

COLIRIO OFTALMOLÓGICO Y/O VEHÍCULO FARMACÉUTICO INDICADO PARA EL RESTABLECIMIENTO Y LA PROTECCIÓN DE LA HISTÉRESIS DE LA PELÍCULA LAGRIMAL

5

DESCRIPCIÓN

SECTOR TECNOLÓGICO

La presente invención se enmarca en el sector de la oftalmología, específicamente en el desarrollo de colirios oftálmicos avanzados. Este campo abarca formulaciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de enfermedades oculares crónicas. La tecnología desarrollada combina enfoques innovadores en la tribología ocular y la bioingeniería de la película lagrimal, centrándose en la restauración de sus propiedades reológicas para mejorar la lubricación, estabilidad y salud de la superficie ocular. Además, la invención se posiciona dentro del ámbito de las formulaciones oftálmicas de liberación controlada, con tecnologías que optimizan la tensión superficial, la osmolaridad y la viscosidad, proporcionando una solución terapéutica más eficaz y duradera.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La contaminación ambiental, el uso excesivo de dispositivos electrónicos, la reducción de las horas de sueño y una alimentación deficiente son factores que han demostrado degradar el equilibrio protector de las glándulas lagrimales. Estas condiciones contribuyen al desarrollo de diversas enfermedades oculares tales como Síndrome de ojo seco, Ojo seco asociado al síndrome de Sjögren, Ojo seco neuropático o Queratocono afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes.

En la literatura se encuentran diversas formulaciones destinadas a tratar estas patologías. Por ejemplo, la patente US8367746B describe lentes de contacto de hidrogel de silicona que presentan un módulo reducido y un ángulo de contacto optimizado, lo que mejora su humectabilidad. Estos lentes son adecuados para uso prolongado, permitiendo un uso continuo de hasta 30 días o más. Su diseño flexible e hidrofílico proporciona ventajas significativas en términos de confort y protección ocular.

Por otro lado, la patente ES2906431 presenta una composición basada en ectoína, hidroxiectoína y sus derivados (sales, ésteres o amidas). Esta formulación está destinada al tratamiento y profilaxis de enfermedades asociadas con un trastorno de la película lagrimal, como la queratoconjuntivitis seca hiperevaporativa. La composición, presentada en forma de liposomas, mejora la fluidización de la capa lipídica secretada por las glándulas de Meibomio, restaurando la estabilidad de la película lagrimal.

Asimismo, la patente US9561191B2 propone un método innovador para formar un producto farmacéutico directamente sobre la superficie de un envase. Este sistema permite la creación de dosis individuales en forma de película soluble, utilizando polímeros solubles en agua que se depositan sobre un sustrato. Este enfoque asegura una dosificación precisa y eficiente para aplicaciones oftálmicas.

A pesar de los avances mencionados, persiste la necesidad de un producto que aborde integralmente los problemas de la película lagrimal y el sistema tribológico ocular. En este contexto, el desarrollo del presente producto se llevó a cabo aplicando rigurosamente el método científico, comenzando con la observación detallada de la estructura ocular y, en particular, de la película lagrimal. Esta película se entiende como un sistema tribológico que regula las interacciones mecánicas entre superficies en contacto y movimiento, como los párpados, la córnea y el epitelio conjuntival y palpebral.

A partir de esta observación, surgió la pregunta: ¿Cómo restablecer y proteger integralmente la película lagrimal y sus componentes esenciales? Se identificó una necesidad no cubierta en el mercado, ya que la mayoría de los colirios oftalmológicos se centran únicamente en reemplazar la lágrima natural con soluciones artificiales, sin abordar la recuperación integral de la tribología ocular. Este enfoque integral es fundamental para reducir el desgaste y la fricción causados por el parpadeo, preservando la salud ocular a largo plazo.

