegetales, seleccionados del grupo que comprende aceite de lanolina, aceite mineral, aceite de

cacahuete, aceite de ricino, polioxietileno 35, aceite de ricino y polioxietileno 40 aceite de ricino hidrogenado.

Los diferentes elementos incluidos en las composiciones oftálmicas de la presente invención están presentes en las siguientes cantidades según sus diferentes modalidades:

- 5 Diol 0.1-0.6%
- Agentes amortiguadores 0.01-0.5%
- Fosfolípido 0.001-0.01%
- Agente quelante 0.01-0.1%
- Polímero fragmentado 0.1-0.5%
- 10 Aceite conteniendo xantofila 1.0-5.0%
- Surfactante 0.2-4.0%
- Agente osmótico 0.5-2.2%
- Agua para inyección q.s.

- Según las diferentes modalidades, los compuestos/elementos incluidos en las
- 15 composiciones de la presente invención están seleccionados del grupo que comprende, pero no se limita a:

 Díoles: polietilenglicol, propilenglicol (por ejemplo, 1,2-propilenglicol y 1,3-propilenglicol), sorbitol, derivados los mismos y cualquier combinación de los mismos.

- Agentes amortiguadores: acetato, ácido acético, ascorbato, borato, ácido bórico,
- 20 citrato de sodio, ácido cítrico, fosfatos monobásicos y dibásicos, derivados los mismos farmacéuticamente aceptables y cualquier combinación de los mismos.

- Fosfolípidos: fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, difosfatidilglicerol, azúcares de fosfatidilo, fosfatidilcolinas como la dimiristil fosfatidilcolina (DMPC), la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), fosfatidiletanolaminas, L- α -dipalmitoilfosfatidilcolina,
- 25 esfingomielina, 1,2-Dimiristil-sn-glicerol-3-fosforilglicerol sal sódica (DMPG), derivados los mismos y cualquier combinación de los mismos.

- Agentes quelantes: EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) en sí mismo y sus diversas sales, por ejemplo, sal monosódica, disódica y/o potásica), ácidos aminocarboxílicos, aminoalcoholes, y agentes quelantes poliméricos, sales, derivados los
- 30 mismos y cualquier combinación de los mismos.

Polímeros: polisacáridos, policarbófilo, ácido hialurónico, goma guar, sulfato de condroitina, carboximetilcelulosa sódica, derivados los mismos, sales y cualquier combinación de los mismos.

5 Surfactantes: ésteres de alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, ésteres de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno (20) (Tween 80), monostearato de sorbitán polioxietileno (20) (Tween 60), monolaurato de sorbitán polioxietileno (20) (Tween 20) y otros Tweens, ésteres de sorbitán, ésteres de glicerol, polietilenglicoles, alcohol cetílico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, aceite de ricino polioxietileno, derivados los mismos y cualquier combinación de los
10 mismos.

Ácidos grasos y aceites: individuales o en mezcla incluyendo aceite mineral, aceite de ricino, aceite de lanolina, aceite de cacahuete, polioxietileno 35 aceite de ricino, polioxietileno 40 aceite de ricino hidrogenado, éster de ácido graso de sorbitán polioxietileno, aceite que contiene ácido graso omega-3, ésteres de ácido graso C14-C20
15 como ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido α -linolénico, ácido γ -linolénico, ácido eicosapentaenoico, oleato de etilo, miristato de isopropilo, ácido ricinoleico; ésteres de ácido graso C6-C12 de glicerol como ésteres glicéridos de ácido graso, triglicéridos de ácido caprílico-ácido cáprico, como los triglicéridos de ácido caprílico-ácido cáprico-ácido linoleico (por ejemplo,
20 miglyol 818), derivados los mismos y cualquier combinación de los mismos.

En el contexto de la presente invención, la mezcla de estos componentes se somete a homogeneización mediante método físico (emulsificación de alta energía) para obtener la emulsión.

El proceso de fabricación se lleva a cabo considerando que la forma farmacéutica
25 es una emulsión, también se tienen en cuenta las características de los componentes de la fórmula y la vía de administración del producto (oftálmica). El proceso busca obtener una emulsión estable y homogénea.

En un aspecto particular, los procesos utilizados comprenden una etapa de emulsificación de alto impacto, que resulta en la fragmentación de los polímeros en
30 monómeros dispersos, contribuyendo así a que el principio activo alcance su efectividad más rápidamente.

Debe notarse que, en vista de la ruta preferida de administración, se requiere un producto estéril. De acuerdo con las características de la fórmula desarrollada y el tipo de

empaques primarios, es posible aplicar esterilización terminal al producto. Por esta razón, se incluye una esterilización del producto mediante filtración, colocando este producto filtrado en un sistema de cierre de envase estéril, en un ambiente estéril.

Así, la mezcla del principio activo y los excipientes se somete a una
5 homogeneización mediante método físico (emulsión de alta energía) para obtener la nanoemulsión. Derivado de este proceso, en la presente invención la micela formada por los ácidos grasos o fosfolípidos tiene una distribución de tamaño de partícula que va desde aproximadamente 30 nm hasta aproximadamente 260 nm; más preferentemente una distribución de tamaño de partícula que va desde aproximadamente 32 nm hasta
10 aproximadamente 255 nm. En una modalidad más preferida, la composición de la presente invención tiene una distribución de tamaño de partícula de aproximadamente 100 nm hasta aproximadamente 125 nm.

En una modalidad preferida, el proceso llevado a cabo en la presente invención consiste esencialmente en tres etapas de formulación.

15 En una primera etapa, se realiza una mezcla preliminar del extracto de xantofila en aceite.

En la segunda etapa de formulación, se utiliza un tanque de acero inoxidable en el cual se realiza la preparación, comenzando con la adición de entre el 60 y 65% de agua para la fabricación de inyectables al tanque con una temperatura del orden de 20 a 30 °C
20 y se aplica una agitación constante dentro del tanque, en el cual se añaden los siguientes componentes, manteniendo una agitación y rango de temperatura constantes: Polisorbato 80, dimiristil fosfatidilcolina (DMPC), ácido bórico, borato de sodio decahidratado, edetato disódico dihidrato, glicerina, propilenglicol, hialuronato de sodio y finalmente se añade la mezcla de xantofila en aceite, siendo esta mezcla la fase oleosa del sistema o emulsión
25 (O/W).

