



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej
Polskiej

(96) Data i numer zgłoszenia patentu europejskiego:
07.07.2016 16382321.4

(97) O udzieleniu patentu europejskiego ogłoszono:
**21.11.2018 Europejski Biuletyn Patentowy 2018/47
EP 3266446 B1**

(13) **T3**
(51) **Int.Cl.**
A61K 9/107 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(54) Tytuł wynalazku:

Kompozycja oftalmiczna zawierająca olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha

(30) Pierwszeństwo:

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

10.01.2018 w Europejskim Biuletynie Patentowym nr 2018/02

(45) O złożeniu tłumaczenia patentu ogłoszono:

31.05.2019 Wiadomości Urzędu Patentowego 2019/05

(73) Uprawniony z patentu:

Laboratorios SALVAT, S.A., Esplugues de Llobregat-Barcelona, ES

(72) Twórca(y) wynalazku:

FRANCISCA IZQUIERDO TORRES, Esplugues de Llobregat - Barcelona, ES
SANDRA MARCHAN SANCHO, Esplugues de Llobregat - Barcelona, ES
ISABEL DELGADO GAÑÁN, Esplugues de Llobregat - Barcelona, ES

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Rafał Witek
WTS RZECZNICZY PATENTOWI
WITEK, ŚNIEŻKO I PARTNERZY
ul. R. Weigla 12
53-114 Wrocław

PL/EP 3266446 T3

Uwaga:

W ciągu dziewięciu miesięcy od publikacji informacji o udzieleniu patentu europejskiego, każda osoba może wnieść do Europejskiego Urzędu Patentowego sprzeciw dotyczący udzielonego patentu europejskiego. Sprzeciw wnosi się w formie uzasadnionego na piśmie oświadczenia. Uważa się go za wniesiony dopiero z chwilą wniesienia opłaty za sprzeciw (Art. 99 (1) Konwencji o udzielaniu patentów europejskich).

Opis

DZIEDZINA WYNALAZKU

[0001] Przedmiotowy wynalazek dotyczy kompozycji oftalmicznych zawierających fazę olejową zawierającą olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha, jeden lub większą liczbę środków powierzchniowo czynnych i fazę wodną oraz ich zastosowania w leczeniu chorób oczu.

TŁO WYNALAZKU

[0002] Rogówka jest przezroczystą przednią częścią oka, która pokrywa tęczówkę, źrenicę i przednią komorę oka. Ludzka rogówka ma kilka warstw. Najbardziej zewnętrzną warstwą jest nabłonek rogówki, niezwykle cienka wielokomórkowa warstwa nabłonka (nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący) szybko rosnących i łatwo regenerujących się komórek, utrzymywanych w stanie wilgotnym dzięki łzom. Nieregularność lub obrzęk nabłonka rogówki zakłóca gładkość na granicy faz powietrze/film łzowy, najważniejszej składowej całkowitej mocy refrakcyjnej oka, przyczyniając się w ten sposób do zmniejszenia ostrości wzroku. Jest ona ciągła z nabłonkiem spojówki i złożona z kilku warstw komórek, które są stale wyrzucane na zewnętrzną warstwę i regenerowane przez namnażanie w warstwie podstawowej nabłonka rogówki.

[0003] Spojówka wyściela wewnętrzną część powiek i pokrywa twardówkę. Jest ona złożona z nabłonka wielowarstwowego walcowatego nierogowaciejącego z komórkami kubkowymi, a także nabłonka wielowarstwowego walcowatego. Spojówka pomaga nawilżać oko, wytwarzając śluz i łzy, chociaż w mniejszej ilości niż gruczoł łzowy. Przyczynia się również do nadzoru immunologicznego i pomaga zapobiegać wnikaniu drobnoustrojów do oka.

[0004] Film łzowy pokrywający oko, znany jako przedrogówkowy film łzowy, ma trzy odrębne warstwy, od najbardziej zewnętrznej powierzchni: warstwy lipidowej, warstwy wodnej i warstwy śluzowej. Warstwa śluzu powleka rogówkę, zapewnia warstwę hydrofilową i umożliwia równomierne rozprowadzenie filmu łzowego. Mucyny obecne w filmie łzowym służą do utrzymania nawodnienia powierzchni oka i zapewnienia nawilżenia i właściwości antyadhezyjnych pomiędzy komórkami powierzchni oka a spojówkowymi podczas mrugania i do tworzenia bariery nabłonkowej, aby zapobiec wiązaniu patogenów do powierzchni oka.

[0005] Zaburzenia spojówki i rogówki są częstym źródłem dolegliwości oczu, ponieważ powierzchnia oka jest narażona na różne wpływy warunków zewnętrznych i jest szczególnie podatna na urazy, zakażenia, podrażnienia chemiczne, reakcje alergiczne i suchość. Ponowna epitelizacja spojówki i/lub rogówki i/lub zwiększenie wytwarzania mucyny, w szczególności MUC1 i MUC5AC, to strategie postępowania w przypadku kilku chorób oczu, takich jak suchość oczu (włączając zespół suchego oka, kserooftalmię, suchość skóry i zespół Sjögrena), zapalenie spojówek (włączając alergiczne zapalenie spojówek, wiosenne zapalenie rogówki i spojówki, atopowe zapalenie rogówki i spojówki, pemfigoid, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczną nekrolizę naskórka, wirusowe zapalenie rogówki i spojówki oraz rąbkowe zapalenie rogówki i spojówki), zapalenie skóry (w tym kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry), zapalenie brzegów powiek (włączając przewlekłe przednie zapalenie brzegów powiek, przewlekłe tylne zapalenie brzegów powiek), podwinięcie powiek (w tym porażenne podwinięcie powieki, inwolucyjne

podwinięcie powieki), zespół wiotkich powiek, oftalmopatia tarczycowa, skrzydlik, fałdy spojówkowe, uszkodzenie nabłonka wywołane przez środki konserwujące, uszkodzenia nabłonka lub przedniej komory oka wywołane chirurgią oka, niedobór komórek rąbka, owrzodzenia rogówki wywołane czynnikami fizycznymi lub chemicznymi, zapalenie rogówki (włączając martwicze zapalenie rogówki podścieliska, zespół Cogana, wrzód Moorena, neurotroficzne zapalenie rogówki, keratopatię ekspozycyjną, krystaliczne zakaźne zapalenie rogówki, powierzchowne punkcikowate zapalenie rogówki Thygesona, nitkowate zapalenie rogówki, nawracające nadżerki rogówki, dystrofię nabłonkowe i dystrofię Meesmana), zapalenie nadtwardówki i zapalenie błony naczyniowej oka.

[0006] Suchość oczu jest częstym zaburzeniem wywołującym zmiany w filmie łzowym i na powierzchni oka. Suchość oczu pojawia się, gdy oko nie wytwarza prawidłowo łez lub gdy łzy nie mają właściwej konsystencji i zbyt szybko wyparowują. Nieleczona suchość oczu może powodować infekcje oczu, owrzodzenie rogówki i ślepotę [Colligris i in., *Exper Opin Pharmacother.* 2014, 15 (10), 1371-1390]. Określenie "suchość oczu" stosowane w przedmiotowym wynalazku obejmuje zespół suchego oka, kseroftalmię, suchość skóry i zespół Sjögrena. Terapeutycznym podejściem do leczenia suchego oka jest gojenie uszkodzonego nabłonka rogówki [Versura i in., *Cornea.* 2013, 32 (4), 412-418]. Ponadto stwierdzono, że poziomy ekspresji mucyny w oczach, w szczególności MUC1, MUC2, MUC4 i MUC5AC, są znacząco niższe u pacjentów z zespołem suchego oka [Corrales i in., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011, 52 (11), 8363-8369; Uchino i in., *JAMA Ophthalmol.* 2014, 132 (8), 985-992]. Zatem, wspieranie wytwarzania mucyny, w szczególności MUC5AC, jest również obiecującym podejściem terapeutycznym w leczeniu suchości oczu. Przykłady takiej drogi leczenia opisano w Toda i in., *Amer. J. Ophthalmology.* 2014, 157 (3), 616-622 oraz Arakaki i in., *PLOS One,* 2014, 9 (5), e98390 (1-7). Ponadto nawilżanie powierzchni oka i wspieranie pozostawania łez na powierzchni oka, poprawia objawy suchego oka. Tak więc, preparaty sztucznych łez, takie jak preparaty sztucznych łez oparte na lipidach, zawierające albo olej rycynowy, albo trójgliceryd o średniej długości łańcucha, zostały ujawnione w leczeniu choroby suchego oka [Simmons i in., *Clinical Therapeutics.* 2015, 37 (4), 858-868; Hasegawa i in., *J Vet Med Sci.,* 2014, 76 (9), 1219-1224; Kaercher i in., *Clinical Ophthalmology.* 2014, 8, 1147-1155; Zhang i in., *Nanotechnology.* 2014, 25 (12), 125101; Maïssa i in., *Contact Lens Anterior Eye.* 2010, 33 (2), 76-82; Khanal i in., *Cornea.* 2007, 26 (2), 175-181; Mohan i in., *Int J Pharm Bio Sci.* 2012, 3 (3), 1-13; WO 2014/153733 A1; WO 2013/086449 A1; WO 2013/086438 A1; WO 2010/141648 A2].

[0007] Zapalenie spojówek jest częstym stanem, który powoduje zaczerwienienie i zapalenie spojówki. Określenie zapalenie spojówek stosuje się w przedmiotowym wynalazku jako obejmujące alergiczne zapalenie spojówek, wiosenne zapalenie rogówki i spojówki, atopowe zapalenie rogówki i spojówki, pemfigoid, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczną nekrolizę naskórka, wirusowe zapalenie rogówki i spojówki oraz rąbkowe zapalenie rogówki i spojówki. Alergiczne zapalenie spojówek (wywołane reakcją alergiczną na substancję, taką jak pyłki lub roztocza kurzu) i wiosenne zapalenie rogówki (alergiczna choroba oczu, która szczególnie dotyka młodych chłopców) mogą powodować zmiany w stanie rogówki [Mimura i in., *Curr Eye Res.* 2012, 37 (10), 864-870; Miyoshi i in., *Cornea.* 2001, 20 (7), 743-747]. Atopowe zapalenie rogówki i spojówki (które jest przewlekłą alergiczną chorobą oczu, która występuje najczęściej u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry w wywiadzie) charakteryzuje się zmianami w ekspresji mucyny, w szczególności MUC16 i MUC5AC. Autorzy Mantelli i in., w *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008, 8 (5), 477-483 odnotowali, że u pacjentów z wiosennym zapaleniem rogówki i spojówki, skuteczne leczenie lekami przeciwalergicznymi i przeciwzapalnymi związane było ze zwiększeniem ekspresji MUC5AC, która

była zmniejszona u pacjenta cierpiącego na tę chorobę. Kardon i in. w *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1999, 40 (7), 1328-1335 odnotowali, że utrata funkcjonalnego białka MUC1 poprzez rekombinację homologiczną prowadzi do zwiększenia częstości i ciężkości zapalenia spojówek i zapalenia brzegów powiek u myszy. Tak więc, reepitelizacja i sprzyjanie ekspresji mucyny, w szczególności MUC5AC, są kluczowymi czynnikami w leczeniu tych chorób. Obecnie, powszechne sposoby leczenia zapalenia spojówek obejmują kompozycje oftalmiczne zawierające antybiotyki, leki przeciwhistaminowe lub steroidy.

[0008] Chlorek benzalkoniowy (BAK), środek konserwujący najczęściej stosowany w kroplach do oczu, wykazuje działanie toksyczne w badaniach laboratoryjnych, eksperymentalnych i klinicznych. Wykazano, że powoduje on przerwanie bariery nabłonkowej rogówki [Baudouin i in., *Prog Retin Eye Res.* 2010, 29 (4) 312-334; Barabino i in., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014, 55 (10), 6499-6504; Liu i in., *Chin Med J.*, 2015, 128 (18), 2444-2449]. Dorennavar i in., w *Indian J. Clin. i Exper. Ophthalmology*, 2015; 1 (4): 191-196 ujawnili, że rebapamid, lek zwiększający wytwarzanie mucyny za pośrednictwem ekspresji genu MUC1 i MUC4, jest użyteczny w leczeniu zespołu suchego oka (powodowanego między innymi przez substancje konserwujące obecne w substytutach łez, takie jak chlorek benzalkoniowy, nadboran sodu, chlorek sodu), zaburzenia powierzchni oka i alergicznego zapalenia spojówek. Ponadto komórki kubkowe, które wytwarzają MUC5AC, ulegają zmniejszeniu przez traktowanie BAK [Barabino i in., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014, 55 (10), 6499-6504]. MUC5AC jest śluzem wydzielniczym tworzącym żel. Wydzielanie zazwyczaj występuje w odpowiedzi na bodziec, taki jak ciało obce na powierzchni oka. Zatem, sprzyjanie reepitelizacji i wytwarzania mucyny jest obiecującą strategią radzenia sobie z uszkodzeniami wywołanymi przez środki konserwujące.

[0009] Chirurgia okulistyczna, taka jak fotorefrakcyjna keratektomia i refrakcyjna operacja laserowa oczu *in situ*, powoduje uszkodzenie nabłonka rogówki, ponieważ zaburza funkcje barierowe rogówki, stabilność filmu łzowego i odruchu rogówkowego [Nejima i in., *Am J Ophthalmol.* 2005, 139 (1), 64-71; Chen i in. *J Refract Surg.* 2007, 23 (9), 916-923]. Operacja zaćmy uszkadza również powierzchnię oka i zmniejsza gęstość komórek kubkowych [Oh i in., *Jpn J Ophthalmol.* 2012, 56 (2), 113-118; Ke i in., *Yonsei Med J.* 2014, 55 (1), 197-202]. Lee i in. w *J. Ophthalmol.* 2016, 2016, ID 8150757 pokazują, że stymulacja wydzielania mucyny za pomocą dikwafosolu jest skuteczną strategią leczenia suchego oka po operacji zaćmy. Podobnie Mori i in. *Cornea*, 2014, 33 (7), 659-662 opisali, że leczenie dikwafosolem zwiększa wytwarzanie mucyny i poprawia subiektywne i obiektywne objawy utrzymującego się zespołu suchego oka po LASIK. Tak więc, sprzyjanie reepitelizacji rogówki i wytwarzania mucyny, w szczególności MUC5AC, pozwala na opanowanie uszkodzenia nabłonka lub przedniej komory rogówki wywołanych przez chirurgiczne zabiegi oczne.

[0010] Niedobór komórek rąbka charakteryzuje się utratą lub niedoborem komórek w rąbku rogówki, które są niezbędne do ponownego odbudowania komórek nabłonka rogówki i do funkcji barierowej rąbka. Kiedy następuje utrata tych komórek, nabłonek rogówki nie jest w stanie naprawić się i odnowić. Powoduje to rozpad nabłonka i trwałe uszkodzenia nabłonka, wrastanie nabłonka spojówki w rogówkę i neowaskularyzację, bliznowacenie rogówki i przewlekłe zapalenie. Wszystko to przyczynia się do utraty przejrzystości rogówki, ewentualnej utraty wzroku, przewlekłego bólu, światłowstrętu i niepowodzenia w zabiegu keratoplastyki. Optymalizacja utrzymania w zdrowiu powierzchni oka jest pierwszym krokiem w radzeniu sobie z niedoborem komórek rąbka. Często dochodzi do ciągłych urazów nabłonka rogówki z powodu wielu współistniejących zaburzeń zewnętrznych, takich jak suchość oczu, zapalenia powierzchni oka, stosowanie miękkich soczewek kontaktowych oraz urazów wywołanych toksycznością leku z wielu

leków do oczu. Poprawa utrzymania w zdrowiu powierzchni oka zapewnia lepsze środowisko dla przetrwania pozostałych komórek rąbka. Sprzyjanie reepitelizacji rogówki jest zatem przydatne w radzeniu sobie z niedoborem komórek rąbka [Wan i in., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011, 52 (2), 724-730; Tsai i in., N Engl J Med. 2000, 343 (2), 86-93; Sehic i in., J Funct Biomater. 2015, 6 (3), 863-888]. Obecnie, osiąga się to poprzez podawanie sztucznych łez bez środków konserwujących, zastosowanie punktowej okluzji, miejscowe podawanie cyklosporyny, miejscowe podawanie steroidów kortykosteroidowych lub zabieg chirurgiczny.

[0011] Pourazowe owrzodzenie rogówki, takie jak wywołane czynnikami fizycznymi, soczewkami kontaktowymi lub środkami chemicznymi, leczy się poprzez reepitelizację rogówki [Scardovi i in., Ophthalmologica. 1993, 206 (3), 119-124; Salman i in., Cutan Ocul Toxicol. 2010, 29 (2), 116-121; Wipperman i in., Am Fam Physician. 2013, 87 (2), 114-120]. Ujawniono również, że ekspresja MUC5AC zachodzi znacznie słabiej w oczach z owrzodzoną rogówką [Dogru i in., Curr Eye Res. 2005, 30 (10), 897-908]. Ponadto komórki kubkowe, które wytwarzają MUC5AC, giną w środkach alkalicznych. Tak więc, sprzyjanie reepitelizacji rogówki i wytwarzaniu mucyny, w szczególności MUC5AC, jest przydatne w leczeniu owrzodzeń rogówki, takich jak te wywołane przez czynniki fizyczne lub chemiczne. Obecnie leczenie owrzodzeń rogówki zazwyczaj wymaga stosowania miejscowych antybiotyków, a nawet zabiegów chirurgicznych.