Estas patologías, relacionadas con la sequedad ocular, la inflamación y el daño celular, han impulsado la creación de formulaciones que se exponen en este documento, las cuales están enfocadas en los siguientes objetivos:

1. Restablecer y proteger las mucinas secretadas por células caliciformes

dichas células producen las proteínas Muc5AC, las cuales son responsables de las propiedades reológicas de la película lagrimal, como la tixotropía y la rehopexia.

2. Proteger las células oculares del estrés oxidativo

Este aspecto busca proteger la película lagrimal de agresiones endógenas (radicales libres, daño celular) y exógenas (luz ultravioleta, contaminación), que afectan la salud ocular, especialmente en condiciones como el ojo seco iatrogénico.

3. Incorporar un sistema de liberación controlada y prolongada, En el desarrollo de este nuevo colirio oftalmológico desde un vehículo farmacéutico, que simula las condiciones naturales de la película lagrimal, proporcionando una liberación controlada y prolongada de los componentes activos que ofrezca las siguientes ventajas:

- o Mejora de la biodisponibilidad.
- o Reducción de la toxicidad.
- o Mayor estabilidad del principio activo.
- o Prolongación de la acción terapéutica.

Estos tres objetivos están diseñados para restaurar y proteger la tribología ocular, que como menciono anteriormente abarca las interacciones mecánicas entre el globo ocular y los párpados, asegurando una adecuada lubricación y un óptimo funcionamiento ocular, esenciales para la salud de la superficie ocular. Al abordar integralmente las propiedades reológicas de la película lagrimal, estos enfoques mejoran su histéresis, fortaleciendo sus características tixotrópicas y rehopecticas. Esto proporciona una mayor estabilidad y una lubricación más eficiente, optimizando el ángulo de desplazamiento de la película lagrimal durante el parpadeo.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Este nuevo colirio está indicado para pacientes que sufren patologías oculares crónicas, relacionadas con el ojo seco, la degeneración celular debido a estrés oxidativo o condiciones inflamatorias, considerando dentro de su formulación el uso de los siguientes compuestos:

15

1. PRINCIPIOS ACTIVOS

Para el tratamiento de estas patologías, se cuenta con los siguientes principios activos, los cuales pueden ir dentro de la formulación general en un rango entre 0.05 a 10%, como únicos principios activos o en combinaciones de los mismos.

20

a. Cevimeline:

La Cevimeline es un fármaco agonista colinérgico utilizado principalmente para tratar la sequedad bucal en pacientes con síndrome de Sjögren, una enfermedad autoinmune que afecta las glándulas exocrinas. También, han demostrado su eficacia en el tratamiento del síndrome de ojo seco, debido a sus mecanismos de acción, tales como:

25

1. Unión selectiva a receptores muscarínicos M3

La Cevimeline se une a los receptores M3 presentes en las glándulas lagrimales y otras glándulas exocrinas.

2. Activación de la vía colinérgica

5 Imita la acción de la acetilcolina, activando los receptores M3.

3. Estimulación de la secreción lagrimal

Provoca un aumento del flujo de calcio intracelular y la activación de canales iónicos, estimulando la secreción de agua y electrolitos.

4. Incremento en la producción de lágrimas

10 Mejora la lubricación ocular al aumentar tanto el volumen como la calidad de la película lagrimal.

5. Estimulación de otras glándulas exocrinas

Incluye las glándulas de Meibomio, contribuyendo a mejorar la capa lipídica de la película lagrimal.

15 **6. Duración de acción prolongada**

Ofrece un efecto sostenido en comparación con la acetilcolina natural.

7. Efectos sistémicos limitados

Su alta selectividad por los receptores M3 y su forma farmacéutica en colirio reduce los efectos adversos sistémicos.