En este punto, se añade agua para inyección a esta mezcla de preparación oleosa-acuosa, en la cantidad necesaria para alcanzar la capacidad o volumen predeterminado, siendo sometida a una homogeneización previa a la emulsificación de esta mezcla.

30 En la tercera etapa, esta mezcla oleosa-acuosa de preparaciones se somete a un proceso de emulsificación mecánica. Esta emulsificación debe realizarse bajo presión y temperatura controladas. Así, la mezcla se somete a un proceso de homogeneización de 60 minutos y finalmente a un proceso de emulsificación mecánica de al menos tres ciclos

a una presión en un rango de 10,000 psi a 30,000 psi, obteniendo así una homogeneización de ambas fases de la emulsión.

5 Durante el proceso de formulación, se asegura que la velocidad de agitación esté dentro del rango de 78 rpm a 840 rpm, lo que genera un flujo libre de turbulencias dentro del tanque al solubilizar las materias primas, incorporando aire en la emulsión, y por esta razón la velocidad de homogeneización debe controlarse antes del proceso de emulsificación en el equipo.

10 Finalmente, se lleva a cabo un paso de esterilización por filtración utilizando dos membranas esterilizadoras, preferentemente membranas de polietilsulfona, con un tamaño de poro de 0.2 μm . Las membranas utilizadas se someten a una prueba de integridad de membrana como control.

En una modalidad preferida, los compuestos mencionados anteriormente se incluyen en sus respectivas proporciones, asegurándose de que el número de revoluciones de agitación esté en un rango de 78 rpm a 840 rpm.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos y uso de composiciones oftálmicas farmacéuticas en el tratamiento de la fatiga visual por luz azul, fatiga visual digital, ojo seco, así como en la mejora del ciclo de sueño en un sujeto al prevenir la disminución de melatonina, mediante la protección y bloqueo de la luz azul de cualquier fuente de luz.

20 En una modalidad adicional, las composiciones de la presente invención tienen una alteración mínima en la sensibilidad escotópica. Un efecto adverso del uso de filtros de luz azul es modificar la sensibilidad escotópica, es decir, la capacidad de distinguir colores, especialmente cuando hay poca luz, por ejemplo, en espacios oscuros o durante la noche. Por lo tanto, es deseable que el cambio en esta sensibilidad se mantenga con una alteración mínima.

25

En relación con lo anterior, un estudio realizado por Leung et al. (2017) reportó los cambios teóricos en la fototoxicidad relativa, la inhibición de la supresión de melatonina y la sensibilidad escotópica de cinco marcas diferentes de lentes de contacto con filtro de luz azul, concluyendo que es deseable un aumento en la protección de la fototoxicidad relativa y la inhibición de la supresión de melatonina mediante el uso de filtros de luz azul: cuanto mayor sea el porcentaje, mayor será la protección proporcionada por el dispositivo utilizado.

30

Además, Leung et al. demostraron que la reducción de la sensibilidad escotópica en el rango del 2.4% al 9.6% no fue detectada por más del 70% de los usuarios que participaron en su estudio. Por lo tanto, una reducción en la sensibilidad escotópica entre el 9% y el 10% no produce un riesgo o efecto clínicamente significativo al usar dispositivos para bloquear el nivel de exposición ocular a la luz azul. Se llevaron a cabo pruebas experimentales comparativas basadas en las composiciones de la presente invención, cuyos resultados se detallan en los siguientes ejemplos.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un sistema farmacéutico que permite contener las composiciones de la presente invención y su administración.

Un aspecto del sistema de contenedor incluye las composiciones de la presente invención según se describen anteriormente.

Además, en una modalidad ejemplar, el sistema farmacéutico también incluye contenedores fabricados de polietileno de baja densidad con un dispositivo de bloqueo de polietileno de alta densidad, ensamblados, que tienen un sistema de válvula de silicona y polietileno de baja densidad. Además, el sistema de contenedor es compatible con una amplia gama de viscosidades, por lo que es fácil de usar y requiere poca fuerza para operar un mecanismo de función.

El mecanismo de este sistema de contenedor de dosis múltiple consiste en dosificar las composiciones de la presente invención dentro del contenedor, evitando la entrada de aire y/o evitando que el producto se contamine desde el exterior mediante una válvula de retención, compensando el aire interno mediante una válvula de ventilación que filtra la entrada de aire contaminado, y evitando la entrada de líquidos contaminados desde el exterior.

En otro aspecto, el sistema de contenedor proporciona todos los componentes necesarios para la administración de las composiciones de la presente invención de manera segura y conveniente. Así, las composiciones de la presente invención se mantienen estériles sin necesidad de aditivos, como compuestos antimicrobianos y bacteriostáticos.

A continuación, se presentan algunos ejemplos para demostrar las diversas modalidades y ventajas de la presente invención, incluyendo la modalidad preferente, así como para permitir a un experto en la materia poner en práctica las diversas modalidades de la invención, incluyendo la fabricación y el uso de la composición y la ejecución de cualquier modalidad. El alcance patentable de las diversas modalidades de la presente

invención está definido por las reivindicaciones y puede incluir otros ejemplos que se les ocurran a los expertos en la materia. Dichos ejemplos están incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones.

EJEMPLOS

5 **Ejemplo 1.** Proceso de fabricación para las composiciones de la presente invención

El proceso comprende los siguientes pasos:

a) agregar 60-65% de agua para inyección en un tanque de acero inoxidable, a una temperatura de 20-30°C;

10 b) agitar continuamente mientras se añade un surfactante, DMPC, ácido bórico, borato de sodio decahidratado, edetato de disodio dihidratado, glicerina, propilenglicol, hialuronato de sodio y un aceite de ricino que contiene una xantofila;

c) llevar a cabo un proceso de emulsificación mecánica hasta obtener un producto completamente homogéneo;

15 d) esterilizar la emulsión por filtración usando membranas esterilizantes con un tamaño de poro de 0.2 µm;

y en donde la mezcla resultante es sometida a un proceso de homogeneización de 60 minutos y un proceso de emulsificación mecánica de al menos tres ciclos en un rango de presión de 10,000 psi (68,947.591 Pa) a 30,000 psi (206,842.773 Pa).