[0012] Zapalenie rogówki jest stanem zapalnym rogówki, który może być spowodowany zakażeniem z udziałem bakterii, wirusów, grzybów lub pasożytów lub niewielkim urazem spowodowanym, na przykład poprzez zbyt długie noszenie soczewek kontaktowych. Określenie zapalenie rogówki stosowane w przedmiotowym wynalazku, obejmuje martwicze zapalenie rogówki podścieliska, zespół Cogana, wrzód Moorena, neurotroficzne zapalenie rogówki, keratopatię ekspozycyjną, krystaliczne zakaźne zapalenie rogówki, powierzchowne punkcikowate zapalenie rogówki Thygesona, nitkowate zapalenie rogówki, nawracające nadżerki rogówki, dystrofię nabłonkowe i dystrofię Meesmana. O'Brien i in. al., Arch Ophthalmol. 1995; 113 (10), 1257-1265 opisali, że reepitelizacja jest istotnym punktem końcowym w ocenie gojenia się wrzodziejącego zapalenia rogówki. Albiets i in., Optom Vis Sci. 2003, 80 (6), 420-430 odnotowali, że pacjenci cierpiący na nitkowate zapalenie rogówki wykazują zmniejszoną gęstość komórek kubkowych a nitkowate zapalenie rogówki jest stanem związanym z suchością oczu związaną z niedoborem wody (zespół suchego oka). Zatem, sprzyjanie reepitelizacji rogówki i/lub wytwarzaniu mucyny, w szczególności MUC5AC, umożliwia leczenie zapalenia rogówki. Obecnie zapalenie rogówki leczy się działając przeciwbakteryjnie, przeciwgrzybiczo lub przeciwwirusowo, kroplami steroidowymi lub kroplami zwilżającymi.

[0013] Zapalenie błony naczyniowej oka to zapalenie błony naczyniowej, warstwy barwnikowej, która leży pomiędzy warstwą wewnętrzną a włóknistą warstwą zewnętrzną siatkówki, składającej się z twardówki i rogówki. Tak więc, sprzyjanie reepitelizacji rogówki i/lub wytwarzaniu mucyny, w szczególności MUC5AC, umożliwia leczenie zapalenia rogówki. Zapalenie błony naczyniowej oka jest zwykle leczone steroidami glukokortykoidowymi.

[0014] Zapalenie skóry to stan zapalny skóry. Przykładami zapalenia skóry są kontaktowe zapalenie skóry i atopowe zapalenie skóry.

[0015] Zapalenia brzegów powiek jest stanem oczu charakteryzującym się przewlekłym zapaleniem powieki. Przykładami zapalenia brzegów powiek są przewlekłe przednie zapalenie brzegów powiek, przewlekłe tylne zapalenie brzegów powiek. Kardon i in. Research Nathalology & Visual Science, 1999, 40

(7), 1328-1335 odnotowali, że utrata funkcjonalnego białka MUC1 na drodze rekombinacji homologicznej prowadzi do zwiększenia częstości i ciężkości zapalenia spojówek i zapalenia brzegów powiek u myszy. Zatem, zwiększenie ekspresji MUC1 wydaje się być cenną strategią w leczeniu zapalenia brzegów powiek.

[0016] Podwinięcie powieki jest stanem chorobowym, w którym powieka (zazwyczaj dolna powieka) zwija się do wewnątrz. Jest to bardzo niewygodne, ponieważ rzęsy nieustannie trą o rogówkę i drażnią ją. Przykładami podwinięcia powłoki są porażenne podwinięcie powieki oraz inwolucyjne podwinięcie powieki.

[0017] Zespół opadającej powieki jest chorobą, której najbardziej charakterystyczne cechy często obejmują opadanie górnej powieki, którą można łatwo wywinąć, jak również brodawkowe zapalenie spojówek.

[0018] Oftalmopatia tarczycowa, znana również jako oftalmopatia Gravesa, jest autoimmunologicznym zaburzeniem zapalnym, wpływającym na oczodół wokół oka, charakteryzującym się chowaniem się górnej powieki, nieregularnym zamykaniem się powieki, puchnięciem (obrzękiem), zaczerwienieniem (rumieniem), zapaleniem spojówek i wytrzeszczem oczu (proptoza).

[0019] W stanie techniki istnieje zapotrzebowanie na alternatywne sposoby leczenia chorób oczu, w którym uwzględnia się reepitelizację i/lub wytwarzanie mucyny, w szczególności MUC1 i MUC5AC, takich jak suchość oczu (włączając zespół suchego oka, kseroftalmię, suchość skóry i zespół Sjögrena), zapalenie spojówek (włączając alergiczne zapalenie spojówek, wiosenne zapalenie rogówki i spojówki, atopowe zapalenie rogówki i spojówki, pemfigoid, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczną nekrolizę naskórka, wirusowe zapalenie rogówki i spojówki oraz rąbkowe zapalenie rogówki i spojówki), zapalenie skóry (w tym kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry), zapalenie brzegów powiek (włączając przewlekłe przednie zapalenie brzegów powiek, przewlekłe tylne zapalenie brzegów powiek), podwinięcie powiek (w tym porażenne podwinięcie powieki, inwolucyjne podwinięcie powieki), zespół wiotkich powiek, oftalmopatia tarczycowa, skrzydlik, fałdy spojówkowe, uszkodzenie nabłonka wywołane przez środki konserwujące, uszkodzenia nabłonka lub przedniej komory oka wywołane chirurgią oka, niedobór komórek rąbka, owrzodzenia rogówki wywołane czynnikami fizycznymi lub chemicznymi, zapalenie rogówki (włączając martwicze zapalenie rogówki podścieliska, zespół Cogana, wrzód Moorena, neurotroficzne zapalenie rogówki, keratopatię ekspozycyjną, krystaliczne zakażne zapalenie rogówki, powierzchowne punkcikowate zapalenie rogówki Thygesona, nitkowate zapalenie rogówki, nawracające nadżerki rogówki, dystrofie nabłonkowe i dystrofię Meesmana), zapalenie nadtwardówki i zapalenie błony naczyniowej oka, w szczególności do leczenia i/lub zapobiegania suchości oka, zapaleniu brzegów powiek, zapaleniu rogówki, takiemu jak nitkowate zapalenie rogówki i wrzodziejące zapalenie rogówki, zapaleniu spojówek obejmującemu atopowe zapalenie rogówki i spojówki, uszkodzeniom nabłonka wywołanym przez środki konserwujące, uszkodzeniom nabłonka lub przedniej komory rogówki wywołanych przez chirurgiczne zabiegi oczne, niedoborom komórek rąbka, wrzodom rogówki wywołanym czynnikami fizycznymi lub chemicznymi.

[0020] Publikacja międzynarodowa WO 2009/061607 A2 dotyczy kompozycji oftalmicznych zawierających materiały nierozpuszczalne w wodzie jako nośniki do dostarczania leków i rozważa się w niej możliwość zastosowania w tych kompozycjach razem oleju rycynowego i trójglicerydów o średniej długości łańcucha.

[0021] Publikacja międzynarodowa WO 2004/098592 A1 dotyczy kompozycji oftalmicznych do leczenia alergicznych chorób oczu zawierających oksazolidynonowe środki aktywne, olej rycynowy i/lub trójglicerydy o średniej długości łańcucha.

[0022] Zgłoszenie patentowe DE 31 02 593 A1 dotyczy preparatów farmaceutycznych zawierających Sotalol do zastosowania do oczu. W jednym z przykładów opisano kompozycję zawierającą ponadto olej rycynowy i trójglicerydy o średniej długości łańcucha.

[0023] W publikacji międzynarodowej WO 2010/141648 A2 ujawniono emulsje oftalmiczne do leczenia suchości oczu, zawierające mieszaninę oleju rycynowego z innym olejem.

[0024] W amerykańskim zgłoszeniu patentowym US 2014/0275263 A1 ujawniono emulsje oftalmiczne zawierające trójglicerydy o średniej długości łańcucha i pary środków powierzchniowo czynnych.

[0025] W europejskim zgłoszeniu patentowym EP 2 659 903 A2 ujawniono nanoemulsje cyklosporynowe, które zawierają trójglicerydy o średniej długości łańcucha.

[0026] W publikacji międzynarodowej WO 2014/153733 A1 ujawniono kompozycje oftalmiczne zawierające pierwszy lipid (stały) i drugi lipid (ciekły).

STRESZCZENIE WYNAŁAZKU

[0027] Twórcy wynalazku nieoczekiwanie stwierdzili, że mieszanina oleju rycynowego i trójglicerydu o średniej długości łańcucha sprzyja ekspresji mucyny, w szczególności MUC1 i MUC5AC i ponownej epitelizacji. Co bardziej zaskakujące, mieszanina oleju rycynowego i trójglicerydu o średniej długości łańcucha zapewnia efekt synergistyczny w ekspresji mucyny MUC1 i MUC5AC i ponownej epitelizacji, w szczególności w uszkodzeniach rogówki.

[0028] Zatem, w pierwszym aspekcie, przedmiotowy wynalazek dotyczy sterylnej kompozycji oftalmicznej zawierającej fazę olejową zawierającą olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha, jeden lub większą liczbę środków powierzchniowo czynnych i fazę wodną, przy czym pH kompozycji wynosi od 5,0 do 9,0.

[0029] W drugim aspekcie, przedmiotowy wynalazek dotyczy sterylnej kompozycji oftalmicznej zdefiniowanej w pierwszym aspekcie do zastosowania w medycynie.

[0030] W trzecim aspekcie, przedmiotem niniejszego wynalazku jest sterylna kompozycja oftalmiczna zdefiniowana w pierwszym aspekcie do zastosowania w leczeniu i/lub zapobieganiu chorobie oczu wybranej z grupy składającej się z suchości oczu (włączając zespół suchego oka, kseroftalmię, suchość skóry i zespół Sjögrena), zapalenia spojówek (włączając alergiczne zapalenie spojówek, wiosenne zapalenie rogówki i spojówki, atopowe zapalenie rogówki i spojówki, pemfigoid, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczną nekrolizę naskórka, wirusowe zapalenie rogówki i spojówki oraz rąbkowe zapalenie rogówki i spojówki), zapalenia skóry (włączając kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry), zapalenia brzegów powiek (włączając przewlekłe przednie zapalenie brzegów powiek, przewlekłe tylne zapalenie brzegów powiek), podwinięcia powiek (włączając porażenne podwinięcie powieki, inwolucyjne podwinięcie powieki), zespołu wiotkich powiek, oftalmopatii tarczycowej, skrzydlika, fałdów spojówkowych, uszkodzenia nabłonka wywołanego przez środki konserwujące, uszkodzenia nabłonka lub przedniej komory oka wywołanego chirurgią oka, niedoborów komórek rąbka, owrzodzenia rogówki wywołanego czynnikami fizycznymi lub chemicznymi, zapalenia rogówki (włączając martwicze zapalenie rogówki podścieliska, zespół Cogana, wrzód Moorena, neurotroficzne zapalenie rogówki, keratopatię ekspozycyjną, krystaliczne zakaźne zapalenie rogówki, powierzchowne punkcikowate zapalenie rogówki Thygesona, nitkowate zapalenie rogówki, nawracające nadżerki rogówki, dystrofie nabłonkowe i dystrofię Meesmana), zapalenia nadtwardówki i zapalenia błony naczyniowej oka, w szczególności w leczeniu i/lub zapobieganiu

suchości oka, zapaleniu brzegów powiek, zapaleniu rogówki, takim jak nitkowate zapalenie rogówki i wrzodziejące zapalenie rogówki, zapaleniu spojówek obejmującym atopowe zapalenie rogówki i spojówki, uszkodzeniu nabłonka wywołanego przez środki konserwujące, uszkodzeniu nabłonka lub przedniej komory rogówki wywołanych przez chirurgiczne zabiegi oczne, niedoborom komórek rąbka, wrzodom rogówki wywołanym czynnikami fizycznymi lub chemicznymi.

OPIS FIGUR RYSUNKU

[0031]

Figura 1 przedstawia wyniki otrzymane w Przykładzie 3 w odniesieniu do działania sprzyjającego gojeniu się ran w warunkach *in vivo* (wyrażonego jako AUC) dla mieszanin oleju rycynowego i trójglicerydu kaprylowo/kaprynowego (stosunek 1:1) przy stężeniach 2% i 100% w porównaniu z roztworem soli fizjologicznej (kontrola).

Figury 2 i 3 przedstawiają wpływ na ekspresję MUC1 i MUC5AC produktów zawierających 2,5% olejów (olej rycynowy i trójgliceryd kaprylowo/kaprynowy) przy różnych stosunkach oleju rycynowego do trójglicerydu kaprylowo/kaprynowego.

Figury od 4 do 9 przedstawiają wpływ na ekspresję MUC1 i MUC5AC produktów zawierających mieszaniny oleju rycynowego i trójglicerydu kaprylowo/kaprynowego (w stosunkach 50:1, 1:1 i 1:50) w porównaniu z efektem każdego z oleju z osobna.

SZCZEGÓŁOWY OPIS WYNAŁAZKU

Kompozycje według wynalazku

[0032] W pierwszym aspekcie, przedmiotowy wynalazek dotyczy sterylnej kompozycji oftalmicznej zawierającej fazę olejową zawierającą olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha, jeden lub większą liczbę środków powierzchniowo czynnych i fazę wodną, przy czym pH kompozycji wynosi od 5,0 do 9,0.

[0033] Określenie "sterylny", gdy charakteryzuje się kompozycje według wynalazku, oznacza, że wspomniane kompozycje są wolne od mikroorganizmów. Sterylną kompozycję można otrzymać poprzez filtrację przez filtr o średnicy oczka 0,22 μm .

[0034] Określenie "oftalmiczny", gdy charakteryzuje się kompozycje według wynalazku, oznacza, że wspomniane kompozycje są odpowiednie do zastosowania ich do oka. Zazwyczaj, odpowiednie kompozycje do zastosowania do oka mają pH od 4,0 do 9,0, korzystnie od 6,8 do 7,8. Kompozycje według wynalazku mają pH od 5,0 do 9,0. W szczególności kompozycje oftalmiczne według wynalazku są zasadniczo wolne od środków toksycznych dla oczu. Korzystnie, kompozycje oftalmiczne według wynalazku mają osmolalność od 150 do 500 mOsm/kg, korzystnie od 270 do 330 mOsm/kg.

[0035] Określenie "środek toksyczny dla oczu" odnosi się do związku, który wywołuje niepożądaną odpowiedź po zastosowaniu do oka, taką jak między innymi zaburzenia widzenia, podrażnienie oczu, światłowstręt, neuropatię wzrokową, ksenofilię (żółte widzenie), zaćmę, zwyrodnienie rogówki, odklejenie rogówki, uszkodzenie siatkówki, zapalenie spojówek, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, obrzęk płamki, reakcje alergiczne. Przykładami środków toksycznych dla oczu są chlorek benzalkoniowy, chlorobutanol,

paraben metylu, nadboran sodu, timerosal i środki zwiększające przenikanie, takie jak stearyloamina, oleiloamina i chlorek N-[1-(2,3-dioleiloksy)propylo] -N,N,N-trimetyloamoniowy (DOTAP).

[0036] Stosowane tu określenie "zasadniczo wolny od" należy interpretować jako zawierający mniej niż 5% wag. składnika w stosunku do całkowitej masy kompozycji, korzystnie mniej niż 1% wag., bardziej korzystnie mniej niż 0,5% wag., bardziej korzystnie mniej niż 0,1% wag., jeszcze bardziej korzystnie mniej niż 0,05% wag., jeszcze bardziej korzystnie mniej niż 0,01% wag., najkorzystniej wynosi 0% wag., tj. związek nie jest obecny w kompozycjach według wynalazku.

[0037] Określenie "wodna" gdy charakteryzuje się kompozycję według wynalazku oznacza, że wspomniane kompozycje zawierają wodę, korzystnie co najmniej 1% wag. wody w odniesieniu do całkowitej masy kompozycji, bardziej korzystnie co najmniej 10% wag. wody, bardziej korzystnie co najmniej 20% wag. wody, bardziej korzystnie co najmniej 30% wag. wody, bardziej korzystnie co najmniej 40% wag. wody, bardziej korzystnie co najmniej 50% wag. wody, bardziej korzystnie co najmniej 60% wag. wody, bardziej korzystnie co najmniej 70% wag. wody, bardziej korzystnie co najmniej 80% wag. wody, bardziej korzystnie co najmniej 85% wag. wody, bardziej korzystnie co najmniej 90% wag. wody. W szczególnie korzystnym przykładzie wykonania, kompozycje według przedmiotowego wynalazku zawierają co najmniej 80% wag. wody w stosunku do całkowitej masy kompozycji.

[0038] Określenie "olej rycynowy" odnosi się do oleju roślinnego otrzymanego poprzez sprasowanie nasion rośliny rącznika pospolitego (*Ricinus communis*). Jest to trójgliceryd, w którym około 90% łańcuchów kwasu tłuszczowego stanowi rycynolan; innymi znaczącymi składnikami są oleinian i linolany. Średni skład łańcuchów kwasów tłuszczowych w oleju rycynowym jest następujący:

- 85% - 95% kwasu rycynolowego,
- 2% - 6% kwasu oleinowego,
- 1% - 7% kwasu linolowego,
- 0% - 1% kwasu linolenowego,
- 0% - 2,5% kwasu stearynowego,
- 0,1% - 2% kwasu palmitynowego,
- 0,2% - 1,0% innych kwasów tłuszczowych.

[0039] Określenie „trójglicerydy o średniej długości łańcucha” lub „MCT” odnosi się do triestrów glicerolu i C₆-C₁₂ kwasów tłuszczowych, przykłady wymienionych kwasów tłuszczowych to kwas kapronowy (C₆), kwas kaprylowy (C₈), kwas kaprynowy (C₁₀) i kwas laurynowy (C₁₂). Trzy reszty kwasów tłuszczowych MCT mogą być takie same lub różne, korzystnie występują dwie różne reszty kwasów tłuszczowych. Korzystnymi trójglicerydami o średniej długości łańcucha są trójgliceryd kwasu kaprylowego/kaprynowego (sprzedawany jako Stelliesters® MCT 65/35, Estasan®, Crodamol® GTC/C, Miglyol® 812 lub 810 i Neobee® M5).

[0040] W korzystnym przykładzie wykonania, olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha są w stosunku wagowym od 50:1 do 1:50, korzystnie od 10:1 do 1:10, bardziej korzystnie od 5:1 do 1:5, bardziej korzystnie od 2:1 do 1:2, jeszcze bardziej korzystnie od 1,5:1 do 1:1,5, jeszcze bardziej korzystnie od 1,1:1 do 1:1,1, najkorzystniej w stosunku 1:1.

