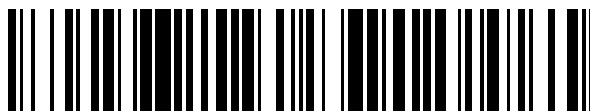


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 691**

51 Int. Cl.:
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08852672 .8**
96 Fecha de presentación: **27.10.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2222299**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2010**

54 Título: **USO DE LEVOCABASTINA PARA MODULAR LA GENERACIÓN DE CITOQUINAS PRO-INFLAMATORIAS.**

30 Prioridad:
19.11.2007 US 988913 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.02.2012

73 Titular/es:
**BAUSCH & LOMB INCORPORATED
ONE BAUSCH & LOMB PLACE
ROCHESTER, NY 14604-2701, US**

72 Inventor/es:
**BUCOLO, Claudio;
WARD, Keith, Wayne y
ZHANG, Jinzhong**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 374 691 T3

DESCRIPCIÓN

Uso de levocabastina para modular la generación de citoquinas pro-inflamatorias

5 Antecedentes

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para modular la generación de citoquinas pro-inflamatorias. En particular, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden levocabastina (o una sal o éster de la misma) en solitario o en combinación con otras anti-histaminas y a métodos para modular la inflamación usando dichas composiciones. Más particularmente, la presente invención se refiere a dichas composiciones y métodos para tratar o controlar enfermedades, trastornos o afecciones oculares que tienen un componente inflamatorio.

La inflamación ocular se caracteriza por la asociación de enrojecimiento, hinchazón y/o dolor con infección, irritación o traumatismo al ojo. Los desencadenantes comunes de la inflamación ocular incluyen alergias, disfunción de la glándula de meibomio, enfermedades oculares y procedimientos quirúrgicos oftálmicos.

El segmento anterior del ojo (la expresión, como se usa en este documento, incluye la parte anterior del globo ocular y tejidos adyacentes) está expuesto continuamente al entorno y, por lo tanto, presenta muchas oportunidades potenciales para invasión por patógenos virulentos del entorno. Los tipos comunes de microorganismos que causan infecciones oftálmicas son virus, bacterias y hongos. Estos microorganismos pueden invadir directamente la superficie del ojo o penetrar en el globo ocular a través de traumatismo o cirugía. Los microorganismos pueden atacar cualquier parte de la estructura del ojo, incluyendo la conjuntiva, la córnea, la úvea, el cuerpo vítreo, la retina y el nervio óptico. Las infecciones oftálmicas pueden causar un dolor severo, tejidos hinchados y enrojecidos en o alrededor del ojo, y visión borrosa y reducida.

Las afecciones oftálmicas pueden clasificarse como enfermedades de la parte frontal del ojo, tales como edema corneal, uveitis anterior, pterigión, enfermedades corneales u opacificaciones con un componente exudativo o inflamatorio, conjuntivitis, exudación inducida por alergia y por láser, o enfermedades de la parte posterior del ojo tales como degeneración macular exudativa, edema macular, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, o retinopatía del prematuro. Las enfermedades de la parte posterior del ojo comprenden el mayor número de causas de pérdida de visión. Existen cada vez más pruebas de que muchas enfermedades de la parte posterior del ojo tienen etiología en la inflamación. A.M. Joussen et al., FASEB J., Vol. 18, 1450 (2004); J. Marx, Science, Vol. 311, 1704 (2006).

Además, la xeroftalmia, también conocida como queratoconjuntivitis seca ("QCS"), es un trastorno común de la parte frontal del ojo que afecta a millones de personas cada año. Las afecciones xeroftálmicas pueden estar causadas por diversos factores. Ha habido cada vez más pruebas de que la inflamación puede ser un factor importante en la patogenia de la QCS. Por ejemplo, la inflamación de las glándulas lacrimal y de meibomio puede poner freno a la producción de lágrimas. Además, niveles elevados de mediadores pro-inflamatorios, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α , se han detectado en los tejidos conjuntivos de pacientes afectados por enfermedades autoinmunitarias sistémicas, tales como el síndrome de Sjögren. Estos pacientes también padecen xeroftalmia grave.

Pauly et al., IOVS, vol. 45, no. Suppl. 2, 2004, investigaron los efectos de varios antagonistas del receptor H₁ incluyendo, por ejemplo, azelastina, ketotifeno y levocabastina sobre la liberación inducida por histamina de citoquinas inflamatorias de células epiteliales de conjuntiva humana. En este documento, la histamina aumentaba la liberación de IL-6 e IL-8 en sobrenadantes celulares y todos los antagonistas del receptor H₁ ensayados presentaban efectos inhibidores dependientes de la dosis sobre la producción de IL-8. Se descubrió que azelastina, ketotifeno y levocabastina inhiben la liberación de IL-6 de células de conjuntiva inducida por histamina de manera dependiente de la dosis.

Yanni et al., Acta Ophthalmologica, vol. 77, no. 228, 1999, páginas 33-37 se refiere a estudios que muestran que la exposición de células epiteliales de conjuntiva humana a histamina conduce a la producción de citoquinas pro-inflamatorias IL-6 e IL-8. En este documento, parece que el tratamiento de las células epiteliales con fármacos que poseen propiedades antagonistas de histamina H₁ impide la producción de citoquinas. En este contexto, se refiere a las más nuevas anti-histaminas Emadina y levocabastina. Se describió que Pantanol era más potente como inhibidor de la producción de citoquinas estimulada por histamina por las células epiteliales que podría predecirse a partir de su afinidad por el antagonista de histamina H₁.