Tabla 1. Orden de adición de componentes

Concentración	Compuesto	Clasificación
0.75%	Polisorbato	Tensoactivo
0.005%	DMPC	Fosfolípido
0.1%	Ácido bórico	Agente amortiguador
0.032%	Borato de sodio	Agente amortiguador
0.02%	Edetato disódico	Agente quelante
1.66%	Glicerina	Agente osmótico
0.6%	Propilenglicol	Diol
0.1%	Hialuronato de sodio	Polímero fragmentado
0.00004% (Equivalente a 0.4 µg/mL)-	Extracto de xantofila	Xantofila

0.004% (Equivalente a 40 $\mu\text{g/mL}$)		
$\approx 0.996\%$	Aceite de ricino	Aceite

Ejemplo 2. Estabilidad de las composiciones que contienen Luteína y DPMC

Métodos:

5 Cuatro formulaciones conteniendo 0.0, 0.4, 4.0 y 40.0 $\mu\text{g/mL}$ de extracto de luteína fueron almacenadas a 50 °C y 60 °C, respectivamente, durante 7 días. La estabilidad fisicoquímica se evaluó midiendo el tamaño de partícula (tamaño medio Z), el índice de polidispersidad (PDI), el potencial zeta y la movilidad electroforética.

Tabla 2. Estabilidad de la composición a concentraciones de 0.0, 0.4, 4.0 y 40.0 $\mu\text{g/mL}$ de extracto de luteína con DPMC.

Concentración de extracto de luteína	Condición	Tamaño medio Z (d.nm)	PDI	Potencial Z (mV)	Movilidad ($\mu\text{mcm/Vs}$)
0.0 $\mu\text{g/mL}$	0 días	109.50 $\pm$ 0.20	0.20 $\pm$ 0.02	-28.10 $\pm$ 0.70	-1.26 $\pm$ 0.03
	7 días, 50°C	108.70 $\pm$ 0.81	0.20 $\pm$ 0.01	-25.10 $\pm$ 0.62	-1.13 $\pm$ 0.03
	7 días, 60°C	108.50 $\pm$ 2.21	0.19 $\pm$ 0.02	-25.03 $\pm$ 0.55	-1.12 $\pm$ 0.02
0.4 $\mu\text{g/mL}$	0 días	118.20 $\pm$ 0.51	0.19 $\pm$ 0.01	-30.57 $\pm$ 0.45	-1.37 $\pm$ 0.02
	7 días, 50°C	117.30 $\pm$ 0.80	0.19 $\pm$ 0.02	-26.47 $\pm$ 0.75	-1.19 $\pm$ 0.03
	7 días, 60°C	115.60 $\pm$ 1.35	0.20 $\pm$ 0.02	-27.57 $\pm$ 0.85	-1.24 $\pm$ 0.04
4.0 $\mu\text{g/mL}$	0 días	118.90 $\pm$ 1.59	0.20 $\pm$ 0.02	-28.07 $\pm$ 1.19	-1.26 $\pm$ 0.05
	7 días, 50°C	119.70 $\pm$ 1.08	0.19 $\pm$ 0.02	-25.53 $\pm$ 1.15	-1.15 $\pm$ 0.01
	7 días, 60°C	118.60 $\pm$ 0.38	0.19 $\pm$ 0.01	-23.87 $\pm$ 0.38	-1.07 $\pm$ 0.02
40.0 $\mu\text{g/mL}$	0 días	122.00 $\pm$ 1.28	0.21 $\pm$ 0.01	-27.47 $\pm$ 0.42	-1.23 $\pm$ 0.02
	7 días, 50°C	120.50 $\pm$ 1.46	0.21 $\pm$ 0.01	-24.33 $\pm$ 0.51	-1.09 $\pm$ 0.02
	7 días, 60°C	120.30 $\pm$ 1.37	0.19 $\pm$ 0.00	-25.13 $\pm$ 0.74	-1.13 $\pm$ 0.03

10

Los resultados presentados en la Tabla 2 muestran que el tamaño de las partículas en la nanoemulsión aumenta ligeramente cuando se carga con el extracto de xantofila en las diferentes concentraciones el día 0; en ausencia de xantofila, es decir, en la formulación de 0.0 $\mu\text{g/mL}$, las micelas solo contienen el aceite y el fosfolípido, por lo tanto, coinciden

con el tamaño de partícula más pequeño presentado en esta tabla en el día 0. Todas las formulaciones tienen un tamaño de partícula dentro del rango de 100 nm a 125 nm el día 0.

Esta ligera diferencia en el tamaño de partícula no tiene implicaciones en otros parámetros fisicoquímicos de la nanoemulsión en el día 0, como el índice de polidispersidad, el potencial zeta y la movilidad electroforética.

La Tabla 2 muestra que, incluso conteniendo el extracto de xantofila, la formulación tiene una distribución de tamaño monodispersa dado por sus valores de PDI menores a 0.5. Además, el potencial zeta de las formulaciones con y sin luteína es cercano a $[-30 \text{ mV}]$, lo que indica una alta estabilidad de la formulación.

Después de someter las formulaciones durante 7 días a las condiciones de estrés de 40°C a 60°C , se encontró que todos los parámetros permanecen constantes en las formulaciones o con ligeras variaciones. Por lo tanto, los resultados presentados aquí demuestran que la nanoemulsión en sí misma es estable y que la adición de xantofila no modifica esta estabilidad.