20 A diferencia de los tratamientos convencionales que solo proporcionan lágrimas artificiales, la Cevimeline promueve la producción natural de lágrimas y mejora la calidad de la película lagrimal, lo que se traduce en una mejor protección y lubricación ocular. Este fármaco representa una opción prometedora para el manejo del ojo seco, especialmente en el contexto del

25 síndrome de Sjögren, donde la sequedad ocular es un síntoma crónico y debilitante.

b. Metilcobalamina

5 La metilcobalamina es especialmente útil en casos de daño en las fibras nerviosas oculares. Este compuesto se emplea para disminuir la progresión de la degeneración macular relacionada con la edad, así como la inflamación y la degeneración de la retina en pacientes con ojo seco neuropático. Su capacidad para promover la regeneración nerviosa la convierte en un aliado clave en el manejo de estas afecciones oculares.

c. Riboflavina

10 La riboflavina, en combinación con luz ultravioleta, se utiliza en el proceso de cross-linking corneal, un tratamiento diseñado para fortalecer la córnea en pacientes con queratocono. Este procedimiento mejora la resistencia biomecánica de la córnea, ralentizando la progresión de la enfermedad y reduciendo la necesidad de intervenciones más invasivas, como el trasplante corneal.

d. Alfatocoferol

20 El Alfatocoferol, un potente antioxidante liposoluble, desempeña un papel crucial en la protección de las células oculares contra el daño oxidativo. Su acción contribuye a reducir la inflamación ocular al neutralizar los radicales libres y proteger las membranas celulares. Los principales mecanismos de acción del Alfatocoferol incluyen:

1. Neutralización de radicales libres

25 Los radicales libres son moléculas altamente reactivas que dañan células y tejidos, incluidos los oculares. El Alfatocoferol dona electrones a estos

compuestos, deteniendo las reacciones en cadena que generan daño celular.

2. Protección de las membranas celulares

Las membranas celulares, compuestas principalmente de lípidos, son especialmente vulnerables al estrés oxidativo. El Alfatocoferol, al ser liposoluble, se incorpora a estas membranas, protegiéndolas de la peroxidación lipídica y manteniendo su integridad funcional.

3. Regeneración de otros antioxidantes

El Alfatocoferol ayuda a regenerar otros antioxidantes como la vitamina C, maximizando la defensa antioxidante global de las células oculares frente al estrés oxidativo.

Además, el Alfatocoferol contribuye a mantener las **propiedades reológicas** de la película lagrimal, favoreciendo su comportamiento **pseudoplástico**, lo cual es fundamental para una adecuada lubricación ocular.

e. Lactoferrina

La lactoferrina desempeña múltiples funciones esenciales en la salud ocular. Esta glicoproteína tiene propiedades antimicrobianas, antioxidantes y antiinflamatorias, que ayudan a proteger la superficie ocular de infecciones y daño celular. Asimismo, actúa como secretagogo de mucinas, mejorando la calidad de la película lagrimal y contribuyendo a su rheopecticidad, una propiedad clave para mantener la estabilidad y funcionalidad de la lágrima en condiciones adversas.

2. AGENTES DE FORMULACIÓN

Los agentes de formulación son sencillos y se tienen en la siguiente tabla con sus rangos de proporciones:

Agentes	Rango en %
Lubricantes	0.05-3
Solubilizante / liberador	1-4
Preservantes	0.005-2
Regulador de tonicidad	c.s.p
Regulador de pH	c.s.p

a. Lubricantes

El uso de lubricantes en un colirio es fundamental para mejorar la comodidad ocular, proteger la superficie del ojo y tratar o prevenir diversas afecciones relacionadas con la sequedad ocular. Para ello se cuenta con los siguientes lubricantes donde se selecciona uno de ellos o mezclas de ellos

Hialuronato de Sodio, Carboximetilcelulosa (CMC),
hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), Glicerina, Polietilenglicol (PEG) y/o
Propilenglicol (PG), Dexpanthenol, Polivinil Alcohol (PVA), Trehalosa,
Manitol o Sorbitol

b. Solubilizantes, emulsificantes, agentes de liberación controlada.

Un solubilizante puede formar complejos de liberación controlada, lo cual es útil en ciertas circunstancias. Estos complejos no solo facilitan la solubilidad del principio activo, sino que también pueden modificar su perfil de liberación, prolongando su efecto terapéutico. Se puede contar con los siguientes en mezcla o selección única.