Es informativo describir brevemente en primer lugar algunos aspectos más importantes de la inflamación. La cascada innata del cuerpo se activa pronto después de que comience la invasión por un patógeno extraño. Los leucocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y macrófagos) son atraídos al sitio de infección en un intento de eliminar el patógeno extraño a través de fagocitosis. Los leucocitos y algunas células del tejido afectado son activados por los patógenos para sintetizar y liberar citoquinas pro-inflamatorias tales como IL-1 β , IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α (factor de necrosis tumoral- α), GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos), y MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos-1). Estas citoquinas relacionadas a continuación atraen además más

células inmunitarias al sitio infectado, amplificando la respuesta del sistema inmunitario para defender al huésped contra el patógeno extraño. Por ejemplo, IL-8 y MCP-1 son potentes quimioatrayentes para, y activadores de, neutrófilos y monocitos, respectivamente, mientras que GM-CSF prolonga la supervivencia de estas células y aumenta su respuesta a otros agonistas pro-inflamatorios. TNF- α puede activar ambos tipos de célula y puede estimular la liberación adicional de IL-8 y MCP-1 de ellas. IL-1 y TNF- α son potentes quimioatrayentes para linfocitos T y B, que son activados para producir anticuerpos contra el patógeno extraño. IL-12, que es producido por linfocitos B, células dendríticas, monocitos y macrófagos, induce la proliferación de linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales ("NK") y su producción de INF- γ , y aumenta la citotoxicidad de los linfocitos T y linfocitos NK.

Aunque una respuesta inflamatoria es esencial para eliminar patógenos del punto de infección, una respuesta inflamatoria prolongada o hiperactiva puede resultar perjudicial para los tejidos circundantes. Por ejemplo, la inflamación hace que los vasos sanguíneos y el sitio infectado se dilaten para aumentar el flujo de sangre al sitio. Como resultado, estos vasos dilatados tienen fugas. Después de una inflamación prolongada, los vasos con fugas pueden producir edema grave en, y alterar el apropiado funcionamiento de, los tejidos circundantes (véase; por ejemplo, V.W.M. van Hinsbergh, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, Vol. 17, 1018 (1997)). Además, una presencia dominante continuada de macrófagos en el sitio lesionado continúa la producción de toxinas (tales como especies reactivas de oxígeno) y enzimas que degradan la matriz (tales como metaloproteinasas de la matriz) por estas células, que son perjudiciales tanto para el patógeno como para los tejidos del huésped. Por lo tanto, una inflamación prolongada o hiperactiva debe controlarse para limitar los daños no pretendidos al cuerpo y para acelerar el proceso de recuperación del cuerpo.

Los glucocorticoides (también denominados en este documento como "corticoesteroides") representan uno de los tratamientos clínicos más eficaces para una serie de afecciones inflamatorias, incluyendo inflamación aguda. Sin embargo, los fármacos esteroideos pueden tener efectos secundarios que amenazan al estado de salud general del paciente.

Se sabe que algunos glucocorticoides tienen un mayor potencial para elevar la presión intraocular ("PIO") que otros compuestos en esta clase. Por ejemplo, se sabe que la prednisolona, que es un agente anti-inflamatorio ocular muy potente, tiene una mayor tendencia a elevar la PIO que la fluorometolona, que tiene actividad anti-inflamatoria ocular moderada. También se sabe que el riesgo de elevaciones de la PIO asociadas al uso oftálmico tópico de glucocorticoides aumenta con el tiempo. En otras palabras, el uso a largo plazo de estos agentes para tratar o controlar afecciones oculares persistentes aumenta el riesgo de elevaciones de la PIO significativas. Además, también se sabe que el uso de corticoesteroides aumenta el riesgo de formación de cataratas de manera dependiente de la dosis y de la duración. Una vez que las cataratas se desarrollan, pueden avanzar a pesar de la interrupción de la terapia con corticoesteroides.

La administración crónica de glucocorticoides también puede conducir a osteoporosis inducida por fármacos al suprimir la absorción de calcio intestinal e inhibir la formación del hueso. Otros efectos secundarios adversos de la administración crónica de glucocorticoides incluyen hipertensión, hiperglucemia, hiperlipidemia (niveles aumentados de triglicéridos) e hipercolesterolemia (niveles aumentados de colesterol) debido a los efectos de estos fármacos sobre los procesos metabólicos del cuerpo.

Por lo tanto, existe una necesidad continua de proporcionar composiciones farmacéuticas mejoradas para modular citoquinas pro-inflamatorias. También es deseable proporcionar dichas composiciones y métodos mejorados para tratar o controlar enfermedades, afecciones o trastornos oculares que tienen un componente inflamatorio.

Resumen

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) un ingrediente farmacéutico activo ("IFA"); y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que el IFA está constituido por: (i) levocabastina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; o (ii) levocabastina y un antagonista del receptor H₁ adicional, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; para su uso en el tratamiento o el control de una enfermedad, afección o trastorno ocular inflamatorio en un paciente, estando dicha enfermedad, afección o trastorno seleccionada entre el grupo constituido por xeroftalmia, uveitis anterior, iritis, iridociclitis, queratitis, úlcera corneal, edema corneal, infiltrados corneales estériles, escleritis anterior, epiescleritis, blefaritis, inflamación ocular post-operatoria (o post-quirúrgica), enfermedades del segmento posterior que tienen una etiología inflamatoria, secuelas inflamatorias de una infección y combinaciones de las mismas.

La presente invención también proporciona el uso de un ingrediente farmacéutico activo constituido por: (a) levocabastina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; o (b) levocabastina y un antagonista del receptor H₁ adicional, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; para la preparación de un medicamento para el tratamiento o el control de una enfermedad, afección o trastorno ocular inflamatorio en un paciente, estando dicha enfermedad, afección o trastorno seleccionada entre el grupo constituido por xeroftalmia, uveitis anterior, iritis, iridociclitis, queratitis, úlcera corneal, edema corneal, infiltrados corneales estériles, escleritis anterior, epiescleritis, blefaritis, inflamación ocular post-operatoria (o post-quirúrgica), enfermedades del segmento posterior que tienen una etiología inflamatoria, secuelas inflamatorias de una infección y combinaciones de las

mismas.

Como se usa en este documento, el término “control” también incluye reducción, alivio, mejoría y prevención.

- 5 En general, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas útiles para modular la generación de citoquinas pro-inflamatorias.