Ejemplo 3. Estabilidad de las composiciones que contienen Luteína y DPMG

Métodos:

Se mantuvieron cuatro formulaciones conteniendo 0.0, 0.4, 4.0 y 40.0 $\mu\text{g/mL}$ de extracto de luteína a 50°C y 60°C durante 7 días. La estabilidad fisicoquímica se evaluó midiendo el tamaño de partícula (Tamaño medio Z), el índice de polidispersidad (PDI), el potencial zeta y la movilidad electroforética.

Tabla 3. Estabilidad de la composición a concentraciones de 0.0, 0.4, 4.0 y 40.0 $\mu\text{g/mL}$ de extracto de luteína con DPMG.

Concentración de extracto de luteína	Condición	Tamaño medio Z (d.nm)	PDI	Potencial Z (mV)	Movilidad ($\mu\text{mcm/Vs}$)
0.0 $\mu\text{g/mL}$	0 días	116.40 ± 0.21	0.21 ± 0.01	-33.47 ± 0.15	-1.30 ± 0.03
	7 días, 50°C	120.30 ± 2.23	0.22 ± 0.01	-31.07 ± 0.42	-1.26 ± 0.02
	7 días, 60°C	119.40 ± 1.78	0.19 ± 0.03	-30.87 ± 1.35	-1.23 ± 0.05
0.4 $\mu\text{g/mL}$	0 días	112.20 ± 0.67	0.21 ± 0.02	-33.87 ± 0.80	-1.29 ± 0.03
	7 días, 50°C	115.30 ± 1.68	0.20 ± 0.02	-32.60 ± 0.95	-1.28 ± 0.04
	7 días, 60°C	117.10 ± 0.45	0.20 ± 0.03	-31.87 ± 1.34	-1.25 ± 0.05

4.0 $\mu\text{g/mL}$	0 días	115.50 $\pm$ 1.71	0.21 $\pm$ 0.01	-32.73 $\pm$ 1.46	-1.29 $\pm$ 0.06
	7 días, 50°C	118.50 $\pm$ 1.53	0.21 $\pm$ 0.01	-32.27 $\pm$ 1.50	-1.29 $\pm$ 0.06
	7 días, 60°C	115.70 $\pm$ 0.67	0.19 $\pm$ 0.00	-30.13 $\pm$ 1.16	-1.18 $\pm$ 0.04
40.0 $\mu\text{g/mL}$	0 días	118.60 $\pm$ 0.25	0.20 $\pm$ 0.01	-32.53 $\pm$ 1.06	-1.32 $\pm$ 0.04
	7 días, 50°C	117.20 $\pm$ 0.25	0.22 $\pm$ 0.02	-29.97 $\pm$ 0.38	-1.22 $\pm$ 0.02
	7 días, 60°C	118.00 $\pm$ 1.46	0.20 $\pm$ 0.01	-30.63 $\pm$ 1.12	-1.25 $\pm$ 0.05

Los resultados en la Tabla 3 muestran que no hay aumento en el tamaño de partícula, incluso en la concentración más alta de luteína. Todas las formulaciones tienen un tamaño de partícula dentro del rango de 100 nm a 125 nm el día 0.

La Tabla 3 muestra que, incluso conteniendo el extracto de xantofila, la formulación tiene una distribución de tamaño monodispersa dado por los valores de PDI menores a 0.5. Además, el potencial zeta de las formulaciones con y sin luteína es cercano a $|\pm 30 \text{ mV}|$, lo que indica una alta estabilidad de la formulación.

Después de someter las formulaciones durante 7 días a las condiciones de estrés de 50 °C y 60 °C, se encontró que todos los parámetros permanecen constantes en las formulaciones o con ligeras variaciones. Por lo tanto, los resultados presentados aquí demuestran que la nanoemulsión formulada con el fosfolípido DMPG es estable y que la adición de xantofila no modifica esta estabilidad.

Ejemplo 4. Estabilidad de las composiciones que contienen Astaxantina y DPMC

Métodos:

Se mantuvieron cuatro formulaciones que contenían 0.0, 0.4, 4.0 y 40.0 $\mu\text{g/mL}$ de extracto de astaxantina a 50 °C y 60 °C durante 7 días. La estabilidad fisicoquímica se evaluó midiendo el tamaño de partícula (Tamaño medio Z), índice de polidispersidad (PDI), potencial zeta y movilidad electroforética.

Tabla 4. Estabilidad de la composición a concentraciones de 0.0, 0.4, 4.0 y 40.0 $\mu\text{g/mL}$ de extracto de astaxantina con DPMC.

Concentración de extracto de astaxantina	Condición	Tamaño medio Z (d.nm)	PDI	Potencial Z (mV)	Movilidad ($\mu\text{mcm/Vs}$)
0.0 $\mu\text{g/mL}$	0 días	109.50 $\pm$ 0.20	0.20 $\pm$ 0.02	-28.10 $\pm$ 0.70	-1.26 $\pm$ 0.03
	7 días, 50°C	108.70 $\pm$ 0.81	0.20 $\pm$ 0.01	-25.10 $\pm$ 0.62	-1.13 $\pm$ 0.03
	7 días, 60°C	108.50 $\pm$ 2.21	0.19 $\pm$ 0.02	-25.03 $\pm$ 0.55	-1.12 $\pm$ 0.02
0.4 $\mu\text{g/mL}$	0 días	116.60 $\pm$ 1.01	0.20 $\pm$ 0.01	-28.13 $\pm$ 1.33	-1.17 $\pm$ 0.05
	7 días, 50°C	109.80 $\pm$ 0.92	0.21 $\pm$ 0.02	-25.83 $\pm$ 0.65	-1.04 $\pm$ 0.03
	7 días, 60°C	109.80 $\pm$ 0.86	0.21 $\pm$ 0.01	-27.20 $\pm$ 0.32	-1.10 $\pm$ 0.01
4.0 $\mu\text{g/mL}$	0 días	108.80 $\pm$ 1.01	0.19 $\pm$ 0.00	-30.90 $\pm$ 0.72	-1.24 $\pm$ 0.03
	7 días, 50°C	102.40 $\pm$ 1.46	0.21 $\pm$ 0.01	-28.78 $\pm$ 0.41	-0.85 $\pm$ 0.49
	7 días, 60°C	105.50 $\pm$ 0.59	0.19 $\pm$ 0.01	-26.63 $\pm$ 0.46	-1.06 $\pm$ 0.02
40.0 $\mu\text{g/mL}$	0 días	114.30 $\pm$ 0.48	0.21 $\pm$ 0.01	-29.50 $\pm$ 1.30	-1.19 $\pm$ 0.05
	7 días, 50°C	106.10 $\pm$ 1.03	0.22 $\pm$ 0.01	-29.10 $\pm$ 1.34	-1.12 $\pm$ 0.05
	7 días, 60°C	105.80 $\pm$ 0.83	0.20 $\pm$ 0.01	-27.88 $\pm$ 0.83	-1.14 $\pm$ 0.11