[0041] W innym korzystnym przykładzie wykonania, całkowita ilość oleju rycynowego i trójglicerydów o średniej długości łańcucha wynosi od 0,05 do 100% wag., bardziej korzystnie od 0,05 do 70% wag. w

stosunku do całkowitej masy kompozycji, korzystnie od 0,05 do 10%, bardziej korzystnie od 2 do 5% wag., bardziej korzystnie od 0,5 do 3% wag., jeszcze bardziej korzystnie od 2 do 3% wag., najkorzystniej 2,5% wagowych.

[0042] Sterylna wodna kompozycja oftalmiczna zawiera:

- a) fazę olejową zawierającą olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha,
- b) jeden lub większą liczbę środków powierzchniowo czynnych, oraz
- c) fazę wodną;

przy czym kompozycja ma pH od 5,0 do 9,0, korzystnie od 6,8 do 7,8.

[0043] W szczególnym przykładzie wykonania, osmolalność tej kompozycji wynosi od 150 do 500 mOsm/kg, korzystnie od 270 mOsm/kg do 330 mOsm/kg.

[0044] Osmolalność jest miarą moli substancji rozpuszczonej, które wpływają na ciśnienie osmotyczne roztworu (lub osmoli) na kilogram rozpuszczalnika. Osmolalność można określić za pomocą osmometru.

[0045] Faza olejowa kompozycji zawiera olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha, które zostały zdefiniowane powyżej, a faza wodna zawiera wodę.

[0046] Określenie "środek powierzchniowo czynny" w stosowanym tu kontekście odnosi się do związku, który obniża napięcie powierzchniowe lub napięcie międzyfazowe między dwiema cieczami lub między cieczą a ciałem stałym. Środki powierzchniowo czynne mogą działać jako detergenty, środki zwilżające, emulgatory, środki spieniające i środki dyspergujące. Środki powierzchniowo czynne posiadają część hydrofobową i część hydrofilową. W zależności od rodzaju części hydrofilowej, środki powierzchniowo czynne klasyfikuje się jako niejonowe (środek powierzchniowo czynny z pozbawioną ładunku, ale polarną częścią hydrofilową), anionowe (gdy część hydrofilowa zawiera ujemnie naładowaną grupę), kationowe (gdy część hydrofilowa zawiera dodatnio naładowaną grupę) lub amfoteryczne (gdy część hydrofilowa zawiera zarówno grupy kationowe, jak i anionowe). Korzystnie, jeden lub większa liczba środków powierzchniowo czynnych to niejonowe środki powierzchniowo czynne.

[0047] W korzystnym przykładzie wykonania, otrzymana wartość równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB, ang. *hydrophilic-lipophilic balance*) dla wspomnianego jednego lub większej liczby środków powierzchniowo czynnych, korzystnie jednego lub większej liczby niejonowych środków powierzchniowo czynnych, wynosi od 10 do 16, korzystnie od 11 do 14. Tak więc, jeśli tylko jeden środek powierzchniowo czynny jest obecny w kompozycji, korzystnie niejonowy środek powierzchniowo czynny, to środek powierzchniowo czynny wybiera się spośród środków o wartości HLB od 10 do 16, korzystnie od 11 do 14. Jednak, jeśli obecne są dwa lub większa liczba środków powierzchniowo czynnych, korzystnie niejonowe środki powierzchniowo czynne, to środki powierzchniowo czynne mogą mieć wartość HLB poza zakresem od 11 do 14 lub w tym zakresie, pod warunkiem, że wartość HLB otrzymanej mieszaniny środka powierzchniowo czynnego mieści się w zakresie od 10 do 16, korzystnie od 11 do 14.

[0048] Określenie "HLB" odnosi się do równowagi hydrofilowo-lipofilowej i jest miarą stopnia, w jakim środek powierzchniowo czynny jest hydrofilowy lub lipofilowy. Wartości HLB środków powierzchniowo czynnych są szeroko opisywane w literaturze [patrz na przykład Griffin, *Journal of Cosmetic Science*, 1949, 1 (15), 311-326]. W przypadku dwóch lub większej liczby środków powierzchniowo czynnych obecnych w kompozycji według przedmiotowego wynalazku, całkowitą wartość HLB_t dla mieszaniny wymienionych dwóch lub większej liczby środków powierzchniowo czynnych oblicza się jako średnią ważoną wartość HLB_i dwóch lub większej liczby środków powierzchniowo czynnych (patrz poniższe równanie (1)).

$$HLB_t = (\sum W_i \cdot HLB_i) / (\sum W_i) \quad \text{Równanie (1)}$$

w którym W_i oraz HLB_i oznaczają odpowiednio wagę i wartości HLB dla i -kolejnego środka powierzchniowo czynnego.

[0049] Korzystnie jeden lub większa liczba środków powierzchniowo czynnych, korzystnie niejonowy środek powierzchniowo czynny, jest wybrany z grupy składającej się z oleju rycynowego polioksyetylenowanego 30 do 40 jednostkami oksyetylenowymi, w szczególności oleju rycynowego polioksyetylenowanego 35 jednostkami oksyetylenowymi (znany również jako olej rycynowy z 35 jednostkami glikolu polietylenowego, sprzedawany jako Kolliphor® EL, Cremophor® EL), uwodornionego oleju rycynowego polioksyetylenowanego 40 do 60 jednostkami oksyetylenowymi, w szczególności uwodornionego oleju rycynowego polioksyetylenowanego 40 jednostkami oksyetylenowymi (znany również jako uwodorniony olej rycynowy z 40 jednostkami glikolu etylenowego sprzedawany jako Cremophor® RH40), monooleinianu sorbitanu polioksyetylenowanego 20 jednostkami oksyetylenowymi (znany również jako Polisorbat 80 i sprzedawany jako Tween® 80), monostearynianu sorbitanu polioksyetylenowanego 20 jednostkami oksyetylenowymi (znany również jako Polisorbat 60 i sprzedawany jako Tween® 60), trioleinianu sorbitanu polioksyetylenowanego 20 jednostkami oksyetylenowymi (sprzedawany jako Tween® 85), tristearynianu sorbitanu polioksyetylenowanego 20 jednostkami oksyetylenowymi (sprzedawany jako Tween® 65), monolaurynianu sorbitanu polioksyetylenowanego 20 jednostkami oksyetylenowymi (znany również jako Polisorbat 20), monopalmitynianu sorbitanu polioksyetylenowanego 20 jednostkami oksyetylenowymi (znany również jako Polisorbat 40), trioleinianu sorbitanu, tristearynianu sorbitanu, seskwioleinianu sorbitanu, oleinianu sorbitanu, stearynianu sorbitanu, izostearynianu sorbitanu, palmitynianu sorbitanu, laurynianu sorbitanu, eteru heksadecylowego glikolu polietylenowego (sprzedawany jako Brij® C10), stearynianu glicerylu (sprzedawany jako Cithrol® GMS40), monooleinianu gliceryny, stearynianu glikolu, estru bursztynian 1000-glikolpolietylen d-alfa-tokoferolu (TPGS), eteru stearylowego polioksyetylenowanego 2 jednostkami oksyetylenowymi, oleju rycynowego polioksyetylenowanego od 2 do 20 jednostkami oksyetylenowymi, alkoholu cetostearylowego, alkoholu stearylowego i ich mieszanin. Bardziej korzystnie, jeden lub większa liczba środków powierzchniowo czynnych, korzystnie niejonowych środków powierzchniowo czynnych, jest wybrana z grupy składającej się z oleju rycynowego polioksyetylenowanego 35 jednostkami oksyetylenowymi, uwodornionego oleju rycynowego polioksyetylenowanego 40 jednostkami oksyetylenowymi, monooleinianu sorbitanu polioksyetylenowanego 20 jednostkami oksyetylenowymi, monostearynianu sorbitanu polioksyetylenowanego 20 jednostkami oksyetylenowymi, trioleinianu sorbitanu polioksyetylenowanego 20 jednostkami oksyetylenowymi, polioksyetyleno, tristearynianu sorbitanu polioksyetylenowanego 20 jednostkami oksyetylenowymi, eteru heksadecylowego glikolu polietylenowego, stearynianu glicerylu, estru bursztynian 1000-glikolpolietylen d-alfa-tokoferolu (TPGS) i ich mieszanin. Jeszcze bardziej korzystnie, jeden lub większa liczba niejonowych środków powierzchniowo czynnych jest wybrana z grupy składającej się z oleju rycynowego polioksyetylenowanego 35 jednostkami oksyetylenowymi, trioleinianu sorbitanu polioksyetylenowanego 20 jednostkami oksyetylenowymi, eteru heksadecylowego glikolu polietylenowego i ich mieszanin. Jeszcze bardziej korzystnie, jeden lub większa liczba niejonowych środków powierzchniowo czynnych jest wybrana z grupy składającej się oleju rycynowego polioksyetylenowanego 35 jednostkami oksyetylenowymi, monooleinianu sorbitanu polioksyetylenowanego 20 jednostkami

oksyetylenowymi, laurynianu sorbitanu i ich mieszanin. Jeszcze bardziej korzystnie, niejonowym środkiem powierzchniowo czynnym jest olej rycynowy polioksyetylenowany 35 jednostkami oksyetylenowymi.

[0050] W korzystnym przykładzie wykonania, całkowita ilość środka powierzchniowo czynnego, korzystnie niejonowego środka powierzchniowo czynnego, wynosi od 0,1 do 40% wagowych, korzystnie od 3 do 40% wagowych, korzystnie od 3 do 20% wagowych, bardziej korzystnie od 3 do 10% wagowych, bardziej korzystnie od 4 do 6% wagowych, najkorzystniej około 5% wagowych w stosunku do całkowitej masy kompozycji.

[0051] W szczególnym przykładzie wykonania, kompozycje według przedmiotowego wynalazku mogą ponadto zawierać kosurfaktant wybrany z grupy składającej się z alkoholi, takich jak etanol, izopropanol, n-butanol, izobutanol, 2-pentanol, izopentanol, n-pentanol, n-heksanol, 1-dekanol; glikoli, takich jak glikol propylenowy, 1,2-oktandiol, tetraglikol, 1,2-heksandiol, glikol polietylenowy; krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, takich jak laurynian sodu; amin lub eteroalkoholi, takich jak eter monoetylowy glikolu dietylenowego.

[0052] W innym korzystnym przykładzie wykonania, kompozycje według przedmiotowego wynalazku zawierają ponadto jeden lub większą liczbę olejów innych niż olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha. Korzystnie, wspomniany jeden lub większą liczbę olejów innych niż olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha wybiera się z grupy składającej się z oleinianu etylu, mirystynianu izopropylu, palmitynianu izopropylu, izostearynianu izopropylu, izostearynianu izostearylu, mleczanu mirystylu, hydroksystearynianu etyloheksylu, pelargonianu etyloheksylu, trietyloheksanoiny, izoheksadekanu, oleju mineralnego, oleju roślinnego, w szczególności oleju arganowego, triizononanoiny, benzoesanu C₁₂₋₁₅ alkilu i ich mieszanin. Bardziej korzystnie, wspomniany jeden lub większą liczbę olejów innych niż olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha wybiera się z grupy składającej się z oleinianu etylu, mirystynianu izopropylu, palmitynianu izopropylu, izostearynianu izopropylu, izostearynianu izostearylu, oleju arganowego, triizononanoiny, benzoesanu C₁₂₋₁₅ alkilu i ich mieszanin.

[0053] Określenie "olej roślinny" odnosi się do trójglicerydu wyekstrahowanego z rośliny. Przykładami olejów roślinnych są olej arganowy, olej kukurydziany, olej palmowy, olej kokosowy, olej z nasion bawełny, oliwa z oliwek, olej arachidowy, olej rzepakowy, olej słonecznikowy, olej sezamowy, olej sojowy, olej szafranowy i tym podobne.

[0054] Określenie "C₁₂₋₁₅ alkil" odnosi się do liniowego lub rozgałęzionego nasyconego jednowartościowego łańcucha węglowodorowego zawierającego od 12 do 15 atomów węgla, takiego jak łańcuch dodecyłu, tridecyłu, tetradecyłu, pentadecyłu itp.

[0055] W innym korzystnym przykładzie wykonania, kompozycje według przedmiotowego wynalazku dodatkowo zawierają jeden lub większą liczbę środków regulujących toniczność. Wspomniane środki regulujące toniczność stosuje się do dostosowania osmolalności kompozycji według wynalazku, korzystnie do osmolalności od 150 do 500 mOsm/kg, korzystnie 270 do 330 mOsm/kg. Korzystnie, wspomniany jeden lub większa liczba środków regulujących toniczność jest wybrana z grupy składającej się z chlorku sodu, chlorku potasu, chlorku wapnia, fosforanu sodu, fosforanu potasu, dwuwęglanu sodu (znanego również jako wodorowęglan sodu), węglanu wapnia, mleczanu sodu, sorbitolu, mannitolu, ksylitolu, gliceryny, dekstrozy, glikolu polietylenowego, glikolu propylenowego, dekstranu i ich mieszanin. Bardziej korzystnie, wspomniany jeden lub większa liczba środków regulujących toniczność jest wybrana z grupy składającej się z chlorku sodu, gliceryny, glikolu propylenowego i ich mieszanin. Jeszcze bardziej korzystnie, wspomniany jeden lub większą liczbę środków regulujących toniczność stanowi gliceryna. W szczególnym

przykładzie wykonania, środek regulujący toniczność występuje w ilości od 0,05 do 15% wagowych w stosunku do całkowitej masy kompozycji.

[0056] W innym korzystnym przykładzie wykonania, kompozycje według wynalazku dodatkowo zawierają jeden lub większą liczbę środków regulujących pH. Wspomniane środki regulujące pH stosuje się do doprowadzania pH kompozycji według wynalazku do pH od 5,0 do 9,0, bardziej korzystnie do pH od 6,8 do 7,8. Korzystnie, przy czym jeden lub większą liczbę środków regulujących pH wybiera się z grupy składającej się z kwasu mlekowego i jego soli (takich jak mleczan sodu, mleczan potasu i mleczan wapnia), kwasu cytrynowego i jego soli (takich jak cytrynian sodu, cytrynian potasu, cytrynian wapnia i cytrynian litu), kwasu winowego i jego soli (takich jak winian sodu, winian potasu, winian wapnia i winian litu), kwasu octowego i jego soli (takich jak octan sodu, octan potasu i octan wapnia), kwasu chlorowodorowego, kwasu borowego i jego soli (boran sodu), kwasu siarkowego i jego soli (takich jak siarczan sodu i siarczan potasu), kwasu azotowego, kwasu chlorowodorowego, kwasu fosforowego i jego soli (takich jak diwodorofosforan sodu, monowodorofosforan sodu, diwodorofosforan potasu, fosforan litu, fosforan potasu i fosforan wapnia), kwasu węglowego i jego soli (takich jak węglan sodu, wodorowęglan sodu i wodorowęglan potasu), kwasu maleinowego i jego soli (maleinian litu, maleinian sodu, maleinian potasu i maleinian wapnia), kwasu bursztynowego i jego soli (bursztynian litu, bursztynian sodu, bursztynian potasu i bursztynian wapnia), wodorotlenku sodu, wodorotlenku potasu, trietanolaminy, diizopropanoloaminy, amoniaku, tris(hydroksymetylo)aminometanu, chlorowodoru tris(hydroksymetylo)aminometanu i ich mieszanin. Bardziej korzystnie, gdy jeden lub większą liczbę środków regulujących pH wybiera się z grupy składającej się z tris(hydroksymetylo)aminometanu, chlorowodoru tris(hydroksymetylo)aminometanu, diwodorofosforanu potasu, wodorofosforanu disodu i ich mieszanin. W konkretnym przykładzie wykonania, środek regulujący pH jest obecny w ilości od 0,01 do 2,5% wagowych w stosunku do całkowitej masy kompozycji.

[0057] W korzystnym przykładzie wykonania, kompozycje według przedmiotowego wynalazku zawierają ponadto jeden lub większą liczbę składników aktywnych wybranych z grupy składającej się z octanu retinyli (witamina A), palmitynianu retinyli, propionianu retinyli, cyjanokobalaminy, ergokalcyferolu (witamina D2), cholekalcyferolu (witamina D3), tokoferolu, octanu tokoferylu, ekstraktu z żurawiny, ekstraktu z borówki, ekstraktu z czarnej borówki, ekstraktu z aloesu, oleju lnianego, ekstraktu z owoców maqui berry, resweratrolu, kofeiny i ich mieszanin. Korzystnie, jeden lub większa liczba aktywnych składników zawartych w kompozycjach według przedmiotowego wynalazku jest wybranych z grupy składającej się z ekstraktu z żurawiny, ekstraktu z owoców maqui berry, octanu retinyli, palmitynianu retinyli, propionianu retinyli, cholekalcyferolu, ergokalcyferolu, octanu tokoferylu i ich mieszanin. W szczególnym przykładzie wykonania, środek aktywny jest obecny w ilości od 0 do 5% wagowych w stosunku do całkowitej masy kompozycji.

[0058] Określenie "ekstrakt" odnosi się do produktu otrzymanego poprzez ekstrakcję z odpowiedniego owocu lub rośliny. Ekstrakt może być w postaci roztworu w rozpuszczalniku lub ekstrakt może być koncentratem lub esencją, która jest wolna od rozpuszczalnika lub zasadniczo nie zawiera rozpuszczalnika. Określenie ekstrakt może oznaczać pojedynczy ekstrakt otrzymany w konkretnym etapie ekstrakcji lub serii etapów ekstrakcji lub ekstrakt może również stanowić kombinację ekstraktów otrzymanych z oddzielnych etapów ekstrakcji. Na przykład ekstrakt z żurawiny, borówki amerykańskiej, borówki, maqui berry lub aloesu można otrzymać przez ekstrakcję odpowiednio owoców żurawiny, maqui berry, borówki amerykańskiej, borówki, lub liści aloesu z alkoholem (takim jak etanol) w wodzie, podczas

gdy inny ekstrakt z żurawiny, borówki amerykańskiej, borówki, owoców maqui berry lub liści aloesu można otrzymać poprzez ekstrakcję nadkrytycznym dwutlenkiem węgla owoców żurawiny, borówki amerykańskiej, borówki, owoców maqui berry lub liści aloesu. Ewentualnie, ekstrakty te można następnie łączyć w celu utworzenia innego ekstraktu z żurawiny, borówki amerykańskiej, borówki, maqui berry lub aloesu. Takie połączone ekstrakty z żurawiny, borówki amerykańskiej, borówki, maqui berry lub aloesu są również objęte zakresem wynalazku.