10 En un aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento o el control de enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios oculares en un sujeto que necesita dicho tratamiento o control. Dichas enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios tienen etiología en, o producen, inflamación.

15 En otro aspecto, una composición para su uso de acuerdo con la presente invención comprende levocabastina, una sal de la misma o un éster de la misma, en una cantidad eficaz para tratar o controlar una enfermedad, afección o trastorno inflamatorio ocular seleccionado.

En otro aspecto más, una composición para su uso de acuerdo con la presente invención comprende levocabastina, una sal de la misma o un éster de la misma, en una cantidad eficaz para modular la generación de IL-12p40, IL-8, VEGF, IL-1- α , IL-1 β , IP-10, o combinaciones de los mismos.

20 En otro aspecto más, la composición para su uso de acuerdo con la presente invención comprende además otro antagonista del receptor H₁.

25 En otro aspecto más, dicho otro antagonista del receptor H₁ se selecciona entre el grupo constituido por acrivastina, cetirizina, azelastina, loratadina, desloratadina, ebastina, mizolastina, fexofenadina, olopatadina, sales de las mismas, ésteres de las mismas y combinaciones de las mismas.

30 En otro aspecto, dichas enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios son del segmento anterior e incluyen xeroftalmia (queratoconjuntivitis seca o QCS), uveitis anterior (incluyendo iritis e iridociclitis), queratitis, úlcera corneal, edema corneal, infiltrados corneales estériles, escleritis anterior, epiescleritis, blefaritis, e inflamación ocular post-operatoria (o post-quirúrgica) que resulta de procedimientos tales como queratectomía fotorrefractiva, cirugía de eliminación de cataratas, implantación de una lente intraocular (“IOL”), queratomileusis in situ asistida por láser (“LASIK”), queratoplastia conductiva y queratotomía radial.

35 En otro aspecto más, dichas enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios del segmento anterior son el resultado de una infección causada por bacterias, virus, hongos o protozoos.

40 En otro aspecto más, dichas enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios son del segmento posterior e incluyen retinopatía diabética (“RD”), degeneración macular relacionada con la edad (“DMRE”, incluyendo DMRE seca y húmeda), edema macular diabético (“EMD”), uveitis posterior, neuritis óptica, neuropatía óptica inflamatoria (incluyendo la causada por glaucoma), y combinaciones de las mismas.

En otro aspecto más, una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención comprende una formulación tópica oftálmica; formulación inyectable; o formulación, sistema o dispositivo implantable.

45 En otro aspecto más, dichas citoquinas se seleccionan entre el grupo constituido por IL-12p40, IL-8, VEGF, IL-1- α , IL-1 β , IP-10, y combinaciones de los mismos.

50 En otro aspecto más, la composición para su uso de acuerdo con la invención comprende otro antagonista del receptor H₁.

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones y dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

55 La figura 1 muestra el efecto de levocabastina sobre la liberación de proteína-10 (IP-10) inducida por interferón después de 12 h de exposición a TNF- α . En el panel A, células EoL-1 se han diferenciado con PMA 24 h antes del experimento, mientras que el panel B muestra los efectos sobre células EoL-1 indiferenciadas. (** p < 0,01 frente a basal; *** p < 0,001 frente a basal; § p < 0,05 frente a TNF- α ; §§ p < 0,01 frente a TNF- α).

60 La figura 2 muestra el efecto de levocabastina sobre la liberación de IL-1 α después de 12 h de exposición a TNF- α . Las células EoL-1 se habían diferenciado con PMA 24 h antes del experimento. (***) p < 0,001 frente a basal; §§ p < 0,01 frente a TNF- α , §§§ p < 0,001 frente a TNF- α .)

65 La figura 3 muestra el efecto de levocabastina sobre IL-1 β liberado 12 h después de la exposición a TNF- α .

Las células EoL-1 se habían diferenciado con PMA 24 h antes del experimento. (* p < 0,05 frente a basal; ** p < 0,001 frente a basal; § p < 0,05 frente a TNF- α).

La figura 4 muestra en el Panel A: la Levocabastina es capaz de reducir la liberación de VEGF de células EoL-1 diferenciadas con PMA 24 h antes del experimento. Panel B: las células EoL-1 sin tratamiento previo expuestas a TNF- α muestran una liberación reducida de VEGF después de levocabastina con pre-tratamiento con ciclodextrina. (** p < 0,01 frente a basal; § p < 0,05 frente a TNF- α ; §§ p < 0,01 frente a TNF- α .)

La figura 5 muestra en el Panel A y B el efecto de levocabastina para reducir la liberación de IL-12p40 de, respectivamente, células EoL-1 diferenciadas e indiferenciadas 12 h después de la exposición a TNF- α . (** p < 0,001 frente a TNF- α).

La figura 6 muestra en el Panel A y B el efecto de levocabastina para reducir la liberación de VEGF de, respectivamente, células EoL-1 diferenciadas e indiferenciadas 12 h después de la exposición a TNF- α . (* p < 0,05 frente a TNF- α ; ** p < 0,01 frente a TNF- α).

La figura 7 muestra el efecto de levocabastina sobre la liberación de IL-12p40 por células EoL-1 indiferenciadas. Los sobrenadantes se analizaron 24 h después de la exposición a TNF- α . (** p < 0,001 frente a TNF- α .)

La figura 8 muestra, en el panel A, el efecto de levocabastina sobre la liberación de VEGF por células EoL-1 diferenciadas con PMA, mientras que el panel B representa el mismo experimento realizado en células sin tratamiento previo. Los sobrenadantes se analizaron 24 h después de la exposición a TNF- α . (* p < 0,05 frente a TNF- α ; ** p < 0,001 frente a TNF- α .)