Los resultados presentados en la Tabla 4 muestran un ligero aumento en el tamaño de partícula al agregar diferentes concentraciones de astaxantina. Todas las formulaciones tienen un tamaño de partícula dentro del rango de 100 nm a 125 nm en el día 0.

La Tabla 4 muestra que incluso al contener el extracto de xantofila, la formulación tiene una distribución de tamaño monodispersa dada por sus valores de PDI inferiores a 0.5. Además, el potencial zeta de las formulaciones con y sin astaxantina es cercano a ± 30 mV, lo que indica una alta estabilidad de la formulación.

Después de someter las formulaciones durante 7 días a las condiciones de estrés de 50 °C y 60 °C, se encontró que todos los parámetros permanecen constantes en las formulaciones o con ligeras variaciones.

Por lo tanto, los resultados presentados aquí demuestran que la nanoemulsión formulada con el fosfolípido DPMC es estable y que la adición de xantofila no modifica esta estabilidad.

Ejemplo 5. Estabilidad de las composiciones que contienen Astaxantina y DPMG

Métodos:

Se mantuvieron cuatro formulaciones que contenían 0.0, 0.4, 4.0 y 40.0 µg/mL de extracto de astaxantina a 50 °C y 60 °C durante 7 días. La estabilidad fisicoquímica se evaluó midiendo el tamaño de partícula (Tamaño medio Z), índice de polidispersidad (PDI), potencial zeta y movilidad electroforética.

Tabla 5. Estabilidad de la composición a concentraciones de 0.0, 0.4, 4.0 y 40.0 µg/mL de extracto de astaxantina con DPMG.

<i>Concentración de extracto de astaxantina</i>	<i>Condición</i>	<i>Tamaño medio Z (d.nm)</i>	<i>PDI</i>	<i>Potencial Z (mV)</i>	<i>Movilidad (µmcm/Vs)</i>
0.0 µg/mL	0 días	116.40 ± 0.21	0.21 ± 0.01	-33.47 ± 0.15	-1.30 ± 0.03
	7 días, 50°C	120.30 ± 2.23	0.22 ± 0.01	-31.07 ± 0.42	-1.26 ± 0.02
	7 días, 60°C	119.40 ± 1.78	0.19 ± 0.03	-30.87 ± 1.35	-1.23 ± 0.05
0.4 µg/mL	0 días	116.40 ± 1.35	0.22 ± 0.00	-33.00 ± 0.96	-1.33 ± 0.04
	7 días, 50°C	116.90 ± 2.46	0.24 ± 0.02	-32.07 ± 0.42	-1.28 ± 0.02
	7 días, 60°C	117.40 ± 0.62	0.21 ± 0.03	-31.37 ± 0.70	-1.25 ± 0.03
4.0 µg/mL	0 días	114.40 ± 0.59	0.19 ± 0.03	-31.10 ± 0.66	-1.26 ± 0.03
	7 días, 50°C	116.20 ± 0.40	0.18 ± 0.03	-30.60 ± 0.66	-1.27 ± 0.03
	7 días, 60°C	123.70 ± 0.57	0.20 ± 0.01	-27.50 ± 0.36	-1.17 ± 0.01
40.0 µg/mL	0 días	117.00 ± 1.07	0.20 ± 0.00	-31.20 ± 1.06	-1.27 ± 0.04
	7 días, 50°C	118.80 ± 2.28	0.21 ± 0.02	-31.63 ± 0.87	-1.29 ± 0.03
	7 días, 60°C	119.80 ± 1.21	0.20 ± 0.01	-30.90 ± 0.20	-1.25 ± 0.01

Los resultados presentados en la Tabla 5 muestran que no hay aumento en el tamaño de partícula, incluso en la concentración más alta de astaxantina. Todas las formulaciones tienen un tamaño de partícula dentro del rango de 100 nm a 125 nm en el día 0.

La Tabla 5 muestra que incluso al contener el extracto de xantofila, la formulación tiene una distribución de tamaño monodispersa dada por sus valores de PDI inferiores a 0.5. Además, el potencial zeta de las formulaciones con y sin astaxantina está cerca de | 30 mV |, lo que indica una alta estabilidad de la formulación.

Después de someter las formulaciones durante 7 días a las condiciones de estrés de 50 °C y 60 °C, se encontró que todos los parámetros permanecen constantes en las formulaciones o con ligeras variaciones. Por lo tanto, los resultados presentados aquí demuestran que la nanoemulsión formulada con el fosfolípido DPMG es estable y que la adición de xantofila no modifica esta estabilidad.

Ejemplo 6. Estabilidad de las composiciones que contienen Zeaxantina y DPMC

Métodos:

Se mantuvieron cuatro formulaciones que contenían 0.0, 0.4, 4.0 y 40.0 µg/mL de extracto de zeaxantina a 50 °C y 60 °C durante 7 días. La estabilidad fisicoquímica se evaluó midiendo el tamaño de partícula (Tamaño medio Z), índice de polidispersidad (PDI), potencial zeta y movilidad electroforética.

Tabla 6. Estabilidad de la composición a concentraciones de 0.0, 0.4, 4.0 y 40.0 µg/mL de extracto de zeaxantina con DPMC.