[0059] Korzystnie, określenie "ekstrakt z żurawiny" odnosi się do ekstraktów z jagód *Vaccinium macrocarpon* L.

[0060] Korzystnie, określenie "ekstrakt z maqui berry" odnosi się do ekstraktów z jagód *Aristotelia Chilensis*.

[0061] Korzystnie, określenie "ekstrakt z borówki amerykańskiej" odnosi się do ekstraktów z jagód *Vaccinium corymbosum*.

[0062] Korzystnie, określenie "ekstrakt z borówki" odnosi się do ekstraktów z jagód *Vaccinium myrtillus* L., *Vaccinium uliginosum* L., *Vaccinium caespitosum*, *Vaccinium deliciosum*, *Vaccinium membranaceum* i/lub *Vaccinium ovalifolium*.

[0063] Korzystnie, określenie "ekstrakt z aloesu" odnosi się do wyciągu z liści i soku z liści *Aloe barbadensis*.

[0064] Kompozycje według przedmiotowego wynalazku mogą również zawierać środki zwiększające lepkość, środki konserwujące, środki chelatujące i/lub środki zwiększające przenikanie.

[0065] Określenie "środek zwiększający lepkość" odnosi się do substancji, która może zwiększać lepkość kompozycji według wynalazku. Przykładami środków zwiększających lepkość są poliwinylpirolidony, takie jak Powidon K 17, Powidon K25, Powidon K 30 i Powidon K 90F; alkohol poliwinylowy; guma ksantanowa; guma guar; guma welan; guma gellanowa; guma tragakantowa; guma ceratonia; agar; metyloceluloza; etyloceluloza; hydroksyetyloceluloza; hydroksyetylometyloceluloza; hydroksypropyloceluloza; hydroksypropylometyloceluloza; ftalan hydroksypropylometylocelulozy; octanobursztynian hydroksypropylometylocelulozy; karboksymetyloceluloza sodowa; karboksymetyloceluloza wapnia; glikol polietylenowy; gliceryna; karagenian; kwas alginowy; alginian sodu; alginian potasu; alginian glikolu propylenowego; kwas hialuronowy; hialuronian sodu; pochodne poli(kwasu akrylowego), takie jak karbomer i polikarbol; poloksamery; chitozanu i pochodne chitozanu; maltodekstryna i ich mieszaniny.

[0066] Określenie "poliwinylpirolidon", "PVP" lub "powidon" odnosi się do rozpuszczalnego w wodzie polimeru wytworzonego z monomeru N-winylopirolidonu. Masa cząsteczkowa poliwinylpirolidonu może zmieniać się w szerokim zakresie; jednak, w szczególnym przykładzie wykonania, masa cząsteczkowa poliwinylpirolidonu zastosowanego w kompozycjach według wynalazku zawiera się między 2,5 a 1000 kDa, typowo między 10 a 1000 kDa.

[0067] Określenie "guma gellanowa" odnosi się do rozpuszczalnego w wodzie anionowego polisacharydu wytwarzanego przez bakterię *Sphingomonas elodea*. Powtarzającą się jednostką polimerową jest tetrasacharyd, który składa się z dwóch reszt D-glukozy, jednej reszty L-ramnozy i jednej reszty kwasu D-glukuronowego. Masa cząsteczkowa gumy gellanowej może zmieniać się w szerokim zakresie; jednak, w szczególnym przykładzie wykonania, masa cząsteczkowa gumy gellanowej stosowanej w kompozycjach według wynalazku zawiera się między $0,2 \cdot 10^6$ a $2 \cdot 10^6$ Da, typowo pomiędzy $0,2 \cdot 10^6$ a $0,3 \cdot 10^6$ Da.

[0068] Określenie "chitozan" odnosi się do liniowego polisacharydu zawierającego losowo rozmieszczoną D-glukozaminę połączoną wiązaniem β -(1-4) (jednostka deacetylowana) i N-acetylo-D-glukozaaminę

(jednostka acetylowana). Stopień deacetylacji w próbce chitozanu odnosi się zatem do zawartości wolnych grup aminowych w podjednostkach polisacharydu. Zasadniczo, stopień deacetylacji handlowego chitozanu jest równy lub większy niż 40%, korzystnie równy lub większy niż 60%. Masa cząsteczkowa chitozanu może zmieniać się w szerokim zakresie; jednak, w konkretnym przykładzie wykonania, masa cząsteczkowa chitozanu stosowanego w kompozycjach według wynalazku mieści się w zakresie od 5 do 5000 kDa, typowo od 25 do 3000, bardziej korzystnie od 50 do 1000 kDa.

[0069] "Pochodną chitozanu" należy rozumieć jako chitozan, w którym zmodyfikowano jedną lub większą liczbę grup hydroksylowych i/lub jedną lub większą liczbę grup aminowych. Pochodne te obejmują, między innymi, acetylowane (karboksymetylowane), alkilowane lub sulfonowane chitozany, jak również pochodne tiolowane. Szczególnie korzystną pochodną chitozanu jest karboksymetylochitozan, w którym grupy aminowe i/lub hydroksylowe obecne w chitozanie zostały częściowo zmodyfikowane poprzez wprowadzenie grupy karboksymetylowej ($\text{CH}_3\text{-C(=O)-}$), przy czym korzystnie karboksymetylochitozan jest N-karboksymetylochitozaniem (tj. w którym grupy aminowe obecne w chitozanie zostały częściowo zmodyfikowane poprzez wprowadzenie grupy karboksymetylowej).

[0070] W szczególnym przykładzie wykonania, kompozycje według wynalazku zawierają środek zwiększający lepkość, korzystnie wybrany z grupy składającej się z karboksymetylochitozanu, gumy gellanowej, poliwinylpirolidonu i alginianu sodu.

[0071] W szczególnym przykładzie wykonania, środek zwiększający lepkość występuje w ilości od 0,1 do 10% wag. w odniesieniu do całkowitej masy kompozycji, korzystnie od 0,2 do 5% wag., w stosunku do całkowitej masy kompozycji.

[0072] Określenie "środek konserwujący" odnosi się do substancji formułowanych w kompozycjach według wynalazku w celu zapobiegnięcia zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu. Przykładami środków konserwujących są chlorek benzalkoniowy, chlorek bezetonowy, chloroheksydyna, alkohol benzylový, chlorobutanol, 2-fenylloetanol, propyloparaben, metyloparaben, octan fenylortęci, boran fenylortęci, azotan fenylortęci, chlorek cetylopirydyniowy, bromek benzylu, nadboran sodu i timerosal.

[0073] Ewentualnie, kompozycje według wynalazku są pozbawione konserwantów; korzystnie są one pozbawione chlorku benzalkoniowego, timerosalu, chlorku bezetonowego, chlorku cetylopirydyniowego, bromku benzylu, chloroheksydyny i/lub nadboranu sodu; korzystnie, kompozycje według wynalazku są pozbawione chlorku benzalkoniowego.

[0074] Określenie "czynnik chelatujący" odnosi się do substancji, która koordynuje jon metalu. Przykładami czynników chelatujących są kwas cytrynowy, w szczególności monohydrat kwasu cytrynowego, EDTA (kwas etylenodiaminotetraoctowy) i jego sole, takie jak EDTA sól dipotasowa, EDTA sól disodowa, EDTA sól wapniowo-disodowa, EDTA sól sodowa i EDTA sól trisodowa, kwas fumarowy, kwas jabłkowy i maltol.

[0075] Określenie "środek zwiększający przenikanie", w użytym tu znaczeniu, odnosi się do substancji, która poprawia przenikanie leku do oczu. Przykładami środków zwiększających przenikanie są środki powierzchniowo czynne, takie jak monolaurynian sorbitanu, monopalmitynian sorbitanu, trioleinian sorbitanu, monolaurynian sorbitanu polioksyetylenowany 20 jednostkami oksyetylenowymi, monopalmitynian sorbitanu polioksyetylenowany 20 jednostkami oksyetylenowymi, monooleinian sorbitanu polioksyetylenowany 5 jednostkami oksyetylenowymi, trioleinian sorbitanu polioksyetylenowany 20 jednostkami oksyetylenowymi, eter laurylový polioksyetylenowany 5 jednostkami oksyetylenowymi, eter laurylový polioksyetylenowany 23 jednostkami oksyetylenowymi, eter cetylový polioksyetylenowany 20 jednostkami oksyetylenowymi, eter oleilowy polioksyetylenowany 20 jednostkami oksyetylenowymi, eter

oktadecyloowy glikolu polietylenowego, stearynian polioksyetylenowany 40 jednostkami oksyetylenowymi, stearynian polioksyetylenowany 50 jednostkami oksyetylenowymi, palmitoilokarnityna, kapronian sodu, dodecylosiarczan sodu, kwasy żółciowe, takie jak kwas deoksycholowy, kwas taurocholowy, kwas taurodeoksycholowy, kwas urodeoksycholowy i kwas taurourodeoksycholowy, kwasy tłuszczowe, takie jak kwas kaprynowy, kwas kaprylowy i oleinowy, środki konserwujące, takie jak chlorek benzalkoniowy, diglukonian chlorheksydyny, alkohol benzyloowy, chlorobutanol, 2-fenyletanol, paraben, paraben propylu i paraben metylu, EDTA, 1-dodecyloazacykloheptan-2-on (Azon), heksametylenolauramid, heksametylenoktanoamid, decylometylosulfotlenek, saponina, cyklodekstryny, peptyd Pz, α -aminokwas, chlorek cetylopirydyniowy, cytochalazyny, jonofory lub ich mieszaniny.

[0076] Kompozycje według wynalazku mogą również zawierać dodatkowe składniki, takie jak lanolinę, biały воск i/lub wazelinę.

[0077] Określenie "biały воск" odnosi się do chemicznie bielonej postaci żółtego wosku. Jego numer CAS to 8012-89-3.

[0078] Określenie „wazelina” odnosi się do oczyszczonej mieszaniny półstałych węglowodorów nasyconych o wzorze ogólnym C_nH_{2n+2} , które można otrzymać z ropy naftowej. Jej numer CAS to 8009-03-8.

[0079] W kontekście przedmiotowego wynalazku, określenie "jeden lub więcej niż jeden" odnosi się do 1, 2, 3, 4 lub 5, korzystnie do 1, 2, 3 lub 4, bardziej korzystnie do 1, 2 lub 3, a nawet bardziej korzystnie do 1 lub 2.

[0080] W korzystnym przykładzie wykonania, kompozycje według wynalazku są w postaci nanoemulsji, korzystnie nanoemulsji O/W.

Określenie "nanoemulsja" odnosi się do koloidalnej dyspersji zawierającej kropelki o średniej wielkości od 10 do 500 nm, korzystnie od 20 do 200 nm. Określenie "przeciętna wielkość" lub "średnia wielkość", w stosowanym tu kontekście, odnosi się do średniej średnicy kropelek. Średnią wielkość tych układów można zmierzyć za pomocą standardowych procesów znanych specjalistom w dziedzinie, takich jak dynamiczne rozpraszanie światła. Ruchy Browna kropelek powodują rozpraszanie światła przy różnych natężeniach. Analiza fluktuacji natężenia daje prędkość ruchu Browna, a tym samym wielkość cząstek przy użyciu zależności Stokesa-Einsteina. W eksperymentach z rozpraszaniem światła mierzy się rozproszone natężenie w zakresie kątów rozpraszania θ względem padającej wiązki [Cotton, JP 1991. Wprowadzenie do metod rozpraszania. Rentgen i rozpraszanie światła: Introduction to scattering methods. In Neutron, XRay and Light Scattering: Introduction to an Investigative Tool for Colloidal and Polymeric Systems Lindner, P. i Zemb, T. (red.). Elsevier Science Publishing Company, Inc., Nowy Jork. 3-18]. W korzystnym przykładzie wykonania, rozproszone światło wykrywa się w temperaturze 173°, co znane jest jako detekcja wstecznego rozproszenia lub nieinwazyjna technologia wstecznego rozpraszania światła (NIBS, ang. *non-Invasive back scatter technology*) za pomocą Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments).

[0081] Nanoemulsje według wynalazku zawierają fazę ciekłą (taką jak faza olejowa lub faza wodna) rozproszoną w innej fazie ciekłej (takiej jak, odpowiednio, faza wodna lub faza olejowa) i środek powierzchniowo czynny, przy czym te ciekłe fazy są niemieszalne ze sobą. Nanoemulsje według wynalazku umożliwiają podawanie hydrofobowych i hydrofilowych substancji czynnych, ponieważ zawierają one zarówno domeny hydrofobowe, jak i hydrofilowe (tj. fazę wodną i fazę olejową). Jedną z korzyści związanych ze stosowaniem nanoemulsji jest to, że można je wytwarzać z niewielką ilością środków powierzchniowo czynnych, zmniejszając w ten sposób ich potencjalne działanie drażniące przy podawaniu

do oka. Ponadto niektóre niejonowe środki powierzchniowo czynne, takie jak pochodne polietylenowe, mogą hamować działanie enzymu glikoproteiny-P (gp-P), obecnego w komórkach nabłonka powierzchni oka, poprawiając w ten sposób transport składników nanoemulsji przez rogówkę. Nanoemulsje mogą również oddziaływać z warstwą lipidową obecną w filmie łzowym, przez co pozostają w worku spojówkowym przez dłuższy czas i działają jako zbiornik substancji czynnych.

[0082] W szczególnym przykładzie wykonania, kompozycja według wynalazku zawiera:

- od 0 do 5% wag. substancji czynnej wybranej z grupy składającej się z octanu retinyłu, palmitynianu retinyłu, propionianu retinyłu, cyjanokobalaminy, cholekalcyferolu, ergokalcyferolu, tokoferolu, octanu tokoferylu, ekstraktu z żurawiny, ekstraktu z borówki amerykańskiej, ekstraktu z borówki, ekstraktu z maqui berry i ich mieszanin;
- od 0,1 do 40% wag. środka powierzchniowo czynnego wybranego z grupy składającej się z oleju rycynowego polioksyetylowanego 30 do 40 grupami oksyetylenowymi, TPGS, monolaurynianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, monopalmitynianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, monostearynianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, tristearynianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, monooleinianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, trioleinianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, uwodornionego oleju rycynowego polioksyetylowanego 40 do 60 grupami oksyetylenowymi i ich mieszanin;
- od 0,1 do 70% wag. mieszaniny olejowej zawierającej olej rycynowy i trójglicerydy o średniej długości łańcucha, i ewentualnie także zawierającej olej inny niż olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha wybrane z grupy składającej się z oleinianu etylu, mirystynianu izopropylu, palmitynianu izopropylu, izostearynianu izopropylu, izostearynianu izostearylu, mleczanu mirystylu, hydroksystearynianu etyloheksylu, pelargonianu etyloheksylu, triizononoiny, benzoesanu C₁₂₋₁₅ alkilu, trietyloheksanoiny, izoheksadekanu, oleju mineralnego, oleju roślinnego i ich mieszanin;
- od 0 do 20% wag. kosurfaktantu wybranego z grupy składającej się z alkoholi, takich jak etanol, izopropanol, izobutanol, n-butanol, 2-pentanol, izopentanol, n-pentanol, n-heksanol, 1-dekanol, glikoli, takich jak glikol propylenowy, 1,2-oktanodiol, tetraglikol, 1,2-heksandiol, glikol polietylenowy, krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, takich jak laurynian sodu, amin lub etero-alkoholi, takich jak eter monoetylowy glikolu dietylenowego i ich mieszaniny;
- ewentualnie środek regulujący toniczność, środek regulujący pH, środek zwiększający lepkość, środek konserwujący, środek chelatujący i/lub środek zwiększający przenikanie; i
- do 100% wag. wody;

przy czym % wagowy wyraża się w stosunku do całkowitej masy kompozycji.

[0083] W innym szczególnym przykładzie wykonania, kompozycja według wynalazku zawiera:

- od 0 do 5% wag. substancji czynnej wybranej z grupy składającej się z octanu retinyłu, palmitynianu retinyłu, propionianu retinyłu, cyjanokobalaminy, cholekalcyferolu, ergokalcyferolu, tokoferolu, octanu tokoferylu, ekstraktu z żurawiny, ekstraktu z borówki amerykańskiej, ekstraktu z borówki, ekstraktu z maqui berry i ich mieszanin;

- od 0,1 do 25% wag. środka powierzchniowo czynnego wybranego z grupy składającej się z oleju rycynowego polioksyetylowanego 30 do 40 grupami oksyetylenowymi, TPGS, monolaurynianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, monopalmitynianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, monostearynianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, tristearynianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, monooleinianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, trioleinianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, uwodornionego oleju rycynowego polioksyetylowanego 40 do 60 grupami oksyetylenowymi i ich mieszanin;
- od 0,1 do 50% wag. mieszaniny olejowej zawierającej olej rycynowy i trójglicerydy o średniej długości łańcucha, i ewentualnie także zawierającej olej inny niż olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha wybrane z grupy składającej się z oleinianu etylu, mirystynianu izopropylu, palmitynianu izopropylu, izostearynianu izopropylu, izostearynianu izostearylu, mleczanu mirystylu, hydroksystearynianu etyloheksylu, pelargonianu etyloheksylu, triizononanoiny, benzoesanu C₁₂₋₁₅ alkilu, trietyloheksanoiny, izoheksadekanu, oleju mineralnego, oleju roślinnego i ich mieszanin;
- ewentualnie środek regulujący toniczność, środek regulujący pH, środek zwiększający lepkość, środek konserwujący, środek chelatujący i/lub środek zwiększający przenikanie; i
- do 100% wag. wody;

przy czym % wagowy wyraża się w stosunku do całkowitej masy kompozycji.