La figura 9 muestra que la levocabastina es capaz de reducir la liberación de IL-8 por células EoL-1 diferenciadas con PMA después de la exposición a TNF- α . (** p < 0,001 frente a TNF- α)

La figura 10 muestra los efectos de levocabastina sobre la liberación de citoquinas de células EoL-1 expuestas a diversos ligandos, después de la exposición a TNF- α . Panel A: análisis de IL-12p40 en sobrenadantes de células EoL-1 diferenciadas con PMA. Panel B: presencia de IL-12p40 en los sobrenadantes de células EoL-1 sin tratamiento previo. (* p < 0,05 frente a TNF- α ; ** p < 0,01 frente a TNF- α ; *** p < 0,001 frente a TNF- α .)

La figura 11 muestra, en el panel A, el análisis de IL-1ra en sobrenadantes de células EoL-1 diferenciadas con PMA; Panel B, presencia de IL-1ra en los sobrenadantes de células EoL-2 sin tratamiento previo. (** p < 0,01 frente a TNF- α ; *** p < 0,001 frente a TNF- α .)

La figura 12 muestra que la liberación por células EoL-1 no diferenciadas es inhibida por levocabastina incluso en presencia de ligandos pro-inflamatorios tales como VCAM-1 o fibronectina. (** p < 0,001 frente a TNF- α .)

La figura 13 muestra que la liberación de IL-6 por células EoL-1 no diferenciadas es inhibida por levocabastina incluso en presencia de ligandos pro-inflamatorios tales como VCAM-1 o fibronectina. (** p < 0,001 frente a TNF- α .)

La figura 14 muestra el nivel de niveles de VEGF en sobrenadantes de células EoL-1 diferenciadas con PMA e indiferenciadas. La levocabastina es capaz de reducir la liberación de VEGF después de la exposición a TNF- α . (** p < 0,001 frente a TNF- α .)

Descripción detallada

Como se usa en este documento, un esteroide blando es uno que tiene buena actividad anti-inflamatoria y menor propensión a elevar la presión intraocular. Un fármaco blando es un fármaco biológicamente activo que es metabólicamente inestable de modo que experimenta una transformación de una etapa predecible a un metabolito inactivo después de que sus efectos farmacológicos han sido expresados en o cerca del sitio de aplicación. Esto significa que es mucho menos probable que estos fármacos eleven la presión intraocular después de la administración, incluso en pacientes que responden a esteroides.

En general, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para modular la generación de citoquinas pro-inflamatorias.

En otro aspecto más, una composición para su uso de acuerdo con la presente invención comprende levocabastina, una sal de la misma, o un éster de la misma, en una cantidad eficaz para modular la generación de IL-12p40, IL-8,

VEGF, IL-1- α , IL-1 β , IP-10, o combinaciones de los mismos.

Si no están reguladas, estas citoquinas pueden amplificar directa o indirectamente la respuesta inflamatoria, dando como resultado un daño excesivo para el tejido del huésped. Por ejemplo IL-1 β estimula la activación de células T potenciando la producción de IL-2 y su receptor, potencia la proliferación y la maduración de células B, potencia la citotoxicidad de linfocitos NK, induce la producción de IL-6, IL-8, TNF- α , GM-CSF y prostaglandina E₂ por macrófagos, y es pro-inflamatoria al inducir la expresión de quimioquinas, tales como ICAM-1 y VCAM-1, en células de endotelio. Se ha demostrado que el homodímero IL-12p40 es un potente quimioatrayente para el reclutamiento de leucocitos a la luz de las vías respiratorias en afecciones inflamatorias tales como asma e infección vírica respiratoria. T.D. Russell et al., J. Immunol., Vol. 171, 6866 (2003). IL-8 es una quimioquina que media en la quimiotaxis y la activación de neutrófilos, induce la proliferación de timocitos, potencia el crecimiento de mastocitos e induce la producción de leucotrieno B₄. Véase; por ejemplo, K. Mitsuyama et al., Clin. Exp. Immunol., Vol. 96, 432 (1994); G.D. Gray et al., J. Histochem. & Cytochem., Vol. 45, No. 11, 1461 (1997). La expresión elevada de IL-1- α y otras citoquinas (tales como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , MCP-1 y MIP-2) se observó en la úvea y la retina de ratas uveícticas. A.F. de Vos et al., Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci., Vol. 35, No. 11, 3873 (1994). IP-10 (la proteína inducible por IFN- γ 10) es un quimioatrayente para células T activadas. I. Salomon et al., J. Immunol., Vol. 169, 2685 (2002). VEGF es una citoquina que a menudo se encuentra en sitios de inflamación y es un mediador de angiogénesis no deseada en afecciones patológicas. In vitro, se ha descubierto que VEGF potenciaba la expresión en células endoteliales de MCP-1 (proteína quimioatrayente de monocitos 1) e IL-8 y, en combinación con IFN- γ , inducía de forma sinérgica la producción por células endoteliales del potente quimioatrayente de células T, IP-10. M.E.J. Reinders et al., J. Clin. Invest., Vol. 112, No. 11, 1655 (2003). Por lo tanto, un número inicial relativo pequeño de citoquinas puede producir un efecto adverso amplificado en el huésped debido a su interacción directa entre sí, o interacción indirecta a través de diversas células del sistema inmunitario. A la inversa, la inhibición o la regulación de un número relativamente pequeño de citoquinas clave puede producir un control positivo significativo del trastorno o afección.

La inflamación alérgica es una característica patofisiológica importante de varias discapacidades o afecciones médicas incluyendo asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis alérgica y varias enfermedades alérgicas oculares. Las reacciones alérgicas pueden dividirse generalmente en dos componentes; la reacción de fase temprana, y la reacción de fase tardía. Aunque la contribución al desarrollo de síntomas a partir de cada una de las fases varía enormemente entre enfermedades, ambas están habitualmente presentes y proporcionan un marco para entender la enfermedad alérgica.