Hidroxipropilbetaciclodextrina, sorbitol, Polisorbato-80, Poloxámero 188,
Poloxámero 407, Cremofor EL, Labrafil M1944 CS, Labrasol,
Betaciclodextrina sulfobutiléter (SBE-CD), Fosfatidilcolina, Fosfatidilserina,
Span 20, Span 80, Capril-caprilil

c. Preservantes

En formulaciones oftálmicas, los conservantes son esenciales para prevenir la contaminación microbiana en envases multidosis, pero deben ser seleccionados cuidadosamente para evitar irritación o toxicidad ocular. Estos se pueden seleccionar entre la siguiente lista

Ácido Sórbico, Cloruro de benzalconio, Poliquaternio-1, Clorhexidina, Tiomersal, Feniletanol, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), Sorbato de Potasio, Octoxinol, Clorito de Sodio, Perborato de sodio.

d. Regulador de tonicidad

Osmolaridades incorrectas pueden generar estrés osmótico en las células oculares, lo que podría provocar inflamación, daño tisular o incluso complicaciones a largo plazo, como sequedad ocular. Para ello se cuenta con los siguientes reguladores de osmolaridad, donde se selecciona uno de ellos o mezclas de ellos:

Cloruro de Sodio, Cloruro de Potasio, Fosfato de Sodio, Borato de Sodio, glicerol, manitol, sorbitol y/o lactato de sodio,

e. Regulador de pH

Los reguladores de pH son esenciales en los colirios para mantener el pH de la formulación compatible con la lágrima natural (normalmente alrededor de pH 7.4), minimizando la irritación ocular y asegurando la estabilidad química del principio activo.

NaOH o HCL, Fosfato de sodio monobásico (NaH_2PO_4) y fosfato de sodio dibásico (Na_2HPO_4), Ácido bórico (H_3BO_3) y borato de sodio ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$), tampones de acetato, lactatos, carbonatos, histidina.

Estos compuestos, al trabajar en conjunto, ofrecen un colirio para el manejo de diversas enfermedades oculares, promoviendo la salud y el bienestar de la superficie ocular. A continuación, se muestran unos ejemplos de formulación.

5

Fórmula 1 Colirio Oftálmico: Cada mL de solución oftálmica debe contener	
COMPONENTE	CONCENTRACIÓN
Cevimeline	0.05% – 0.1% (0.5 – 1 mg/ml)
Hialuronato de Sodio	Peso molecular 500.000 – 900.000 Dalton 0.1% - 0.5% (1 – 5 mg/ml)
Hidroxipropilbetaciclodextrina	1.0% – 2.0% (10 – 20 mg/ml)
Ácido Sórbico	1.0 mg
Cloruro de Sodio	0,4% - 1 % 4 - 10 mg
Polisorbato-80	0.80 mg
NaOH o HCL	c.s.p.

Fórmula 2 Colirio Oftálmico: Cada mL de solución oftálmica debe contener	
COMPONENTE	CONCENTRACIÓN
Lactoferrina	2% - 4% (20 – 40 mg/ml)
Carboximetilcelulosa Sódica	0,2% - 0,5% (2 - 5 mg/ml)
Hidroxipropilbetaciclodextrina	1.0% – 2.0% (10 – 20 mg/ml)

Ácido Sórbico	1.0 mg
Cloruro de Sodio	0,4% - 1 % 4 - 10 mg
Polisorbato-80	0.80 mg
NaOH o HCL	c.s.p.