[0084] W innym szczególnym przykładzie wykonania, kompozycja według wynalazku zawiera:

- od 0 do 5% wag. substancji czynnej wybranej z grupy składającej się z octanu retinylu, palmitynianu retinylu, propionianu retinylu, cyjanokobalaminy, cholekalcyferolu, ergokalcyferolu, tokoferolu, octanu tokoferylu, ekstraktu z żurawiny, ekstraktu z borówki amerykańskiej, ekstraktu z borówki, ekstraktu z maqui berry i ich mieszanin;
- od 0,1 do 25% wag. środka powierzchniowo czynnego wybranego z grupy składającej się z trioleinianu sorbitanu, tristearynianu sorbitanu, seskwioleinianu sorbitanu, oleinianu sorbitanu, stearynianu sorbitanu, izostearynianu sorbitanu, palmitynianu sorbitanu, laurynianu sorbitanu, stearynianu glikolowego, distearynianu glikolowego, monooleinianu glicerolu, monostearynianu glicerolu, eteru stearylowo polioksyetylowanego 2 jednostkami oksyetylenowymi, oleju rycynowego polioksyetylowanego 30 do 40 grupami oksyetylenowymi i ich mieszanin;
- od 0,1 do 50% wag. mieszaniny olejowej zawierającej olej rycynowy i trójglicerydy o średniej długości łańcucha, i ewentualnie także zawierającej olej inny niż olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha wybrane z grupy składającej się z oleinianu etylu, mirystynianu izopropylu, palmitynianu izopropylu, izostearynianu izopropylu, izostearynianu izostearylu, mleczanu mirystylu, hydroksystearynianu etyloheksylu, pelargonianu etyloheksylu, triizononanoiny, benzoesanu C₁₂₋₁₅ alkilu, trietyloheksanoiny, izoheksadekanu, oleju mineralnego, oleju roślinnego i ich mieszanin;
- ewentualnie środek regulujący toniczność, środek regulujący pH, środek zwiększający lepkość, środek konserwujący, środek chelatujący i/lub środek zwiększający przenikanie; i
- do 100% wag. wody;

przy czym % wagowy wyraża się w stosunku do całkowitej masy kompozycji.

[0085] W innym szczególnym przykładzie wykonania, kompozycja według wynalazku zawiera:

- od 0 do 5% wag. substancji czynnej wybranej z grupy składającej się z octanu retinyłu, palmitynianu retinyłu, propionianu retinyłu, cyjanokobalaminy, cholekalcyferolu, ergokalcyferolu, tokoferolu, octanu tokoferylu, ekstraktu z żurawiny, ekstraktu z borówki amerykańskiej, ekstraktu z borówki, ekstraktu z maqui berry i ich mieszanin;
- od 0 do 5% wag. środka powierzchniowo czynnego wybranego z grupy składającej się z trioleinianu sorbitanu, tristearynianu sorbitanu, seskwioleinianu sorbitanu, oleinianu sorbitanu, stearynianu sorbitanu, izostearynianu sorbitanu, palmitynianu sorbitanu, laurynianu sorbitanu, stearynianu glikolowego, distearynianu glikolowego, monooleinianu glicerolu, monostearynianu glicerolu, eteru stearylowo polioksyetylowanego 2 jednostkami oksyetylenowymi, oleju rycynowego polioksyetylowanego 30 do 40 grupami oksyetylenowymi, oleju rycynowego polioksyetylowanego 30 do 40 jednostkami oksyetylenowymi, TPGS, monolaurynianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, monopalmitynianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, monostearynianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, tristearynianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, monooleinianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, trioleinianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, uwodornionego oleju rycynowego polioksyetylowanego 40 do 60 grupami oksyetylenowymi i ich mieszanin;
- od 0 do 20% wag. środka zwiększającego lepkość, wybranego z grupy składającej się z hydroksypropylcelulozy, etylcelulozy, ftalanu hydroksypropylometylocelulozy, octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy i ich mieszanin;
- od 1 do 5% wag. wody; i
- do 100% wag. mieszaniny olejowej zawierającej olej rycynowy i trójglicerydy o średniej długości łańcucha, i ewentualnie także zawierającej olej inny niż olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha wybrane z grupy składającej się z oleinianu etylu, mirystynianu izopropylu, palmitynianu izopropylu, izostearynianu izopropylu, izostearynianu izostearylu, mleczanu mirystylu, hydroksystearynianu etyloheksylu, pelargonianu etyloheksylu, triizononoiny, benzoesanu C₁₂₋₁₅ alkilu, trietyloheksanoiny, izoheksadekanu, oleju mineralnego, oleju roślinnego i ich mieszanin;

przy czym % wagowy wyraża się w stosunku do całkowitej masy kompozycji.

[0086] W innym szczególnym przykładzie wykonania kompozycja według wynalazku zawiera:

- od 0 do 5% wag. substancji czynnej wybranej z grupy składającej się z octanu retinyłu, palmitynianu retinyłu, propionianu retinyłu, cyjanokobalaminy, cholekalcyferolu, ergokalcyferolu, tokoferolu, octanu tokoferylu, ekstraktu z żurawiny, ekstraktu z borówki amerykańskiej, ekstraktu z borówki, ekstraktu z maqui berry i ich mieszanin;
- od 0,1 do 40% wag. środka powierzchniowo czynnego wybranego z grupy składającej się z oleju rycynowego polioksyetylowanego 30 do 40 grupami oksyetylenowymi, oleju rycynowego polioksyetylowanego 30 do 40 jednostkami oksyetylenowymi, TPGS, monolaurynianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, monopalmitynianu sorbitanu

polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, monostearnianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, tristearnianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, monooleinianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, trioleinianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 grupami oksyetylenowymi, uwodornionego oleju rycynowego polioksyetylowanego 40 do 60 grupami oksyetylenowymi i ich mieszanin;

- od 0,1 do 70% wag. mieszaniny olejowej zawierającej olej rycynowy i trójglicerydy o średniej długości łańcucha, i ewentualnie także zawierającej olej inny niż olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha wybrane z grupy składającej się z oleinianu etylu, mirystynianu izopropylu, palmitynianu izopropylu, izostearnianu izopropylu, izostearnianu izostearylu, mleczanu mirystylu, hydroksystearnianu etyloheksylu, pelargonianu etyloheksylu, triizononainy, benzoesanu C₁₂₋₁₅ alkilu, trietyloheksainy, izoheksadekanu, oleju mineralnego, oleju roślinnego i ich mieszanin;
- od 0 do 20% wag. kosurfaktantu wybranego z grupy składającej się z alkoholi, takich jak etanol, izopropanol, izobutanol, n-butanol, 2-pentanol, izopentanol, n-pentanol, n-heksanol, 1-dekanol, glikoli, takich jak glikol propylenowy, 1,2-oktanodiol, tetraglikol, 1,2-heksandiol, glikol polietylenowy, krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, takich jak laurynian sodu, amin lub etero-alkoholi, takich jak eter monoetylowy glikolu dietylenowego i ich mieszanin;
- od 0,2 do 20% wag. środka zwiększającego lepkość wybranego z grupy składającej się poliwinylpirolidonu, takiego jak Powidon K17, Powidon K25, Powidon K30 i Powidon K90F; alkoholu poliwinylowego, gumy ksantanowej, gumy guar; gumy welan; gumy gellanowej; gumy tragakantowej; gumy ceratonia; agaru; metylocelulozy; etylocelulozy; hydroksyetylocelulozy; hydroksyetylometylocelulozy; hydroksypropylocelulozy; hydroksypropylometylocelulozy-karboksymetylocelulozy sodowej; karboksymetylocelulozy wapnia; karboksymetylocelulozy sodowej, glikolu polietylenowego; gliceryny; karagenianu; kwasu alginowego; alginianu sodu; alginianu potasu; alginianu glikolu propylenowego; kwasu hialuronowego; hialuronianu sodu; pochodnych poli(kwasu akrylowego), takich jak karbomer i polikarbol; poloksamerów; chitozanu i pochodnych chitozanu; maltodekstryny; i ich mieszanin.
- ewentualnie środek regulujący toniczność, środek regulujący pH, środek konserwujący, środek chelatujący i/lub środek zwiększający przenikanie; i
- do 100% wag. wody;

przy czym % wagowy wyraża się w stosunku do całkowitej masy kompozycji.

[0087] W innym szczególnym przykładzie wykonania, kompozycja według wynalazku zawiera:

- trójgliceryd o średniej długości łańcucha;
- olej rycynowy;
- środek powierzchniowo czynny wybrany z grupy składającej się z oleju rycynowego polioksyetylowanego 35 jednostkami oksyetylenowymi, monooleinianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 jednostkami oksyetylenowymi i ich mieszanin;
- ewentualnie składnik aktywny wybrany z grupy składającej się z ekstraktu z żurawiny, ekstraktu z maqui berry, octanu retinyłu, palmitynianu retinyłu, propionianu retinyłu, cholekalcyferolu, ergokalcyferolu, octanu tokoferylu i ich mieszanin;

- ewentualnie środek regulujący pH wybrany z grupy składającej się z tris(hydroksymetylo)aminometanu, chlorowodorku tris(hydroksymetylo)aminometanu, diwodorofosforanu potasu, wodorofosforanu disodowego i ich mieszanin;
- środek regulujący toniczność wybrany z grupy składającej się z gliceryny, glikolu propylenowego, chlorku sodu i ich mieszanin;
- ewentualnie polimer wybrany z grupy składającej się z karboksymetylochitozanu, gumy gellanowej, poliwinylpirolidonu i ich mieszanin;
- ewentualnie alginianu sodu; i
- wody.

[0088] W innym szczególnym przykładzie wykonania, kompozycja według wynalazku zawiera:

- od 0,3 do 2,6% wag. trójglicerydu o średniej długości łańcucha;
- od 0,3 do 2,6% wag. oleju rycynowego;
- od 0,5 do 16% wag. środka powierzchniowo czynnego wybranego z grupy składającego się z oleju rycynowego polioksyetylowanego 35 jednostkami oksyetylenowymi, monooleinianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 jednostkami oksyetylenowymi, laurynianu sorbitanu i ich mieszanin;
- ewentualnie od 0,01 do 5% wag. substancji czynnej wybranej z grupy składającej się z ekstraktu z żurawiny, ekstraktu z maqui berry, octanu retinyli, palmitynianu retinyli, propionianu retinyli, cholekalcyferolu, ergokalcyferolu, octanu tokoferylu i ich mieszanin;
- ewentualnie od 0,05 do 1,2% wag. środka regulującego pH wybranego z grupy składającej się z tris(hydroksymetylo)aminometanu, chlorowodorku tris(hydroksymetylo)aminometanu, diwodorofosforanu potasu, wodorofosforanu disodowego i ich mieszanin;
- od 0,4 do 16% wag. środka regulującego toniczność wybranego z grupy składającej się z gliceryny, glikolu propylenowego, chlorku sodu i ich mieszanin;
- ewentualnie od 0,3 do 6% wag. polimeru wybranego z grupy składającej się z karboksymetylochitozanu, gumy gellanowej, poliwinylpirolidonu i ich mieszanin;
- ewentualnie od 0,2 do 0,3% wag. alginianu sodu; i
- do 100% wag. wody;

przy czym % wagowy wyraża się w stosunku do całkowitej masy kompozycji.

[0089] W innym szczególnym przykładzie wykonania, kompozycja według wynalazku zawiera:

- od 0,05 do 1,5% wag. trójglicerydu o średniej długości łańcucha;
- od 0,05 do 1,5% wag. oleju rycynowego;
- od 4 do 6% wag. środka powierzchniowo czynnego; i
- wodę.

[0090] W innym szczególnym przykładzie wykonania, kompozycja według wynalazku zawiera:

- 1,25% wag. triglicerydu kwasu kaprylowego/kaprynowego;
- 1,25% wag. oleju rycynowego;
- 5% wag. oleju rycynowego polioksyetylowanego 35 jednostkami oksyetylenowymi; i
- wodę.

[0091] W innym szczególnym przykładzie wykonania, kompozycja według wynalazku zawiera:

- 1,25% wag. trójglicerydu o średniej długości łańcucha;
- 1,25% wag. oleju rycynowego;
- 5% wag. środka powierzchniowo czynnego; i
- wodę.

[0092] W innym szczególnym przykładzie wykonania, kompozycja według wynalazku zawiera:

- od 0,05 do 1,5% wag. trójglicerydu kaprylowego/kaprynowego;
- od 0,05 do 1,5% wag. oleju rycynowego;
- od 4 do 6% wag. oleju rycynowego polioksyetylowanego 35 jednostkami oksyetylenowymi; i
- wodę.

[0093] W przypadku składników należących do dwóch lub większej liczby kategorii, ilość tych składników odnotowuje się niezależnie w każdej z tych dwóch lub większej liczby kategorii. Na przykład, jeśli kompozycja zawiera składnik, który stanowi 0,5% wag. w odniesieniu do całkowitej masy kompozycji, i który jest zarówno środkiem wzmacniającym przenikanie, jak i konserwantem, to stanowi on 0,5% wag. środka wzmacniającego przenikanie i 0,5% wagowego środka konserwującego w odniesieniu do całkowitej masy kompozycji.

[0094] Kompozycje według wynalazku można wytwarzać poprzez łączenie różnych składników opisanych powyżej i mieszanie, w szczególności przez homogenizację pod wysokim ciśnieniem, gdy mają być otrzymane nanoemulsje. W szczególności, gdy kompozycja według wynalazku jest w postaci nanoemulsji, fazę wodną powoli dodaje się do mieszaniny środka powierzchniowo czynnego i mieszaniny olejowej (która zawiera co najmniej trójgliceryd o średniej długości łańcucha i olej rycynowy) w warunkach mieszania.

Zastosowania medyczne kompozycji według wynalazku

[0095] Jak wyjaśniono wcześniej i jak pokazano w przykładach przedmiotowego zgłoszenia, mieszanina oleju rycynowego i trójglicerydu o średniej długości łańcucha sprzyja ekspresji mucyny, w szczególności MUC1 i MUC5AC, oraz ponownej epitelizacji. Ponadto mieszanina oleju rycynowego i trójglicerydu o średniej długości łańcucha zapewnia efekt synergistyczny w ekspresji mucyny MUC5AC i MUC1 i epitelizacji w warunkach *in vivo*, w szczególności w uszkodzeniach rogówki. Tak więc, kompozycje według wynalazku są odpowiednie do leczenia zaburzeń oftalmologicznych związanych z ekspresją mucyny i reepitelizacją. Kompozycje według wynalazku korzystnie podaje się miejscowo na drodze doocznej.

[0096] W związku z powyższym, w drugim aspekcie, przedmiotowy wynalazek dotyczy sterylnej kompozycji oftalmicznej określonej w pierwszym aspekcie do zastosowania w medycynie.

[0097] Ten aspekt można również sformułować jako zastosowanie sterylnej kompozycji oftalmicznej określonej w pierwszym aspekcie do wytwarzania leku, lub jako kompozycję farmaceutyczną zawierającą sterylną kompozycję oftalmiczną określoną w pierwszym aspekcie do zastosowania w medycynie.

[0098] W trzecim aspekcie, przedmiotem niniejszego wynalazku jest sterylna kompozycja oftalmiczna określona w pierwszym aspekcie do zastosowania w leczeniu i/lub zapobieganiu chorobie oczu wybranej

z grupy składającej się z suchości oczu (włączając zespół suchego oka, kseroftalmię, suchość skóry i zespół Sjögrena), zapalenia spojówek (o włączając alergiczne zapalenie spojówek, wiosenne zapalenie rogówki i spojówki, atopowe zapalenie rogówki i spojówki, pemfigoid, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczną nekrolizę naskórka, wirusowe zapalenie rogówki i spojówki oraz rąbkowe zapalenie rogówki i spojówki), zapalenia skóry (włączając kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry), zapalenia brzegów powiek (włączając przewlekłe przednie zapalenie brzegów powiek, przewlekłe tylne zapalenie brzegów powiek), podwinięcia powiek (włączając porażenne podwinięcie powieki, inwolucyjne podwinięcie powieki), zespołu wiotkich powiek, oftalmopatii tarczycowej, skrzydlika, fałdów spojówkowych, uszkodzenia nabłonka wywołanego przez środki konserwujące, uszkodzenia nabłonka lub przedniej komory oka wywołanego chirurgią oka, niedoboru komórek rąbka, owrzodzeń rogówki wywołanych czynnikami fizycznymi lub chemicznymi, zapalenia rogówki (włączając martwicze zapalenie rogówki podścieliska, zespół Cogana, wrzód Moorena, neurotroficzne zapalenie rogówki, keratopatię ekspozycyjną, krystaliczne zakaźne zapalenie rogówki, powierzchowne punkcikowate zapalenie rogówki Thygesona, nitkowate zapalenie rogówki, nawracające nadżerki rogówki, dystrofie nabłonkowe i dystrofię Meesmana), zapalenia nadtwardówki i zapalenia błony naczyniowej oka, w szczególności w leczeniu i/lub zapobieganiu suchości oka, zapaleniu brzegów powiek, zapaleniu rogówki, takiemu jak nitkowate zapalenie rogówki i wrzodziejące zapalenie rogówki, zapaleniu spojówek obejmującemu atopowe zapalenie rogówki i spojówki, uszkodzeniu nabłonka wywołanego przez środki konserwujące, uszkodzeniu nabłonka lub przedniej komory rogówki wywołanych przez chirurgiczne zabiegi oczne, niedoborom komórek rąbka, wrzodom rogówki wywołanym czynnikami fizycznymi lub chemicznymi.