La fase temprana de la reacción alérgica se produce típicamente en un plazo de minutos, o incluso segundos, después de la exposición al alérgeno y también se denomina habitualmente como la reacción alérgica inmediata o como una reacción alérgica de Tipo I. La reacción es causada por la liberación de histamina y proteínas granulares de mastocitos mediante un proceso llamado desgranulación, así como la producción de leucotrienos, prostaglandinas y citoquinas, por mastocitos después de la reticulación de moléculas de IgE específicas de alérgeno unidas a receptores Fc ϵ RI del mastocito. Estos mediadores afectan a las células nerviosas causando picores, a las células del músculo liso causando contracción (que conduce al estrechamiento de las vías respiratorias observado el asma alérgica), células caliciformes causando la producción de moco, y células endoteliales causando vasodilatación y edema.

La reacción de fase tardía algunas veces se denomina la reacción alérgica de Tipo IV o hipersensibilidad de tipo retardado y puede tardar hasta de 6 - 12 horas para desarrollarse completamente después de un encuentro con un alérgeno. Los productos de la reacción de fase temprana incluyen quimioquinas y moléculas que actúan sobre las células endoteliales y hacen que éstas expresen moléculas de adhesión intercelular ("ICAM") (tales como la molécula de adhesión a células vasculares ("VCAM") y selectinas), que juntas dan como resultado el reclutamiento y la activación de leucocitos de la sangre en el sitio de la reacción alérgica. Típicamente, las células que se infiltran observadas en reacciones alérgicas contienen una alta proporción de linfocitos y, especialmente, de eosinófilos. Los eosinófilos reclutados se desgranularán liberando una serie de moléculas citotóxicas (incluyendo la Proteína Básica Principal y peroxidasa de eosinófilos) así como produciendo una serie de citoquinas tales como IL-5. Las células T reclutadas producen más citoquinas, conduciendo a reclutamiento adicional de mastocitos y eosinófilos y, en el isotipo de células plasmáticas, cambiando a IgE que se unirá a los receptores Fc ϵ RI de mastocitos y prepararán al individuo para respuestas alérgicas adicionales. Esta reacción de fase tardía constituye el componente inflamatorio de las reacciones alérgicas. Una composición de la presente invención puede controlar, o inhibir de otro modo, dicho componente inflamatorio de reacciones alérgicas controlando o inhibiendo la producción o liberación de citoquinas y quimioquinas inflamatorias por células inmunitarias. Una composición de la presente invención puede proporcionar eficacia mejorada sinérgica de un medicamento anti-alérgico controlando la gravedad de este componente inflamatorio mediante el control o la inhibición de la producción de citoquinas y quimioquinas por células inmunitarias.

Dicho medicamento anti-alérgico comprende una anti-histamina, una anti-bradiquinina, un anti-kalidina, un agonista del receptor β_2 adrenérgico, un antagonista del receptor de leucotrieno, un inhibidor de la síntesis de leucotrieno, un agente anti-IgE, un estabilizante de mastocitos, un agente anticolinérgico, o combinaciones de los mismos.

En otro aspecto más, una composición para su uso de acuerdo con la presente invención comprende además otro antagonista del receptor H_1 .

- 5 En otro aspecto más, dicho otro antagonista del receptor H_1 se selecciona entre el grupo constituido por acrivastina, cetirizina, azelastina, loratadina, desloratadina, ebastina, mizolastina, fexofenadina, olopatadina, sales de las mismas, ésteres de las mismas y combinaciones de las mismas.

- 10 En una realización, una composición para su uso de acuerdo con la presente invención comprende: (a) levocabastina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; y (b) desloratadina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. Dicha composición puede modular la generación de citoquinas seleccionadas entre el grupo constituido por IL-12p40, IL-8, VEGF, IL-1- α , IL-1 β , IP-10, IL-4, IL-6, IL-13, GM-CSF, TNF- α , RANTES, eotoxina, ICAM-1, p-selectina, y combinaciones de las mismas.

- 15 En otra realización, una composición para su uso de acuerdo con la presente invención comprende: (a) levocabastina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; y (b) fexofenadina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. Dicha composición puede modular la generación de citoquinas seleccionadas entre el grupo constituido por IL-12p40, IL-8, VEGF, IL-1- α , IL-1 β , IP-10, GM-CSF, RANTES, y combinaciones de las mismas.

- 20 En otra realización más, una composición para su uso de acuerdo con la presente invención comprende: (a) levocabastina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; y (b) cetirizina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. Dicha composición puede modular la generación de citoquinas seleccionadas entre el grupo constituido por IL-12p40, IL-8, VEGF, IL-1- α , IL-1 β , IP-10, ICAM-1, leucotrieno C4, prostaglandina D2, y combinaciones de las mismas.

- 25 En otra realización más, una composición para su uso de acuerdo con la presente invención comprende: (a) levocabastina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; y (b) olopatadina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. Dicha composición puede modular la generación de citoquinas seleccionadas entre el grupo constituido por IL-12p40, IL-8, VEGF, IL-1- α , IL-1 β , IP-10, MCP-1, RANTES, y combinaciones de las mismas.

- 30 En otra realización más, una composición para su uso de acuerdo con la presente invención comprende: (a) levocabastina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; y (b) ketotifeno o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicha composición puede modular la generación de citoquinas seleccionadas entre el grupo constituido por IL-12p40, IL-8, VEGF, IL-1- α , IL-1 β , IP-10, IL-4, TNF- α , ICAM-1, VCAM, y combinaciones de las mismas.

- 35 Las rutas inflamatorias oculares comienzan con la activación de la cascada de ácido araquidónico. Esta cascada es activada por estímulos mecánicos (tales como el caso de traumatismo infligido por cirugía inevitable) o por estímulos químicos (tales como sustancias extrañas (por ejemplo, componentes de microorganismos patógenos disgregados) o alérgenos). Las prostaglandinas se generan en la mayoría de los tejidos mediante activación de la ruta del ácido araquidónico. Los fosfolípidos en la membrana de la célula dañada son el sustrato para que la fosfolipasa A genere ácido araquidónico y, a su vez, las enzimas ciclooxigenasa ("COX") y lipooxigenasa actúan sobre el ácido araquidónico para producir una familia de prostaglandinas, tromboxanos, y leucotrienos pro-inflamatorios. Estos compuestos pro-inflamatorios reclutan más células inmunitarias (tales como macrófagos y neutrófilos) en el sitio de la lesión, que a continuación producen una mayor cantidad de otras citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo las mencionadas anteriormente, y pueden amplificar adicionalmente la inflamación.