Fórmula 3 Colirio Oftálmico: Cada mL de solución oftálmica debe contener	
COMPONENTE	CONCENTRACIÓN
Cevimeline	0.05% – 0.1% (0.5 – 1 mg/ml)
Lactoferrina	2% - 4% (20 – 40 mg/ml)
Hidroxipropilbetaciclodextrina	1.0% – 2.0% (10 – 20 mg/ml)
Ácido Sórbico	1.0 mg
Cloruro de Sodio	0,4% - 1 % 4 - 10 mg
Polisorbato-80	0.80 mg
NaOH o HCL	c.s.p. (Cantidad suficiente para)

Fórmula 4 Colirio Oftálmico: Cada mL de solución oftálmica debe contener	
COMPONENTE	CONCENTRACIÓN
Cevimeline	0.05% – 0.1% (0.5 – 1 mg/ml)
Methylcobalamin	0.1% - 1.0% (1 – 10 mg/ml)
Hidroxipropilbetaciclodextrina	1.0% – 2.0% (10 – 20 mg/ml)
Ácido Sórbico	1.0 mg
Cloruro de Sodio	0,4% - 1 % 4 - 10 mg

Polisorbato-80	0.80 mg
NaOH o HCL	c.s.p. (Cantidad suficiente para)

Fórmula 5 Colirio Oftálmico: Cada mL de solución oftálmica debe contener	
COMPONENTE	CONCENTRACIÓN
Lactoferrina	2% - 4% (20 – 40 mg/ml)
Methylcobalamin	0.1% - 1.0% (1 – 10 mg/ml)
Hidroxipropilbetaciclodextrina	1.0% – 2.0% (10 – 20 mg/ml)
Ácido Sórbico	1.0 mg
Cloruro de Sodio	0,4% - 1 % 4 - 10 mg
Polisorbato-80	0.80 mg
NaOH o HCL	c.s.p. (Cantidad suficiente para)

Fórmula 1 Vehículo Oftálmico: Cada mL de solución oftálmica debe contener	
COMPONENTE	CONCENTRACIÓN
Riboflavina	0.005% - 0.01% (0.05 – 0.1 mg/ml)
Hialuronato de Sodio	Peso molecular 500.000 – 900.000 Daltons 0.3% - 0.5% (3 – 5 mg/ml)
Ácido Sórbico	1.0 mg
Cloruro de Sodio	0,4% - 1 % 4 - 10 mg
Polisorbato-80	0.80 mg

NaOH o HCL	c.s.p. (Cantidad suficiente para)
------------	--------------------------------------

Fórmula 2 Vehículo Oftálmico: Cada mL de solución oftálmica debe contener,	
COMPONENTE	CONCENTRACIÓN
Riboflavina	0.005% - 0.01% (0.05 – 0.1 mg/ml)
Alfa-tocoferol	0.5% - 1% (5 – 10 mg/ml) 5.000 IU – 10.000 IU
Ácido Sórbico	1.0 mg
Cloruro de Sodio	0,4% - 1 % 4 - 10 mg
Polisorbato-80	0.80 mg
NaOH o HCL	c.s.p. (Cantidad suficiente para)

5 EVALUACIÓN DE PROPIEDAD FISICOQUÍMICAS

Las formulaciones desarrolladas cuentan con un estricto control de las siguientes propiedades fisicoquímicas, clave para su eficacia y seguridad:

1. Tensión Superficial

- 10 Este parámetro, incluido como reivindicación en nuestra patente, se mantiene en un rango de 40 ± 5 dinas/cm, similar al fluido lagrimal. Esto prolonga el tiempo de ruptura de la película lagrimal, aumentando la permanencia del principio activo en la superficie ocular.

2. Osmolaridad

- 15 La solución es levemente hipoosmolar, con un rango de 260–290

mOsmol/Kg, facilitando la penetración del principio activo hacia el sitio de acción, mejorando su eficacia terapéutica.

3. Coeficiente de Fricción

Este se regula mediante la viscosidad, establecida entre 20 y 30 milipoises.

5 Esta característica confiere al vehículo una condición de solución hiperviscosa, optimizando la lubricación sin generar visión borrosa.

4. Sistema de Preservación

El colirio se presenta en un frasco gotero con tecnología libre de preservantes en multidosis, garantizando la inocuidad del producto y

10 evitando efectos adversos asociados al uso prolongado de conservantes.