<i>Concentración de extracto de zeaxantina</i>	<i>Condición</i>	<i>Tamaño medio Z (d.nm)</i>	<i>PDI</i>	<i>Potencial Z (mV)</i>	<i>Movilidad (µmcm/Vs)</i>
0.0 µg/mL	0 días	109.50 ± 0.20	0.20 ± 0.02	-28.10 ± 0.70	-1.26 ± 0.03
	7 días, 50°C	108.70 ± 0.81	0.20 ± 0.01	-25.10 ± 0.62	-1.13 ± 0.03
	7 días, 60°C	108.50 ± 2.21	0.19 ± 0.02	-25.03 ± 0.55	-1.12 ± 0.02
0.4 µg/mL	0 días	115.40 ± 1.34	0.21 ± 0.01	-28.88 ± 0.39	-1.18 ± 0.02
	7 días, 50°C	111.40 ± 1.02	0.21 ± 0.02	-29.53 ± 1.05	-1.14 ± 0.04
	7 días, 60°C	114.20 ± 0.86	0.20 ± 0.01	-26.50 ± 0.43	-1.06 ± 0.02
4.0 µg/mL	0 días	113.60 ± 1.54	0.20 ± 0.01	-29.10 ± 0.67	-1.16 ± 0.03
	7 días, 50°C	109.60 ± 0.93	0.22 ± 0.01	-28.83 ± 0.87	-1.13 ± 0.01
	7 días, 60°C	116.60 ± 1.73	0.22 ± 0.02	-25.85 ± 0.35	-1.04 ± 0.01
40.0 µg/mL	0 días	114.50 ± 1.06	0.22 ± 0.01	-29.28 ± 0.48	-1.20 ± 0.02
	7 días, 50°C	109.80 ± 0.42	0.21 ± 0.01	-28.68 ± 0.24	-1.14 ± 0.01
	7 días, 60°C	103.20 ± 1.01	0.21 ± 0.01	-28.88 ± 0.48	-1.10 ± 0.02

Los resultados presentados en la Tabla 6 muestran un ligero aumento en el tamaño de partícula al agregar diferentes concentraciones de zeaxantina. Todas las

formulaciones tienen un tamaño de partícula dentro del rango de 100 nm a 125 nm en el día 0.

La Tabla 6 muestra que incluso al contener el extracto de xantofila, la formulación tiene una distribución de tamaño monodispersa dada por sus valores de PDI inferiores a 0.5. Además, el potencial zeta de las formulaciones con y sin zeaxantina está entre ± 25 mV y ± 30 mV, lo que indica una alta estabilidad de la formulación.

Después de someter las formulaciones durante 7 días a las condiciones de estrés de 50 °C y 60 °C, se encontró que todos los parámetros permanecen constantes en las formulaciones o con ligeras variaciones. Por lo tanto, los resultados presentados aquí demuestran que la nanoemulsión formulada con el fosfolípido DPMC es estable y que la adición de xantofila no modifica esta estabilidad.

Ejemplo 7. Estabilidad de las composiciones que contienen Zeaxantina y DPMG

Métodos:

Cuatro formulaciones que contienen 0.0, 0.4, 4.0 y 40.0 $\mu\text{g/mL}$ de extracto de zeaxantina fueron mantenidas a 50 °C y 60 °C durante 7 días. La estabilidad fisicoquímica se evaluó midiendo el tamaño de partícula (tamaño medio Z), el índice de polidispersidad (PDI), el potencial zeta y la movilidad electroforética.

Tabla 7. Estabilidad de la composición en concentraciones de 0.0, 0.4, 4.0 y 40.0 $\mu\text{g/mL}$ de extracto de zeaxantina con DPMG.

<i>Concentración de extracto de zeaxantina</i>	<i>Condición</i>	<i>Tamaño medio Z (d.nm)</i>	<i>PDI</i>	<i>Potencial Z (mV)</i>	<i>Movilidad ($\mu\text{mcm/Vs}$)</i>
0.0 $\mu\text{g/mL}$	0 días	116.40 $\pm$ 0.21	0.21 $\pm$ 0.01	-33.47 $\pm$ 0.15	-1.30 $\pm$ 0.03
	7 días, 50°C	120.30 $\pm$ 2.23	0.22 $\pm$ 0.01	-31.07 $\pm$ 0.42	-1.26 $\pm$ 0.02
	7 días, 60°C	119.40 $\pm$ 1.78	0.19 $\pm$ 0.03	-30.87 $\pm$ 1.35	-1.23 $\pm$ 0.05
0.4 $\mu\text{g/mL}$	0 días	118.20 $\pm$ 0.45	0.22 $\pm$ 0.01	-31.97 $\pm$ 0.91	-1.28 $\pm$ 0.04
	7 días, 50°C	122.30 $\pm$ 0.06	0.22 $\pm$ 0.01	-28.57 $\pm$ 1.02	-1.16 $\pm$ 0.04
	7 días, 60°C	125.10 $\pm$ 0.32	0.19 $\pm$ 0.03	-27.63 $\pm$ 0.35	-1.14 $\pm$ 0.01
4.0 $\mu\text{g/mL}$	0 días	122.30 $\pm$ 0.49	0.20 $\pm$ 0.03	-32.67 $\pm$ 1.00	-1.32 $\pm$ 0.04
	7 días, 50°C	124.30 $\pm$ 1.79	0.23 $\pm$ 0.02	-31.00 $\pm$ 0.30	-1.28 $\pm$ 0.01
	7 días, 60°C	127.40 $\pm$ 1.01	0.20 $\pm$ 0.02	-27.40 $\pm$ 1.30	-1.11 $\pm$ 0.05
40.0 $\mu\text{g/mL}$	0 días	118.00 $\pm$ 1.54	0.20 $\pm$ 0.04	-33.10 $\pm$ 1.22	-1.34 $\pm$ 0.05

	7 días, 50°C	120.10 ± 2.26	0.21 ± 0.02	-30.13 ± 0.67	-1.25 ± 0.03
	7 días, 60°C	122.00 ± 3.22	0.21 ± 0.01	-28.27 ± 0.72	-1.18 ± 0.03

Los resultados presentados en la Tabla 7 muestran un ligero aumento en el tamaño de partícula al agregar diferentes concentraciones de zeaxantina. Todas las formulaciones tienen un tamaño de partícula dentro del rango de 100 nm a 125 nm en el día 0.