- 40 La cirugía de cataratas con implantación de lente intraocular ("IOL") y la microcirugía de filtración de glaucoma (trabeculectomía) están entre las operaciones quirúrgicas oftálmicas habituales. Estos procedimientos están habitualmente asociados con cierta inflamación post-operatoria. El uso de ángulos anti-inflamatorios de forma post-operatoria puede resolver rápidamente este suceso para aliviar al paciente del dolor, incomodidad, alteración visual, y para reducir el riesgo de complicaciones adicionales (tales como la aparición de edema macular cistoide).

- 45 Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento o el control de enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios del segmento anterior en un sujeto, en las que dichas enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios son el resultado de una infección causada por bacterias, virus, hongos, protozoos o combinaciones de los mismos.

- 50 En otro aspecto, dicha infección comprende una infección ocular.

- 55 En otro aspecto, dichas enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios del segmento anterior son el resultado del traumatismo físico de cirugía ocular.

65

En otro aspecto más, dichas enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios del segmento anterior incluyen xeroftalmia, uveitis anterior (incluyendo; por ejemplo, iritis e iridociclitis), queratitis, úlcera corneal, edema corneal, infiltrados corneales estériles, escleritis anterior, epiescleritis, blefaritis, e inflamación ocular postoperatoria (o postquirúrgica) que resulta de procedimientos tales como queratectomía fotorrefractiva, cirugía de eliminación de cataratas, implantación de lente intraocular ("IOL"), queratomileusis in situ asistida por láser ("LASIK"), queratoplastia conductiva y queratotomía radial.

En otro aspecto, dichas enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios del segmento posterior incluyen retinopatía diabética ("RD"), degeneración macular relacionada con la edad ("DMRE", incluyendo DMRE seca y húmeda), edema macular diabético ("EMD"), uveitis posterior, neuritis óptica, neuropatía óptica inflamatoria (incluyendo la causada por glaucoma), y combinaciones de las mismas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento o el control de secuelas inflamatorias de una infección. En una realización, dichas secuelas inflamatorias comprenden inflamación aguda. En otra realización, dichas secuelas inflamatorias comprenden inflamación crónica del segmento anterior del ojo. En otra realización, dichas secuelas inflamatorias comprenden inflamación crónica del segmento posterior del ojo.

La concentración de levocabastina, otro antagonista del receptor H_1 , una sal de la misma, o un éster de la misma en una composición farmacéutica de la presente invención, puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/ml (o, como alternativa, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 30 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 25 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/ml, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/ml, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/ml).

En una realización, una composición para su uso de acuerdo con la presente invención está en una forma de una suspensión, dispersión, gel o pomada. En otra realización, la suspensión o dispersión se basa en una solución acuosa. Por ejemplo, una composición de la presente invención puede comprender solución salina estéril. En otra realización más, partículas de tamaño micrométrico o nanométrico de levocabastina, otro antagonista del receptor H_1 , una sal del mismo, o un éster del mismo pueden recubrirse con un tensioactivo fisiológicamente aceptable (ejemplos no limitantes se describen a continuación), a continuación las partículas recubiertas se dispersan en un medio líquido. El recubrimiento puede mantener a las partículas en una suspensión. Dicho medio líquido puede seleccionarse para producir una suspensión de liberación sostenida. Por ejemplo, el medio líquido puede ser uno que es moderadamente soluble en el entorno ocular en el que se administra la suspensión.

En otro aspecto, una composición para su uso de acuerdo con la presente invención puede comprender además un tensioactivo no iónico, tal como polisorbatos (tales como polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno sorbitán), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietileno sorbitán), polisorbato 20 (monolaurato de polioxietileno sorbitán), conocidos habitualmente por sus nombres comerciales de Tween® 80, Tween® 60, Tween® 20), poloxámeros (polímeros de bloque sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno, tales como aquellos conocidos habitualmente por sus nombres comerciales de Pluronic®; por ejemplo, Pluronic® F127 o Pluronic® F108)), o poloxaminas (polímeros de bloque sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno unidos a etilendiamina, tales como aquellos conocidos habitualmente por sus nombres comerciales de Tetronic®; por ejemplo, Tetronic® 1508 o Tetronic® 908, etc., otros tensioactivos no iónicos tales como Brij®, Myrj® y alcoholes grasos de cadena larga (es decir, alcohol oleílico, alcohol estearílico, alcohol miristílico, alcohol docosohexanoílico, etc.) con cadenas carbonadas que tienen aproximadamente 12 o más átomos de carbono (por ejemplo, tales como de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 átomos de carbono). Dichos compuestos se esbozan en Martindale, 34ª ed., págs. 1411-1416 (Martindale, "The Complete Drug Reference", S. C. Sweetman (Ed.), Pharmaceutical Press, Londres, 2005) y en Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", 21ª Ed., p. 291 y el contenido del capítulo 22, Lippincott Williams & Wilkins, Nueva York, 2006. La concentración de un tensioactivo no iónico, cuando está presente, en una composición de la presente invención puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 5 por ciento en peso (o, como alternativa, de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 4, o de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 2, o de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 1, o de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 0,5 por ciento en peso).