[0099] Ten aspekt można również sformułować jako zastosowanie sterylnej kompozycji oftalmicznej określonej w pierwszym aspekcie do wytwarzania leku do leczenia i/lub zapobiegania chorobie oczu wybranej z grupy składającej się z suchości oczu (włączając zespół suchego oka, kseroftalmię, suchość skóry i zespół Sjögrena), zapalenia spojówek (włączając alergiczne zapalenie spojówek, wiosenne zapalenie rogówki i spojówki, atopowe zapalenie rogówki i spojówki, pemfigoid, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczną nekrolizę naskórka, wirusowe zapalenie rogówki i spojówki oraz rąbkowe zapalenie rogówki i spojówki), zapalenia skóry (włączając kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry), zapalenia brzegów powiek (włączając przewlekłe przednie zapalenie brzegów powiek, przewlekłe tylne zapalenie brzegów powiek), podwinięcia powiek (włączając porażenne podwinięcie powieki, inwolucyjne podwinięcie powieki), zespołu wiotkich powiek, oftalmopatii tarczycowej, skrzydlika, fałdów spojówkowych, uszkodzenia nabłonka wywołanego przez środki konserwujące, uszkodzenia nabłonka lub przedniej komory oka wywołanego chirurgią oka, niedoboru komórek rąbka, owrzodzenia rogówki wywołanego czynnikami fizycznymi lub chemicznymi, zapalenia rogówki (włączając martwicze zapalenie rogówki podścieliska, zespół Cogana, wrzód Moorena, neurotroficzne zapalenie rogówki, keratopatię ekspozycyjną, krystaliczne zakaźne zapalenie rogówki, powierzchowne punkcikowate zapalenie rogówki Thygesona, nitkowate zapalenie rogówki, nawracające nadżerki rogówki, dystrofie nabłonkowe i dystrofię Meesmana), zapalenia nadtwardówki i zapalenia błony naczyniowej oka, w szczególności w leczeniu i/lub zapobieganiu suchości oka, zapaleniu brzegów powiek, zapaleniu rogówki, takiemu jak nitkowate zapalenie rogówki i wrzodziejące zapalenie rogówki, zapaleniu spojówek obejmującemu atopowe zapalenie rogówki i spojówki, uszkodzeniu nabłonka wywołanego przez środki konserwujące, uszkodzeniu nabłonka lub przedniej komory rogówki wywołanych przez chirurgiczne zabiegi oczne, niedoborom komórek rąbka, wrzodom rogówki wywołanym czynnikami fizycznymi lub chemicznymi.

[0100] Ewentualnie, aspekt ten można również formułować jako sposób leczenia i/lub zapobiegania chorobie oczu wybranej z grupy składającej się z suchości oczu (włączając zespół suchego oka, kseroftalmię, suchość skóry i zespół Sjögrena), zapalenia spojówek (włączając alergiczne zapalenie spojówek, wiosenne zapalenie rogówki i spojówki, atopowe zapalenie rogówki i spojówki, pemfigoid, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczną nekrolizę naskórka, wirusowe zapalenie rogówki i spojówki oraz rąbkowe zapalenie rogówki i spojówki), zapalenia skóry (włączając kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry), zapalenia brzegów powiek (włączając przewlekłe przednie zapalenie brzegów powiek, przewlekłe tylne zapalenie brzegów powiek), podwinięcia powiek (włączając porażenne podwinięcie powieki, inwolucyjne podwinięcie powieki), zespołu wiotkich powiek, oftalmopatii tarczycowej, skrzydlika, fałdów spojówkowych, uszkodzenia nabłonka wywołanego przez środki konserwujące, uszkodzenia nabłonka lub przedniej komory oka wywołanego chirurgią oka, niedoboru komórek rąbka, owrzodzenia rogówki wywołanego czynnikami fizycznymi lub chemicznymi, zapalenia rogówki (włączając martwicze zapalenie rogówki podścieliska, zespół Cogana, wrzód Moorena, neurotroficzne zapalenie rogówki, keratopatię ekspozycyjną, krystaliczne zakaźne zapalenie rogówki, powierzchowne punkcikowate zapalenie rogówki Thygesona, nitkowate zapalenie rogówki, nawracające nadżerki rogówki, dystrofie nabłonkowe i dystrofię Meesmana), zapalenia nadtwardówki i zapalenia błony naczyniowej oka, w szczególności w leczeniu i/lub zapobieganiu suchości oka, zapaleniu brzegów powiek, zapaleniu rogówki, takim jak nitkowate zapalenie rogówki i wrzodziejące zapalenie rogówki, zapaleniu spojówek obejmującemu atopowe zapalenie rogówki i spojówki, uszkodzeniu nabłonka wywołanego przez środki konserwujące, uszkodzeniu nabłonka lub przedniej komory rogówki wywołanych przez chirurgiczne zabiegi oczne, niedoborom komórek rąbka, wrzodom rogówki wywołanym czynnikami fizycznymi lub chemicznymi.

[0101] Określenie "zapobieganie", w stosowanym tu kontekście, odnosi się do podawania kompozycji według wynalazku w początkowym lub wczesnym stadium choroby lub do zapobiegania jej wystąpieniu.

[0102] Określenie "leczenie" stosuje się do oznaczenia podawania kompozycji według wynalazku do kontrolowania postępu choroby przed lub po wystąpieniu objawów klinicznych. Poprzez kontrolę postępu zaburzenia należy rozumieć określenie korzystnych lub pożądaných wyników klinicznych, obejmujących, między innymi, zmniejszenie objawów, zmniejszenie długości trwania zaburzenia, stabilizację stanu patologicznego (szczególnie uniknięcie dalszego pogorszenia), opóźnienie postępowania zaburzenia, poprawę stanu patologicznego i remisję (zarówno częściową, jak i całkowitą). W szczególnym przykładzie wykonania wynalazku, kompozycję według wynalazku stosuje się do kontrolowania postępu choroby po pojawieniu się co najmniej jednego z objawów klinicznych zaburzenia.

[0103] Określenie "lek", w użytych tutaj znaczeniach, odnosi się do kompozycji według wynalazku. Lek można podawać drogą miejscową do oczu. Jest on wytwarzany typowymi sposobami z farmaceutycznie dopuszczalnymi substancjami pomocniczymi.

[0104] Określenie "osobnik" w stosowanym tu znaczeniu odnosi się do dowolnego zwierzęcia lub człowieka chorującego na jedną z chorób ujawnionych powyżej. Korzystnie, osobnikiem jest ssak. Określenie "ssak", w użytych tutaj znaczeniach, odnosi się do dowolnego gatunku ssaka, obejmując, ale nie wyłącznie zwierzęta domowe i hodowlane (krowy, konie, świnie, owce, kozy, psy, koty lub gryznie), naczelne i ludzi. Korzystnie, ssak jest człowiekiem.

[0105] Określenie "środek konserwujący", w stosowanym tu znaczeniu środka zdolnego do indukowania "uszkodzenia nabłonka", odnosi się do substancji antyseptycznych formułowanych w kompozycji oftalmicznej, aby zapobiec skażeniu mikrobiologicznemu kompozycji, takich jak chlorek benzalkoniowy,

timerosal, chlorek benzetonowy, chlorek cetylopirydynowy, bromek benzylu, chlorheksydyna, nadboran sodu, w szczególności chlorek benzalkoniowy.

[0106] Przykładami czynników fizycznych, które mogą wywoływać wrzody rogówki są ciała obce, takie jak piasek, kawałki drewna, metalu, szkła, kamienia, blachy i inne materiały.

[0107] Przykładami środków chemicznych, które mogą wywoływać owrzodzenia rogówki są środki alkaliczne (takie jak NaOH, KOH, Mg(OH)₂, Ca(OH)₂, NH₃ i tym podobne), kwasy (takie jak H₂SO₄, H₂SO₃, HF, CH₃COOH, HCl i tym podobne), środki konserwujące, takie jak chlorek benzalkoniowy, nadboran sodu, chlorek sodu.

[0108] Przykładem zabiegów chirurgicznych na oczy, które mogą indukować uszkodzenie nabłonka lub komory przedniej, są operacje bieguna przedniego gałki ocznej, takie jak fotorefrakcyjna keratektomia, refrakcyjna operacja laserowa oczu *in situ*, operacja zaćmy, keratoplastyka, trabekulektomia, zabiegi refrakcyjne i zabiegi witreoretinalne.

[0109] Wynalazek opisano poniżej za pomocą kilku przykładów, które nie ograniczają, lecz raczej przedstawiają wynalazek.

Przykłady

Przykład 1. Preparaty

[0110] Kompozycje preparatów 1-11 przedstawiono w Tabeli 1 poniżej, przy czym ilość każdego składnika wyrażono w % wagowych w stosunku do całkowitej masy preparatu:

Składnik	Preparat 1	Preparat 2	Preparat 3	Preparat 4
MCT	1,25	1,25	1,00	2,50
Olej rycynowy	1,25	1,25	1,00	2,50
Olej rycynowy polioksyetylowany 35 jednostkami oksyetylenowymi	5,00	5,00	5,00	15,00
Tris(hydroksymetylo)aminometan	0,10	-	0,10	-
Chlorowodorek tris(hydroksymetylo)aminometanu	0,66	-	0,66	-
Diwodorofosforan potasu	-	0,06	-	0,06
Wodorofosforan disodowy, 12 hydrat	-	1,13	-	1,13
Gliceryna	1,50	-	1,50	-
Glikol propylenowy	-	-	-	15,00
Chlorek sodu	-	0,50	-	-
Poliwinylopirolidon	2,00	1,50	-	5,00
Alginian sodu	-	-	0,25	-
Woda	do 100	do 100	do 100	do 100

Składnik	Preparat 5	Preparat 6	Preparat 7	Preparat 8
MCT	1,45	1,25	0,35	1,00
Olej rycynowy	1,45	1,25	0,35	1,00
Olej rycynowy polioksyetylowany 35 jednostkami oksyetylenowymi	7,10	5,00	6,30	-
Monooleinian sorbitanu polioksyetylowany 20 jednostkami oksyetylenowymi	-	-	-	4,25
Laurynian sorbitanu	-	-	-	0,50
Ekstrakt z żurawiny	5,00	0,10	-	-
Ekstrakt z maqui berry	-	-	-	0,10
Palmitynian retinyłu	0,50	0,05	0,10	0,05
Cholekalcyferol	0,50	0,001	0,10	-
Tris(hydroksymetylo)aminometan	0,12	0,12	0,10	0,12
Chlorowodorek tris(hydroksymetylo)aminometanu	0,66	0,66	0,66	0,66
Gliceryna	1,16	-	1,16	-
Chlorek sodu	-	0,50	-	0,60
Karboksymetyl chitozanu	0,50	-	-	-
Poliwinylopirolidon	-	5,00	2,00	-
Woda	do 100	do 100	do 100	do 100

Składnik	Preparat 9	Preparat 10	Preparat 11
MCT	1,00	1,00	1,00
Olej rycynowy	1,00	1,00	1,00
Olej rycynowy polioksyetylowany 35 jednostkami oksyetylenowymi	-	5,00	5,00
Monooleinian sorbitanu polioksyetylowany 20 jednostkami oksyetylenowymi	4,25	-	-
Laurynian sorbitanu	0,75	-	-
Palmitynian retinyłu	0,50	-	-
Cholekalcyferol	-	-	0,10
Octan tokoferylu	0,5	0,5	0,5
Diwodorofosforan potasu	0,06	0,06	-
Wodorofosforan disodowy, 12 hydrat	1,13	1,13	-
Gliceryna	-	-	2,20
Chlorek sodu	0,50	0,75	-
Guma gellanowa	-	-	0,35
Woda	do 100	do 100	do 100

Przykład 2. Wpływ oleju rycynowego, trójglicerydów o średniej długości łańcucha i ich mieszanin na ekspresję mucyny

[0111] Komórki SIRC ("Statens Serum institut rabbit cornea") posiano na 6-studzienkowych płytkach o gęstości komórek 5×10^5 i potraktowano badanymi produktami pokazanymi w tabeli 2. Wymienione produkty zawierają albo olej rycynowy (CO), trigliceryd o średniej długości łańcucha pochodzący od kwasów kaprylowo/kaprynowych (Stelliesters® MCT 65/35) (MCT), albo oba w różnych proporcjach na podłożu hodowlanym (tj. podłoże wzrostowe MEM (podstawowe podłoże hodowlane, ang. minimal essential medium) + 10% BFS (bydłęca surowica płodowa + 1% P/S (penicylina/streptomycyna) + 5% kolliphor P188). Dla wszystkich badanych produktów suma ilości triglicerydów o średniej długości łańcucha i oleju rycynowego wynosiła 2,5%. Po 48 godzinach z każdego przypadku izolowano RNA przy użyciu systemu SV Total Isolation (Promega) zgodnie z instrukcją producenta. Technikę qRT-PCR wykonano przy użyciu ilościowego systemu do PCR MX3000 (Stratagene). Względne poziomy mRNA określono ilościowo przy użyciu One-Step qRT-PCR SYBR Green PCR Master Mix (Invitrogen) z swoistymi starterami dla genów docelowych. Sekwencje starterów są następujące: F 5'-CCCACAGAACCCAGTACAA-3' (5'-SEQ ID NO: 1 -3') i R 5'-AATGTGTAGCCCTCGTCT-3' (5'-SEQ ID NO: 2 -3') dla MUC5AC oraz F 5'-AGGCTCAGCTTCTACTCTGG-3' (5'-SEQ ID NO: 3 -3') i R 5'-GACAGACAGCCAAGGCAATG-3' (5'-SEQ ID NO: 4 -3') dla MUC1. Każdą wartość znormalizowano do β -aktyny (F 5'-GACATCAAGGAGAAGCTGTG-3' (5'-SEQ ID NO: 5 -3') i R 5'-AGCTCGTAGCTCTTCTCCAG-3' (5'-SEQ ID NO: 6 -3')). Względne zmiany w ekspresji genów obliczono przy użyciu metody Δ Ct (Livak i in., 2001). W skrócie, dane uzyskano jako wartości Ct a Δ Ct oznaczono następująco: Ct genu docelowego - Ct genu metabolizmu podstawowego (aktyny). Otrzymaną ekspresję genu znormalizowanego do genu referencyjnego, podano za pomocą: $2^{\Delta Ct}$. Względną ekspresję mRNA MUC1 i MUC5AC w badanych próbkach określono jako krotność wzrostu w porównaniu z próbką kontrolną (komórki nietraktowane) przy użyciu następującego wzoru:

$$\text{Względna ekspresja} = [2^{\Delta Ct}(\text{produkt}) - 2^{\Delta Ct}(\text{kontrola})] / 2^{\Delta Ct}(\text{kontrola})$$

Tabela 2 (badane produkty i figury, na których pokazano wyniki)

Stosunek oleju rycynowego (CO)/trójglicerydy o średniej długości łańcucha (MCT) w badanych produktach
0 (tylko MCT)
1:50
1:10
1:5
1:1
5:1
10:1
50:1
∞ (tylko CO)

[0112] Wyniki względnej ekspresji MUC1 przedstawiono na Figurach 2 (stosunki CO/MCT 1:50, 1:10, 1:5, 1:1, 5:1, 10:1 i 50:1), 4 (porównanie produktu o stosunku CO/MCT = 50:1 i produktów zawierających tylko jeden z olejów), 6 (porównanie produktu ze stosunkiem CO/MCT = 1:1 i produktów zawierających tylko jeden z olejów) i 8 (porównanie produktu ze stosunkiem CO/MCT = 1:50 i produktami zawierającymi tylko jeden z olejów).

[0113] Wyniki względnej ekspresji MUC5AC przedstawiono na Figurach 3 (stosunki 1:50, 1:10, 1:5, 1:1, 5:1, 10:1 i 50:1), 5 (porównanie produktu z stosunkiem CO/MCT = 50:1 i produkty zawierające tylko jeden z olejów), 7 (porównanie produktu ze stosunkiem CO/MCT = 1:1 i produkty zawierające tylko jeden z olejów) i 9 (porównanie produktu ze stosunkiem CO/MCT = 1:50 i produkty zawierające tylko jeden z olejów).

[0114] Jak można zauważyć na podstawie figur 2 i 3, mieszanina oleju rycynowego z trójglicerydami o średniej długości łańcucha (trójgliceryd kaprylowy/kaprynowy (Stelliesters® MCT 65/35) jest zdolna do zwiększania ekspresji MUC1 i MUC5AC w prawie dowolnym stosunku pomiędzy tymi dwoma produktami (wyniki pokazano w zakresie stosunków zawartych między 1:50 a 50:1).

[0115] Jak można zauważyć na podstawie figur od 4 do 9, kombinacja trójglicerydów o średniej długości łańcucha (trójgliceryd kaprylowo/kaprynowy (Stelliesters® MCT 65/35) i oleju rycynowego wykazuje działanie synergistyczne wobec ekspresji MUC1 i MUC5AC w prawie dowolnym stosunku pomiędzy tymi dwoma produktami (wyniki przedstawiono dla stosunków 1:50, 1:1 i 50:1).

Przykład 3. Leczenie uszkodzenia nabłonka rogówki w warunkach *in vivo*

[0116] W tym przykładzie zastosowano preparaty przedstawione w Tabeli 3 (ilości każdego składnika wyrażono w % wag. w stosunku do całkowitej masy preparatu):

Tabela 3

<i>Składnik</i>	<i>SÓL FIZJOLOGICZNA</i>	<i>2% OLEJU</i>	<i>100% OLEJU</i>
Olej rycynowy polioksyetylowany 35 jednostkami oksyetylenowymi ^a	-	5,00%	-
Trójgliceryd kaprylowy/kaprynowy ^b	-	1,00%	50,00%
Olej rycynowy	-	1,00%	50,00%
Roztwór soli fizjologicznej/woda	100%	qs 100%	0%
^a Kolliphor® EL			
^b Stelliesters® MCT 65/35			

[0117] Króliki znieczulono poprzez wstrzyknięcie im ketaminy/ksylazyny i obydwie oczy pozostawiono otwarte przy użyciu urządzenia Blepharostat i znieczulono na powierzchni 10 µl chlorowodorku oksybutokainy. Następnie wykonano kolistą ranę o średnicy 5 mm w głównej części nabłonka rogówki poprzez przyłożenie przez 30 sekund końcówki pipety wypełnionej n-heptanolem nasączonym na watce. Następnie rogówkę przepłukano 10 ml sterylnego roztworu soli fizjologicznej. Każde zwierzę otrzymało do obu oczu 40 µl roztworu soli fizjologicznej, Preparat z 2% oleju i Preparat z 100% oleju natychmiast oraz 2, 4, 6 i 8 godzin po uszkodzeniu. Sól sodową fluoresceiny w dawce 1 mg/ml nałożono na powierzchnię oka w celu uwidocznienia uszkodzonego obszaru po 15 minutach, 6, 24 i 48 godzinach od zranienia, a

zdjęcia wykonano przy użyciu lampy szczelinowej wyposażonej w niebieski filtr. Do określenia obszaru rany w każdym punkcie czasowym użyto komputerowej analizy obrazów za pomocą programu ImageJ. Powierzchnię rany określono jako stosunek powierzchni zabarwionej fluoresceiną do całkowitej powierzchni rogówki. Określono % powierzchni zranienia w każdym punkcie czasowym i na podstawie tych danych obliczono pole powierzchni pod krzywą (AUC) dla każdego produktu.