La Tabla 7 muestra que, incluso conteniendo el extracto de xantofila, la formulación tiene una distribución de tamaño monodispersa según sus valores de PDI inferiores a 0.5. Además, el potencial zeta de las formulaciones con y sin zeaxantina es cercano a | 30 mV |, lo cual indica una alta estabilidad de la formulación.

Después de someter las formulaciones durante 7 días a las condiciones de estrés de 50 °C y 60 °C, se encontró que todos los parámetros permanecen constantes en las formulaciones o con ligeras variaciones. Por lo tanto, los resultados presentados aquí demuestran que la nanoemulsión formulada con fosfolípido DMPG es estable y que la adición de xantofila no modifica esta estabilidad.

Ejemplo 8. Fototoxicidad relativa, supresión relativa de melatonina y pruebas de sensibilidad escotópica relativa de las formulaciones que contienen Luteína, Astaxantina y Zeaxantina.

Metodología:

Se obtuvo la transmitancia de las formulaciones con contenido de 0.0, 0.4, 4.0 y 40.0 µg/mL de extracto de luteína, astaxantina y zeaxantina.

Composiciones de Luteína, Astaxantina y Zeaxantina

Se realizó una dilución 1:5 de cada formulación utilizando un solvente orgánico, luego cada dilución se colocó en una cubeta de espectrofotómetro de 1 cm x 1 cm de ancho y largo. Se obtuvo el rango de transmitancia de cada dilución en el intervalo de 380 nm a 600 nm y luego se calcularon la fototoxicidad relativa (B), la supresión relativa de melatonina (C) y la sensibilidad escotópica relativa (V') de cada formulación con respecto a la formulación sin luteína, utilizando las siguientes ecuaciones:

$$\Delta_{BB} = 1 - \frac{\int_{280}^{600} TT(\lambda\lambda)BB(\lambda\lambda)d\lambda\lambda}{\int_{280}^{600} BB(\lambda\lambda)d\lambda\lambda} \quad [1]$$

$$\Delta CC = 1 - \frac{\int_{280}^{600} TT(\lambda\lambda)CC(\lambda\lambda)d\lambda\lambda}{\int_{280}^{600} CC(\lambda\lambda)d\lambda\lambda} \quad [2]$$

$$\Delta VV = 1 - \frac{\int_{280}^{600} TT(\lambda\lambda)VV'(\lambda\lambda)d\lambda\lambda}{\int_{280}^{600} VV'(\lambda\lambda)d\lambda\lambda} \quad [3]$$

En donde los valores $B(\lambda)$, $C(\lambda)$ y $V'(\lambda)$ utilizados para cada ecuación fueron tomados de las directrices internacionales publicadas por la Comisión Internacional de Protección contra Radiaciones No Ionizantes (ICNIRP), el Instituto Alemán de Normalización (DIN) y la Comisión Internacional de Iluminación (CIE), respectivamente. Los resultados obtenidos se graficaron y se calculó el área bajo la curva.

8.1. Resultados de Luteína

La Figura 1 muestra los resultados de la protección proporcionada por las composiciones al disminuir la fototoxicidad relativa ejercida por la exposición a la luz azul. La formulación con 0.4 $\mu\text{g/mL}$ de extracto de luteína ejerce una protección del 9.5% en relación con el blanco (sin xantofila). De igual manera, las formulaciones con 4.0 $\mu\text{g/mL}$ y 40.0 $\mu\text{g/mL}$ del extracto tienen protecciones del 15.4% y 44.0% respectivamente, en comparación con el blanco.

La Figura 2 muestra los resultados de la supresión relativa de melatonina por la acción de la luz azul. Los resultados muestran que las formulaciones con luteína ejercen una protección entre el 7.4% y el 29.6% en relación con el blanco.

La Figura 3 muestra la sensibilidad escotópica obtenida al utilizar cada una de las formulaciones; el rango de concentraciones utilizadas para la luteína retiene al menos el 90% de esta sensibilidad.

Los resultados en la Tabla 8 muestran que las composiciones de luteína de la presente invención tienen además una alteración mínima en la sensibilidad escotópica, en comparación, por ejemplo, con el uso de lentes de contacto con filtro de luz azul.

Tabla 8. Comparación de la protección relativa de la nanoemulsión de luteína con respecto a los resultados reportados para cinco marcas de lentes de contacto con filtro de luz azul según Leung et al.

Composiciones de la presente invención con Luteína	Fototoxicidad	Supresión de melatonina	Alteración de la sensibilidad escotópica
0.0 µg/mL	2.4 %	1.7 %	1.0 %
0.4 µg/mL	9.5 %	7.4 %	5.4 %
4.0 µg/mL	15.4 %	11.4 %	6.8 %
40.0 µg/mL	44.0 %	29.6 %	9.8 %
Lentes de contacto con filtro de luz azul	10.6 – 23.6 %	5.8 - 15.0 %	2.4 – 9.6%

Los resultados en la Tabla 8 muestran que las composiciones de luteína (0.4 y 4.0 µg/mL) ofrecen los mismos beneficios en cuanto a la sensibilidad escotópica que aquellos obtenidos utilizando barreras físicas, como los lentes de contacto con filtro de luz azul. Sin embargo, la composición que contiene 40.0 µg/mL proporciona una protección mejorada en relación con las anteriores.

8.2 Resultados de Astaxantina

La Figura 4 ilustra los resultados de la protección proporcionada por las composiciones que contienen astaxantina, al disminuir la fototoxicidad relativa provocada por la exposición a la luz azul. La formulación con 0.4 µg/mL de extracto de astaxantina ejerce una protección del 7.3% en relación con el blanco. De la misma manera, las formulaciones con 4.0 µg/mL y 40.0 µg/mL del extracto presentan una protección del 7.9% y 13.9% respectivamente, en comparación con el blanco.