Además, una composición para su uso de acuerdo con la presente invención puede incluir aditivos tales como tampones, diluyentes, vehículos, adyuvantes u otros excipientes. Puede usarse cualquier tampón farmacológicamente aceptable adecuado para su aplicación al ojo. Pueden emplearse otros agentes en la composición para diversos propósitos. Por ejemplo, pueden emplearse agentes tamponantes, conservantes, co-disolventes, aceites, humectantes, emolientes, estabilizantes, o antioxidantes. Los conservantes solubles en agua que pueden emplearse incluyen bisulfito sódico, bisulfato sódico, tiosulfato sódico, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, alcohol etílico, metilparabeno, alcohol polivinílico, alcohol bencílico y alcohol feniletílico. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades individuales de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 5% en peso (preferiblemente, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 2% en peso). Los agentes

tamponantes solubles en agua adecuados que pueden emplearse son carbonato sódico, borato sódico, fosfato sódico, acetato sódico, bicarbonato sódico, etc., según lo aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos Estadounidense ("US FDA") para la vía de administración deseada. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades suficientes para mantener un pH del sistema de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 11. Como tal, el agente tamponante puede ser de hasta el 5% en una base peso a peso de la composición total. Electrolitos tales como, aunque sin limitarse a, cloruro sódico y cloruro potásico también pueden incluirse en la formulación.

En un aspecto, el pH de la composición está en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 11. Como alternativa, el pH de la composición está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 9, de aproximadamente 6 a aproximadamente 9, o de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,5. En otro aspecto, la composición comprende un tampón que tiene un pH en uno de dichos intervalos de pH.

En otro aspecto, la composición tiene un pH de aproximadamente 7. Como alternativa, la composición tiene un pH en un intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5.

En otro aspecto más, la composición tiene un pH de aproximadamente 7,4.

En otro aspecto más, una composición también puede comprender un compuesto modificador de la viscosidad diseñado para facilitar la administración de la composición al sujeto o para promover la biodisponibilidad en el sujeto. En otro aspecto más, el compuesto modificador de la viscosidad puede seleccionarse de modo que la composición no se disperse fácilmente después de haberla administrado en el humor vítreo. Dichos compuestos pueden mejorar la viscosidad de la composición, e incluyen, aunque no se limitan a: polioles monoméricos (tales como glicerol, propilenglicol o etilenglicol); polioles poliméricos (tales como polietilenglicol); diversos polímeros de la familia de la celulosa (tales como hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), carboximetilcelulosa ("CMC") sódica, hidroxipropilcelulosa ("HPC")); polisacáridos, tales como ácido hialurónico y sus sales, condroitín sulfato y sus sales, dextranos (tales como dextrano 70), galactomananos (tales como guar o hidroxipropil guar); proteínas solubles en agua, tales como gelatina; polímeros de vinilo, tales como, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, povidona; carbómeros, tales como carbomer 934P, carbomer 941, carbomer 940, o carbomer 974P; y polímeros de ácido acrílico. En general, una viscosidad deseada puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 centipoises ("cps") o mPa.s.

En un aspecto, una composición para su uso de acuerdo con la invención incluye además un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo comprende un tampón fisiológicamente aceptable. En algunas otras realizaciones, el vehículo puede comprender una solución salina. En otras realizaciones más, el vehículo puede comprender un medio hidrófobo, tal como un aceite farmacéuticamente aceptable para otorgar una liberación lenta del ingrediente activo en un entorno hidrófilo.

Los ejemplos no limitantes de tampones fisiológicos incluyen, aunque no se limitan a, un tampón fosfato o un tampón Tris-HCl (que comprende tris(hidroximetil)aminometano y HCl). Por ejemplo, un tampón Tris-HCl que tiene un pH de 7,4 comprende 3 g/l de tris(hidroximetil)aminometano y 0,76 g/l de HCl. En otro aspecto más, el tampón es 10x solución salina tamponada con fosfato ("PBS") o solución 5x de PBS.

Otros tampones también pueden encontrarse adecuados o deseables en algunas circunstancias, tales como tampones a base de HEPES (ácido N-{2-hidroxietil}piperazin-N'-(2-etanosulfónico)) que tiene un pK_a de 7,5 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,8-8,2; BES (ácido N,N-bis{2-hidroxietil}2-aminoetanosulfónico) que tiene un pK_a de 7,1 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,4-7,8; MOPS (ácido 3-{N-morfolin}propanosulfónico) que tiene un pK_a de 7,2 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,5-7,9; TES (ácido N-tris(hidroximetil)-metil-2-aminoetanosulfónico) que tiene un pK_a de 7,4 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,8-8,2; MOBS (ácido 4-{N-morfolin}butanosulfónico) que tiene un pK_a de 7,6 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,9-8,3; DIPSO (3-(N,N-bis{2-hidroxietil}amino)-2-hidroxiopropano) que tiene un pK_a de 7,52 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 7-8,2; TAPSO (ácido 2-hidrox-3-{tris(hidroximetil)metilamino}-1-propanosulfónico) que tiene un pK_a de 7,61 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 7-8,2; TAPS (ácido {(2-hidrox-1,1-bis(hidroximetil)etil)amino}-1-propanosulfónico) que tiene un pK_a de 8,4 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 7,7-9,1; TABS (ácido N-tris(hidroximetil)metil-4-aminobutanosulfónico) que tiene un pK_a de 8,9 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 8,2-9,6; AMPSO (ácido N-(1,1-dimetil-2-hidroxietil)-3-amino-2-hidroxiopropanosulfónico) que tiene un pK_a de 9,0 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 8,3-9,7; CHES (ácido 2-ciclohexilamino)etanosulfónico) que tiene un pK_a de 9,5 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 8,6-10,0; CAPSO (ácido 3-(ciclohexilamino)-2-hidrox-1-propanosulfónico) que tiene un pK_a de 9,6 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 8,9-10,3; o CAPS (ácido 3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico) que tiene un pK_a de 10,4 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 9,7-11,1.

En algunas realizaciones, una composición de la presente invención se formula en un tampón que tiene un pH ácido, tal como de aproximadamente 4 a aproximadamente 6,8, o como alternativa, de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,8. En dichas realizaciones, la capacidad tamponante de la composición permite, de forma

deseable, a la composición alcanzar rápidamente un pH fisiológico después de haber sido administrada al paciente.

Debe entenderse que las proporciones de los diversos componentes o mezclas en los siguientes ejemplos pueden ajustarse para las circunstancias apropiadas.