[0118] Na Figurze 1 przedstawiono pole pod krzywą (AUC) z % obszaru uszkodzenia względem czasu po nałożeniu każdego z testowanych produktów. Im niższa wartość, tym większe zagojenie się rany osiągnięte dzięki produktowi. Na Figurze 1 pokazano, że zarówno 2%, jak i 100% mieszanina olejowa zawierająca równe masy oleju rycynowego i trójglicerydów o średniej długości łańcucha są zdolne do polepszenia gojenia się ran (tj. reepitelizacji) skuteczniej niż roztwór soli fizjologicznej.

LISTA SEKWENCJI

[0119]

<110> LABORATORIOS SALVAT, SA

<120> KOMPOZYCJE OFTALMICZNE

<130> P12330EP00

<160> 6

<170> PatentIn wersja 3.5

<210> 1

<211> 19

<212> DNA

<213> Sztuczna sekwencja

<220>

<223> Starter F dla MUC5AC

<400> 1

cccacagaac ccagtacaa 19

<210> 2

<211> 18

<212> DNA

<213> Sztuczna sekwencja

<220>

<223> Starter R dla MUC5AC

<400> 2

aatgtgtagc cctcgtct 18

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Sztuczna sekwencja

<220>

<223> Starter F dla MUC1

<400> 3

aggctcagct tctactctgg 20

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Sztuczna sekwencja

<220>

<223> Starter R dla MUC1

<400> 4

gacagacagc caaggcaatg 20

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> Sztuczna sekwencja

<220>

<223> Starter F dla beta-aktyny

<400> 5

gacatcaagg agaagctgtg 20

<210> 6

<211> 20

<212> DNA

<213> Sztuczna sekwencja

<220>

<223> Starter R dla beta-aktyny

<400> 6

agctcgtagc ttttctccag 20

Zastrzeżenia patentowe

1. Sterylna kompozycja oftalmiczna zawierająca:
 - a) fazę olejową zawierającą olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha,
 - b) jeden lub większą liczbę środków powierzchniowo czynnych, oraz
 - c) fazę wodną;przy czym pH kompozycji wynosi od 5,0 do 9,0.
2. Kompozycja według zastrz. 1, w której olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha są w stosunku wagowym od 50:1 do 1:50, korzystnie od 10:1 do 1:10, bardziej korzystnie od 1,5:1 do 1:1,5, bardziej korzystnie 1:1.
3. Kompozycja według dowolnego z poprzednich zastrz., w której całkowita ilość oleju rycynowego i trójglicerydu o średniej długości łańcucha wynosi od 0,05 do 70% wag. w stosunku do całkowitej masy kompozycji.
4. Kompozycja według dowolnego z poprzednich zastrz., w której trójglicerydem o średniej długości łańcucha jest trójgliceryd kwasu kaprylowego/kaprynowego.
5. Kompozycja według dowolnego z poprzednich zastrz., zawierająca ponadto jeden lub większą liczbę olejów innych niż olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha, korzystnie w której jeden lub większą liczbę olejów innych niż olej rycynowy i trójgliceryd o średniej długości łańcucha wybiera się z grupy składającej się z: oleinianu etylu, mirystynianu izopropylu, palmitynianu izopropylu, izostearnianu izopropylu, izostearnianu izostearylu, mleczanu mirystylu, hydroksystearnianu etyloheksylu, pelargonianu etyloheksylu, trietyloheksanoiny, izoheksadekanu, oleju mineralnego, oleju roślinnego, w szczególności oleju arganowego, triizononanoiny, benzoesanu C₁₂₋₁₅ alkilu i ich mieszanin.
6. Kompozycja według dowolnego z poprzednich zastrz., w której otrzymana wartość równowagi hydrofilowo-lipofilowej wspomnianego jednego lub większej liczby środków powierzchniowo czynnych wynosi od 10 do 16, korzystnie, w której jeden lub większa liczba środków powierzchniowo czynnych wybrana jest z grupy składającej się z: oleju rycynowego polioksyetylowanego 35 jednostkami oksyetylenowymi, monooleinianu sorbitanu polioksyetylowanego 20 jednostkami oksyetylenowymi, laurynianu sorbitanu i ich mieszanin, bardziej korzystnie, w której środek powierzchniowo czynny jest olejem rycynowym polioksyetylowanym 35 jednostkami oksyetylenowymi.
7. Kompozycja według dowolnego z poprzednich zastrz., w której całkowita ilość środka powierzchniowo czynnego wynosi od 0,1 do 40% wagowych w stosunku do całkowitej masy kompozycji.
8. Kompozycja według dowolnego z poprzednich zastrz., zawierająca ponadto jeden lub większą liczbę środków regulujących toniczność, korzystnie w której jeden lub większa liczba środków regulujących

toniczność jest wybrana z grupy składającej się z chlorku sodu, gliceryny, glikolu propylenowego i ich mieszanin.

9. Kompozycja według dowolnego z poprzednich zastrz., zawierająca dodatkowo jeden lub większą liczbę środków regulujących pH, korzystnie w której jeden lub większa liczba środków regulujących pH jest wybrana z grupy składającej się z: tris(hydroksymetylo)aminometanu, chlorowodoru tris(hydroksymetylo)aminometanu, diwodorofosforanu potasu, wodorofosforanu disodu i ich mieszanin.
10. Kompozycja według dowolnego z poprzednich zastrz., zawierająca ponadto od 0,1 do 10% wag. jednego lub większej liczby środków zwiększających lepkość wybranych z grupy składającej się z: alginianu sodu, poliwinylpirolidonu, gumy gellanowej, chitozanu lub jego pochodnej, oraz ich mieszanin, w stosunku do całkowitej masy kompozycji.
11. Kompozycja według dowolnego z poprzednich zastrz., zawierająca ponadto jeden lub większą liczbę składników aktywnych wybranych z grupy składającej się z ekstraktu z żurawiny, ekstraktu z maqui berry, octanu retinyli, palmitynianu retinyli, propionianu retinyli, cholekalcyferolu, ergokalcyferolu, octanu tokoferylu i ich mieszanin.
12. Kompozycja według dowolnego z poprzednich zastrz., w której kompozycja zawiera co najmniej 80% wag. wody w stosunku do całkowitej masy kompozycji.
13. Kompozycja według dowolnego z poprzednich zastrz., w postaci nanoemulsji.
14. Kompozycja określona w dowolnym z poprzednich zastrz., do zastosowania w medycynie.
15. Kompozycja określona w dowolnym z zastrz. od 1 do 13 do zastosowania w leczeniu i/lub zapobieganiu chorobie oczu wybranej z grupy składającej się z: suchości oczu (włączając zespół suchego oka, kseroftalmię, suchość skóry i zespół Sjögrena), zapalenia spojówek (włączając alergiczne zapalenie spojówek, wiosenne zapalenie rogówki i spojówki, atopowe zapalenie rogówki i spojówki, pemfigoid, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczną nekrolizę naskórka, wirusowe zapalenie rogówki i spojówki oraz rąbkowe zapalenie rogówki i spojówki), zapalenia skóry (włączając kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry), zapalenia brzegów powiek (włączając przewlekłe przednie zapalenie brzegów powiek, przewlekłe tylne zapalenie brzegów powiek), podwinięcia powiek (włączając porażenne podwinięcie powieki, inwolucyjne podwinięcie powieki), zespołu wiotkich powiek, oftalmopatii tarczycowej, skrzydlika, fałdy spojówkowej, uszkodzenia nabłonka wywołanego przez środki konserwujące, uszkodzenia nabłonka lub przedniej komory oka wywołanego chirurgią oka, niedoboru komórek rąbka, owrzodzenia rogówki wywołanego czynnikami fizycznymi lub chemicznymi, zapalenia rogówki (włączając martwicze zapalenie rogówki podścieliska, zespół Cogana, wrzód Moorena, neurotroficzne zapalenie rogówki, keratopatię ekspozycyjną, krystaliczne zakaźne zapalenie rogówki, powierzchowne punkcikowate zapalenie rogówki Thygesona, nitkowate zapalenie rogówki, nawracające nadżerki rogówki, dystrofie nabłonkowe i dystrofię Meesmana), oraz zapalenia nadtwardówki.