La Figura 5 ilustra los resultados de la inhibición relativa de la melatonina por la acción de la luz azul. Los resultados muestran que las composiciones con astaxantina ejercen una protección entre el 7.0% y el 13.4% en relación con el blanco.

La Figura 6 muestra la sensibilidad escotópica obtenida al utilizar cada una de las composiciones con astaxantina; el rango de concentraciones utilizadas para la astaxantina retiene al menos el 90% de esta sensibilidad.

Los resultados mencionados anteriormente se resumen en la Tabla 9. Esta muestra que la protección contra la luz azul ejercida por las formulaciones con astaxantina es similar a la encontrada al utilizar lentes de contacto con filtro de luz azul.

Tabla 9. Comparación de la protección relativa de la nanoemulsión de Astaxantina con respecto a los resultados reportados para cinco marcas de lentes de contacto con filtro de luz azul de acuerdo con Leung et al.

Composiciones de la presente invención con Astaxantina	Fototoxicidad	Supresión de melatonina	Alteración de la sensibilidad escotópica
0.0 µg/mL	2.4 %	1.7 %	1.0 %
0.4 µg/mL	7.3 %	7.0 %	6.6 %
4.0 µg/mL	7.9 %	7.5 %	6.8 %
40.0 µg/mL	13.9 %	13.4 %	8.9 %
Lentes de contacto con filtro de luz azul	10.6 – 23.6 %	5.8 - 15.0 %	2.4 – 9.6%

8.3 Resultados de Zeaxantina

La Figura 7 ilustra los resultados de la protección proporcionada por las composiciones que contienen zeaxantina, al disminuir la fototoxicidad relativa provocada por la exposición a la luz azul. La formulación con 0.4 µg/mL de extracto de zeaxantina ejerce una protección del 7.7% en relación con el blanco. De la misma manera, las formulaciones con 4.0 µg/mL y 40.0 µg/mL del extracto presentan una protección del 9.3% y 25.7% respectivamente, en comparación con el blanco.

La Figura 8 ilustra los resultados de la inhibición relativa de la melatonina por la acción de la luz azul. Los resultados muestran que las formulaciones con zeaxantina ejercen una protección del 7.2% al 20.5% en relación con el blanco.

La Figura 9 muestra la sensibilidad escotópica obtenida al utilizar cada una de las formulaciones; el rango de concentraciones utilizadas para la zeaxantina retiene al menos el 89.9% de esta sensibilidad.

Los resultados mencionados anteriormente se resumen en la Tabla 10. Esta muestra que la protección contra la luz azul ejercida por las formulaciones con zeaxantina es similar a la encontrada al utilizar lentes de contacto con filtro de luz azul.

Tabla 10. Comparación de la protección relativa de la nanoemulsión de Zeaxantina con respecto a los resultados reportados para cinco marcas de lentes de contacto con filtro de luz azul según Leung et al.

Composiciones de la presente invención con Zeaxantina	Fototoxicidad	Supresión de melatonina	Alteración de la sensibilidad escotópica
0.0 µg/mL	2.4 %	1.7 %	1.0 %
0.4 µg/mL	7.7 %	7.2 %	6.8 %
4.0 µg/mL	9.3 %	8.4 %	6.9 %
40.0 µg/mL	25.7 %	20.5 %	10.1 %
Lentes de contacto con filtro de luz azul	10.6 – 23.6 %	5.8 - 15.0 %	2.4 – 9.6%

Ejemplo 9. Residencia de xantofilas en la superficie ocular.Metodología:

A) Fueron administrados aproximadamente 50 μ L de una formulación de luteína, con y sin DMPC o DPMG, en la superficie ocular de voluntarios sanos con consentimiento informado previo. Posteriormente, se tomaron muestras de fluido lagrimal de cada voluntario a los 15s, 60s, 150s, 300s y 450s. Las muestras fueron procesadas para la extracción de luteína. La concentración de luteína en cada muestra se determinó utilizando técnicas de HPLC y/o HPLC-MS propietarias.

Las concentraciones de luteína se representaron gráficamente en función del tiempo en el que se obtuvo la muestra. Se obtuvo una curva para la formulación de luteína con DMPC y una curva para la formulación de luteína sin DMPC (Figura 10). Al comparar ambas curvas, se encontró que la adición de DMPC a la formulación promueve la retención de luteína en la superficie ocular durante un tiempo más prolongado y en mayor medida. Es decir, se encontró una mayor concentración de luteína en la primera medición al usar la formulación con DMPC, y este evento se mantuvo a lo largo del tiempo. Además, con la formulación con DMPC, la luteína aún se cuantificó en las muestras de lágrimas en el punto de muestreo de 150 s, mientras que la luteína de la formulación sin DMPC solo fue cuantificable hasta 60 s. Por lo tanto, la adición de DMPC a la formulación permite la retención de luteína en la superficie ocular en mayor medida y durante más tiempo que la formulación sin este fosfolípido.

B) Fueron administrados aproximadamente 50 μ L de una formulación de astaxantina, con y sin DMPC o DPMG, en la superficie ocular de voluntarios sanos con consentimiento informado previo. Sus párpados fueron mantenidos cerrados manualmente durante 30 s. A continuación, se tomaron muestras de fluido lagrimal de cada voluntario a los 15s, 60s, 150s, 300s y 450s. Las muestras fueron procesadas para la extracción de astaxantina. La concentración de astaxantina en cada muestra se determinó utilizando técnicas de HPLC y/o HPLC-MS propietarias.

C) Fueron administrados aproximadamente 50 μ L de una formulación de zeaxantina, con y sin DMPC o DPMG, en la superficie ocular de voluntarios sanos con consentimiento informado previo. Sus párpados fueron mantenidos cerrados manualmente durante 30 s. A continuación, se tomaron muestras de fluido lagrimal de cada voluntario a los 15s, 60s, 150s, 300s y 450s. Las muestras fueron procesadas para la extracción de zeaxantina. La concentración de luteína en cada muestra se determinó utilizando técnicas propias de HPLC y/o HPLC-MS.