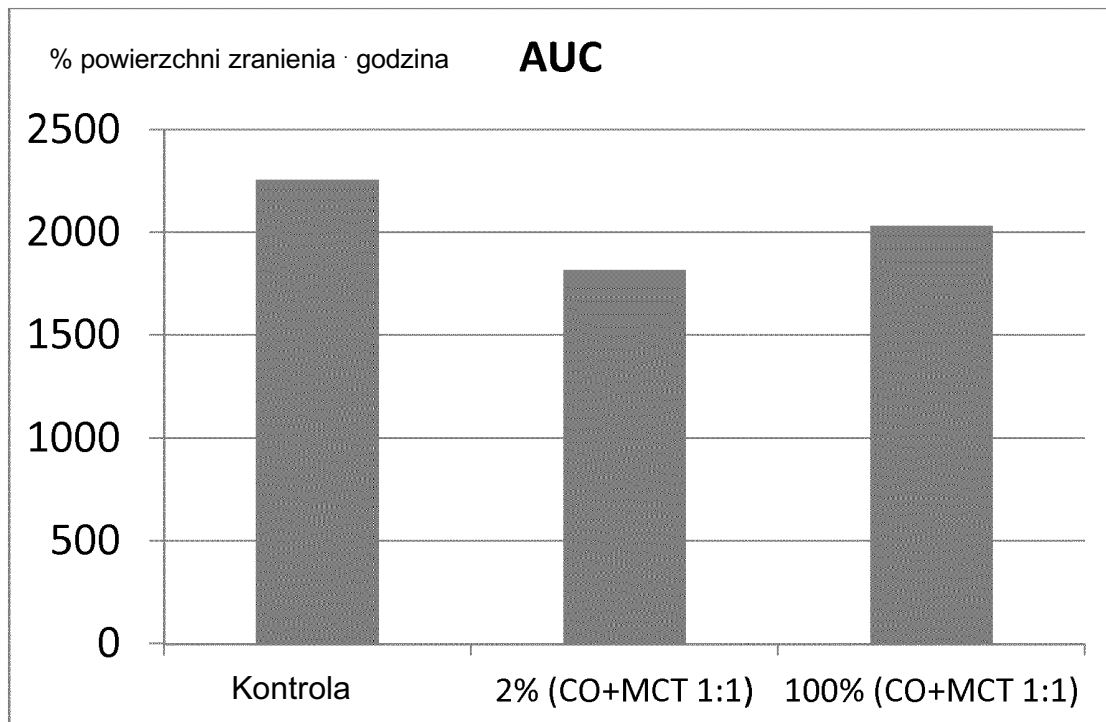


FIG. 1

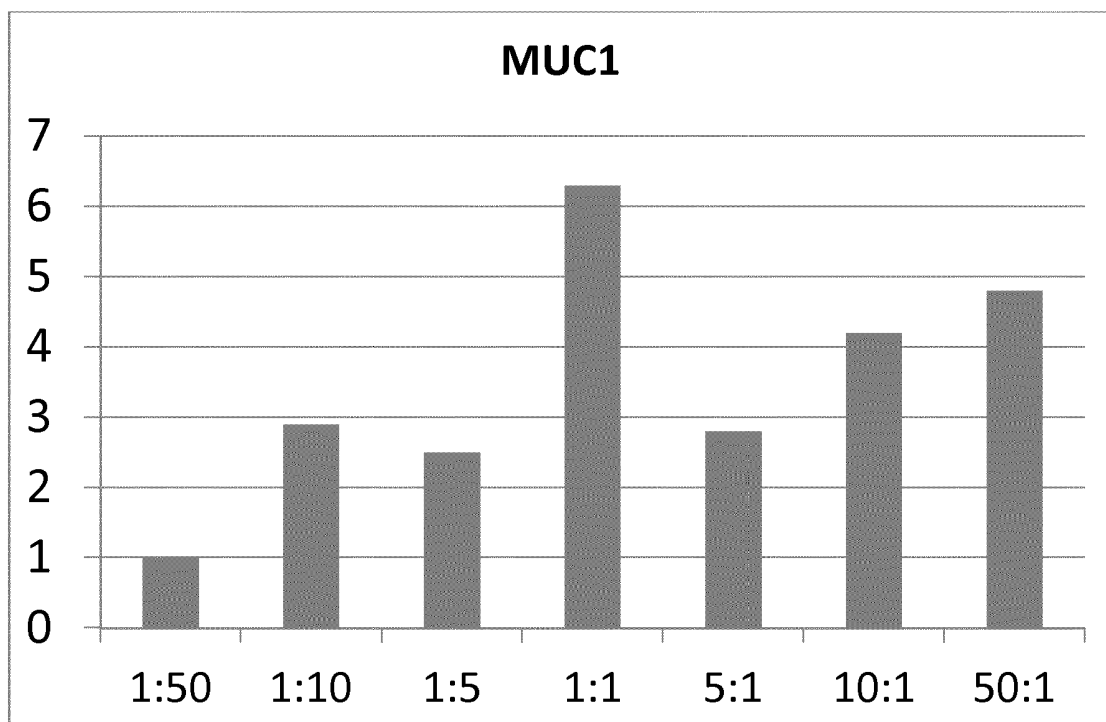


FIG. 2

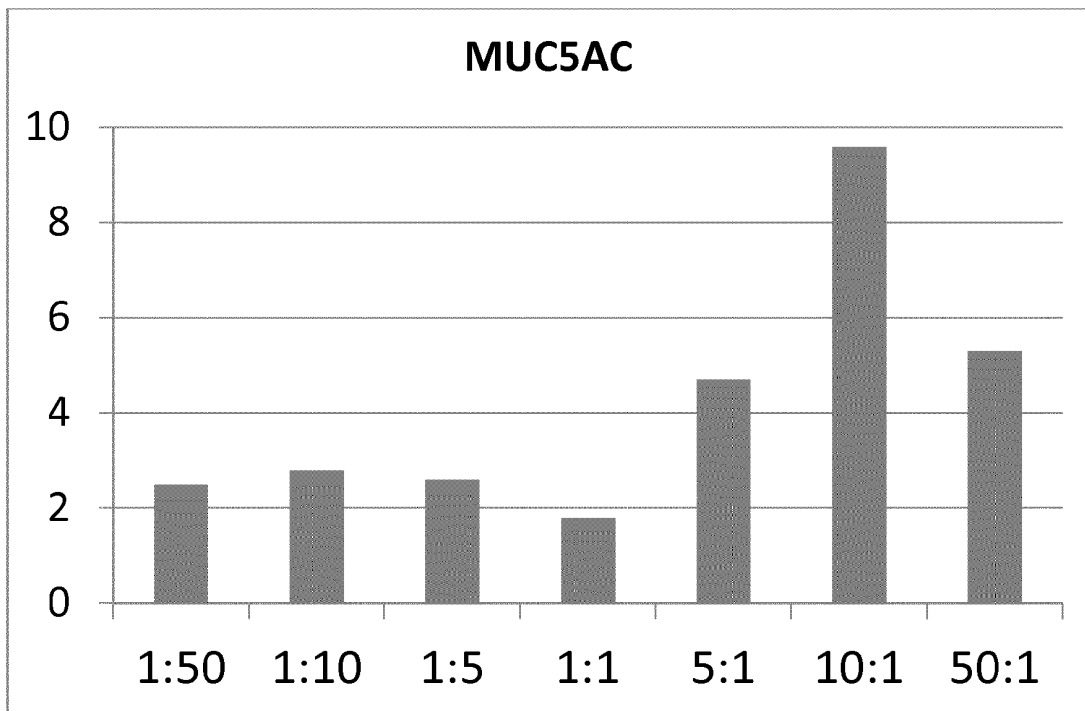


FIG.3

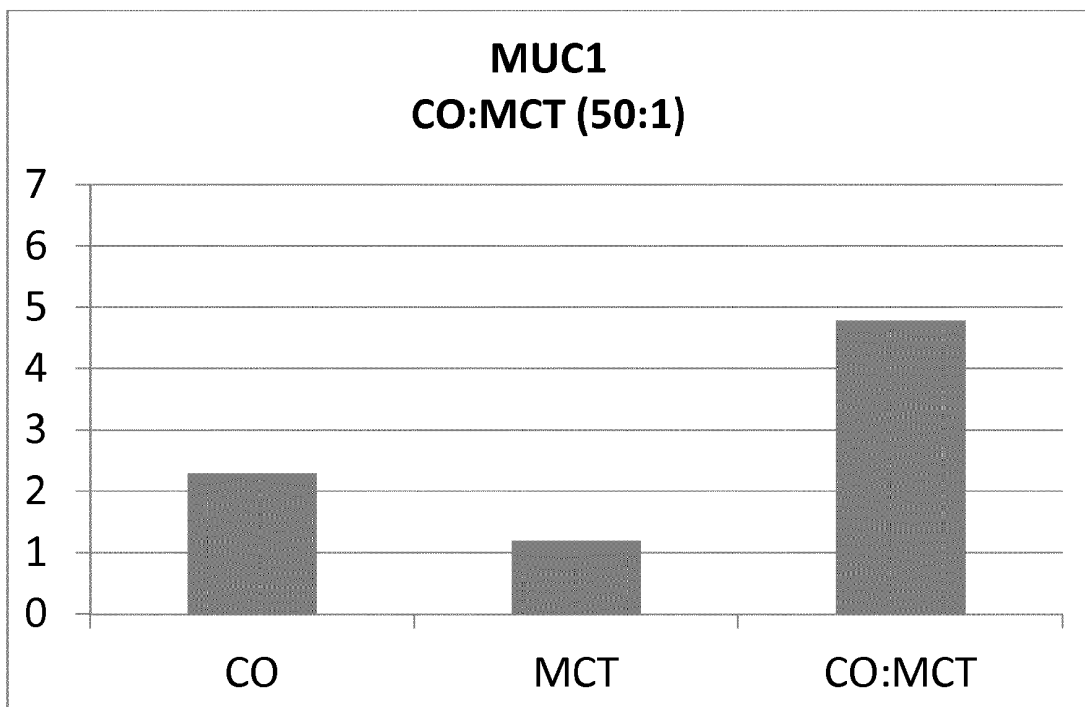


FIG.4

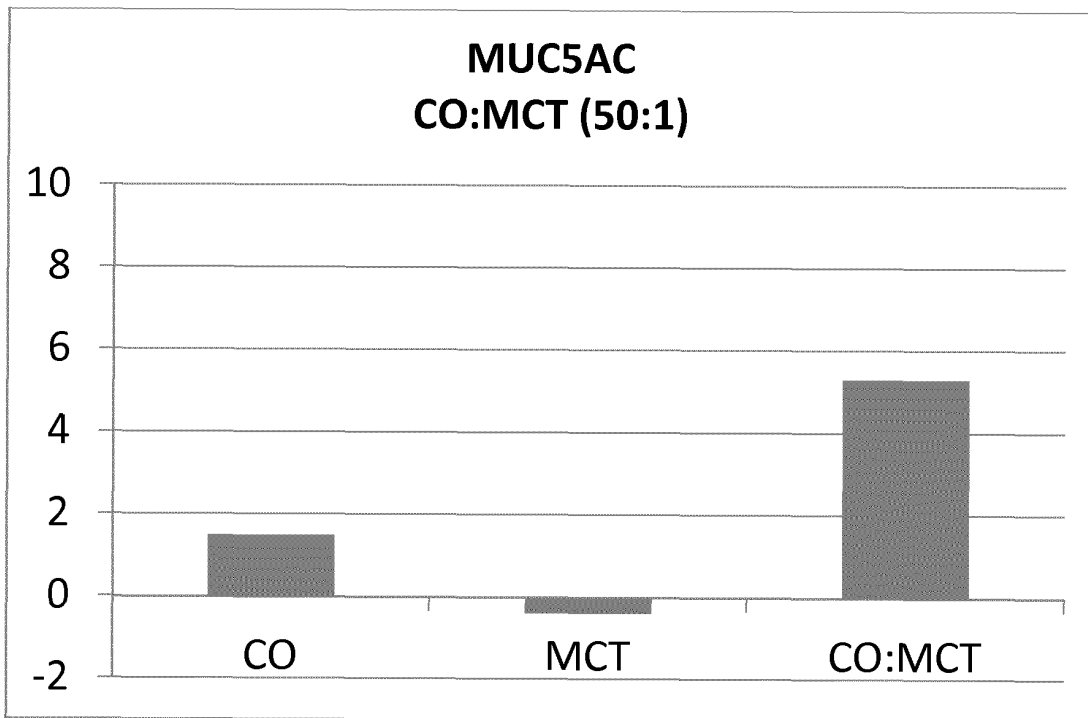


FIG. 5

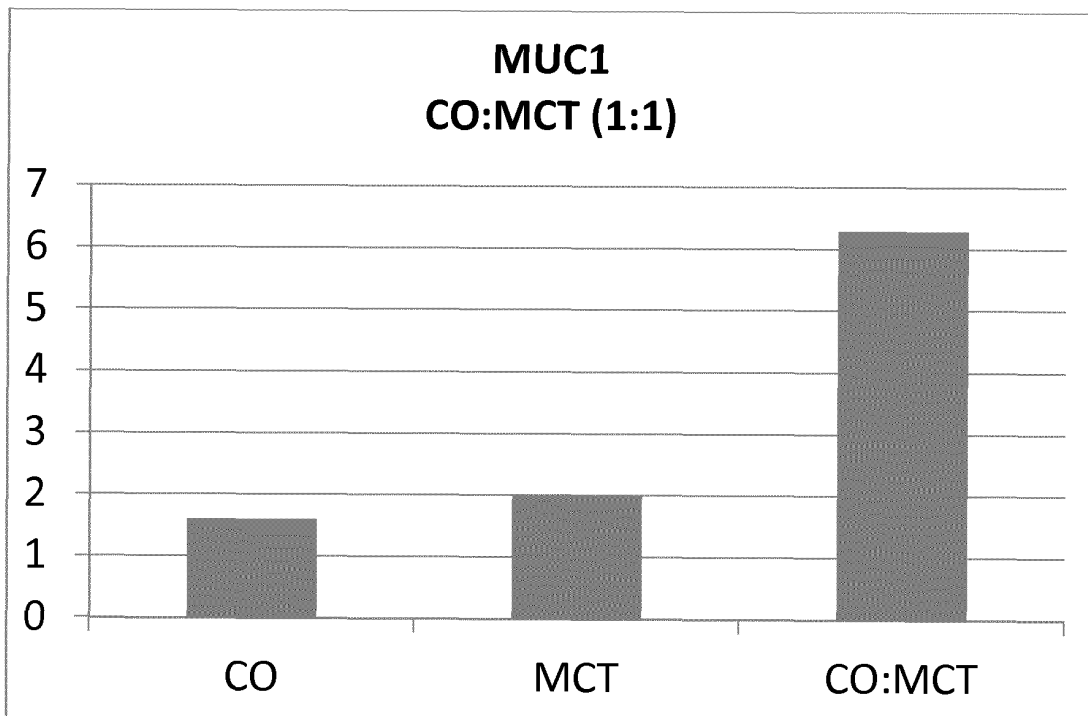


FIG. 6

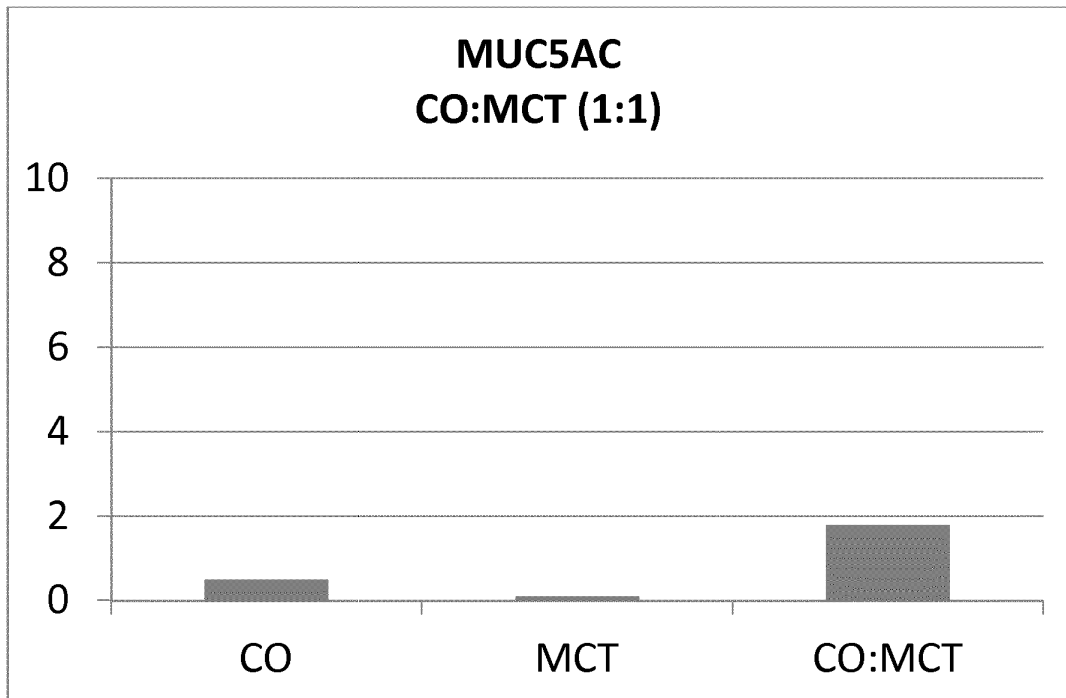


FIG. 7

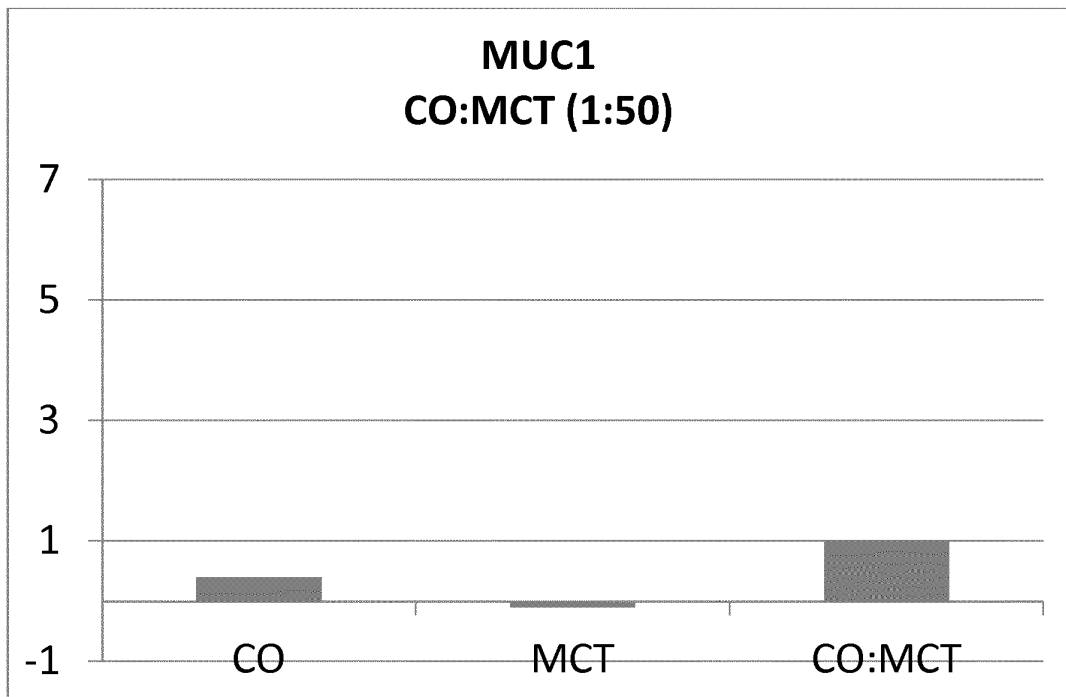


FIG. 8

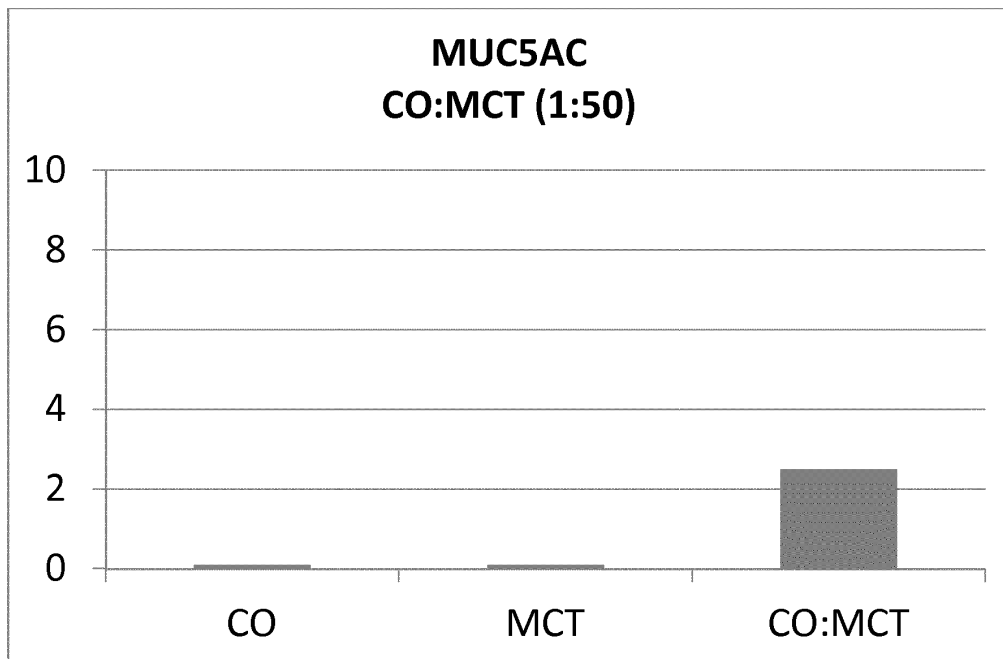


FIG.9

DOKUMENTY WYMIENIONE W OPISIE

Lista wymienionych przez zgłaszającego dokumentów została dołączona wyłącznie dla informacji czytającego i nie jest częścią europejskiego dokumentu patentowego. Została zestawiona z największą starannością, Europejski Urząd Patentowy nie bierze jednak żadnej odpowiedzialności za ewentualne błędy lub braki.

Dokumenty patentowe wymienione w opisie

- WO 2014153733 A1 [0006] [0026]
- WO 2013086449 A1 [0006]
- WO 2013086438 A1 [0006]
- WO 2010141648 A2 [0006] [0023]
- WO 2009061607 A2 [0020]
- WO 2004098592 A1 [0021]
- DE 3102593 A1 [0022]
- US 20140275263 A1 [0024]
- EP 2659903 A2 [0025]

Literatura niepatentowa cytowana w opisie

- COLLIGRIS et al. *Exper Opin Pharmacother*, 2014, vol. 15 (10), 1371-1390 [0006]
- VERSURA et al. *Cornea*, 2013, vol. 32 (4), 412-418 [0006]
- CORRALES et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2011, vol. 52 (11), 8363-8369 [0006]
- UCHINO et al. *JAMA Ophthalmol.*, 2014, vol. 132 (8), 985-992 [0006]
- TODA et al. *Amer. J. Ophthalmology*, 2014, vol. 157 (3), 616-622 [0006]
- ARAKAKI et al. *PLOS One*, 2014, vol. 9 (5), e98390 [0006]
- SIMMONS et al. *Clinical Therapeutics*, 2015, vol. 37 (4), 858-868 [0006]
- HASEGAWA et al. *J Vet Med Sci.*, 2014, vol. 76 (9), 1219-1224 [0006]
- KAERCHER et al. *Clinical Ophthalmology*, 2014, vol. 8, 1147-1155 [0006]
- ZHANG et al. *Nanotechnology*, 2014, vol. 25 (12), 125101 [0006]
- MAÏSSA et al. *Contact Lens Anterior Eye*, 2010, vol. 33 (2), 76-82 [0006]
- KHANAL et al. *Cornea*, 2007, vol. 26 (2), 175-181 [0006]
- MOHAN et al. *Int J Pharm Bio Sci.*, 2012, vol. 3 (3), 1-13 [0006]
- MIMURA et al. *Curr Eye Res.*, 2012, vol. 37 (10), 864-870 [0007]
- MIYOSHI et al. *Cornea*, 2001, vol. 20 (7), 743-747 [0007]
- MANTELLI et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, 2008, vol. 8 (5), 477-483 [0007]
- KARDON. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1999, vol. 40 (7), 1328-1335 [0007] [0015]
- BAUDOUIIN et al. *Prog Retin Eye Res.*, 2010, vol. 29 (4), 312-334 [0008]
- BARABINO et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2014, vol. 55 (10), 6499-6504 [0008]
- LIU et al. *Chin Med J.*, 2015, vol. 128 (18), 2444-2449 [0008]
- DORENNAVAR et al. *Indian J. Clin. and Exper. Ophthalmology*, 2015, vol. 1 (4), 191-196 [0008]

- NEJIMA et al. *Am J Ophthalmol.*, 2005, vol. 139 (1), 64-71 [0009]
- CHEN et al. *J Refract Surg.*, 2007, vol. 23 (9), 916-923 [0009]
- OH et al. *Jpn J Ophthalmol.*, 2012, vol. 56 (2), 113-118 [0009]
- KE et al. *Yonsei Med J.*, 2014, vol. 55 (1), 197-202 [0009]
- LEE et al. *J. Ophthalmol.*, 2016, vol. 2016 [0009]
- MORI et al. *Cornea*, 2014, vol. 33 (7), 659-662 [0009]
- WAN et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2011, vol. 52 (2), 724-730 [0010]
- TSAI et al. *N Engl J Med.*, 2000, vol. 343 (2), 86-93 [0010]
- SEHIC et al. *J Funct Biomater.*, 2015, vol. 6 (3), 863-888 [0010]
- SCARDOVI et al. *Ophthalmologica*, 1993, vol. 206 (3), 119-124 [0011]
- SALMAN et al. *Cutan Ocul Toxicol.*, 2010, vol. 29 (2), 116-121 [0011]
- WIPPERMAN et al. *Am Fam Physician.*, 2013, vol. 87 (2), 114-120 [0011]
- DOGRU et al. *Curr Eye Res.*, 2005, vol. 30 (10), 897-908 [0011]
- O'BRIEN. *Arch Ophthalmol.*, 1995, vol. 113 (10), 1257-1265 [0012]
- ALBIETZ. *Optom Vis Sci.*, 2003, vol. 80 (6), 420-430 [0012]
- GRIFFIN. *Journal of Cosmetic Science*, 1949, vol. 1 (15), 311-326 [0048]
- Introduction to an Investigative Tool for Colloidal and Polymeric Systems. X-Ray and Light Scattering. Elsevier Science Publishing Company, Inc, 3-18 [0080]