Ejemplo 1

Las cantidades mostradas en la Tabla 1 se mezclaron minuciosamente durante al menos 15 minutos en un recipiente esterilizado. La mezcla se envasó a continuación en viales para su uso para tratar inflamación ocular.

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad
Clorhidrato de levocabastina	0,0543 g
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	7,5 g
Dihidrógeno fosfato sódico di-hidrato	0,153 g
Fosfato di-sódico dodecahidrato	0,64 g
Cloruro sódico	0,453 g
Agua purificada	c.s. hasta 100 g

Ejemplo 2

Dos mezclas I y II se preparan por separado mezclando los ingredientes enumerados en la Tabla 2. Cinco partes (en peso) de la mezcla I se mezclan con veinte partes (en peso) de la mezcla II durante 15 minutos o más. El pH de la mezcla combinada se ajusta a 6,2-6,4 usando una solución de NaOH 1 N o HCl 1 N para dar una composición de la presente invención.

Tabla 2

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
Levocabastina HCl	0,06 g
Carbocol 934P NF	0,25 g
Agua purificada	99,55 g
Mezcla II	
Propilenglicol	5 g
EDTA	0,1 mg
Desloratadina	0,06 g

Ejemplo 3: (Ejemplo de referencia)

Dos mezclas I y II se preparan por separado mezclando los ingredientes enumerados en la Tabla 3. Cinco partes (en peso) de la mezcla I se mezclan con veinte partes (en peso) de la mezcla II durante 15 minutos o más. El pH de la mezcla combinada se ajusta a 6,2-6,4 usando una solución de NaOH 1 N o HCl 1 N para dar una composición de la presente invención.

Tabla 3

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
Levocabastina HCl	0,05 g
Diclofenaco	0,2 g
Carbocol 934P NF	0,25 g
Agua purificada	99,25 g
Mezcla II	
Propilenglicol	5 g
EDTA	0,1 mg
Fexofenadina	0,05 g

Ejemplo 4:

Dos mezclas I y II se preparan por separado mezclando los ingredientes enumerados en la Tabla 4. Cinco partes (en peso) de la mezcla I se mezclan con veinte partes (en peso) de la mezcla II durante 15 minutos o más. El pH de la mezcla combinada se ajusta a 6,2-6,4 usando una solución de NaOH 1 N o HCl 1 N para dar una composición de la

presente invención.

Tabla 4

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
Levocabastina HCl	0,1 g
Cetirizina	0,1 g
Carbocol 934P NF	0,25 g
Agua purificada	99,35 g
Mezcla II	
Propilenglicol	3 g
Triacetina	7 g
Etabonato de loteprednol	0,1 g
EDTA	0,1 mg

5

Ejemplo 5: (Ejemplo de referencia)

Dos mezclas I y II se preparan por separado mezclando los ingredientes enumerados en la Tabla 5. Cinco partes (en peso) de la mezcla I se mezclan con veinte partes (en peso) de la mezcla II durante 15 minutos o más. El pH de la mezcla combinada se ajusta a 6,2-7,5 usando una solución de NaOH 1 N o HCl 1 N para dar una composición de la presente invención.

10

Tabla 5

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
Sulfato de tobramicina	0,3 g
Levocabastina	0,1 g
Carbocol 934P NF	0,25 g
Aceite de oliva	99,15 g
Mezcla II	
Propilenglicol	7 g
Glicerina	3 g
Desloratadina	0,1 g
Ciclosporina A	0,5 g
HAP (30%)	0,5 mg
Polihexametilen biguanida ("PHMB")	1-2 ppm
Nota: "HAP" indica fosfonatos de hidroxialquilo, tales como los conocidos con el nombre comercial Dequest®.	

15

Ejemplo 6: (Ejemplo de referencia)

Los ingredientes enumerados en la Tabla 6 se mezclan conjuntamente durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-7,5 usando una solución de NaOH 1 N o HCl 1 N para dar una composición de la presente invención.

20

Tabla 6

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Povidona	1
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Levocabastina HCl	0,1
Trifluridina	0,1
Tiloxapol	0,25
BAK	10-100 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100
Nota: "BAK" indica cloruro de benzalconio.	

25 **Ejemplo 7:** (Ejemplo de referencia)

Los ingredientes enumerados en la Tabla 7 se mezclan conjuntamente durante al menos 15 minutos. El pH de la

mezcla se ajusta a 7-7,5 usando una solución de NaOH 1 N o HCl 1 N para dar una composición de la presente invención.

Tabla 7

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Povidona	1,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Levocabastina HCl	0,15
Foscavir	0,1
Tiloxapol	0,25
PHMB	1-2 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100

5

Ejemplo 8: (Ejemplo de referencia)

Los ingredientes enumerados en la Tabla 8 se mezclan conjuntamente durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,5-7,8 usando una solución de NaOH 1 N o HCl 1 N para dar una composición de la presente invención.

10

Tabla 8

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Levocabastina HCl	0,08
Anfotericina B	0,05
Ketorolac	0,1
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
PHMB	1-2 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100

15

Ejemplo 9: (Ejemplo de referencia)

Los ingredientes enumerados en la Tabla 9 se mezclan conjuntamente durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-7,4 usando una solución de NaOH 1 N o HCl 1 N para dar una composición de la presente invención.

20

Tabla 9

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Levocabastina HCl	0,15
Miconazol	0,1
15-desoxi- Δ -12,14-prostaglandina J2	0,2
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
PHMB	1-2 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100

Ejemplo 10: (Ejemplo de referencia)

Los ingredientes enumerados en la Tabla 10 se mezclan conjuntamente durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-6,8 usando una solución de NaOH 1 N o HCl 1 N para dar una composición de la presente invención.

30

Tabla 10

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Levocabastina HCl	0,1
Bacitracina zinc	0,1
Flurbiprofeno	0,1
Levofloxacina	0,1
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
PHMB	1-2 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100

Ejemplo 11: (Ejemplo de referencia)

Los ingredientes enumerados en la Tabla 11 se mezclan conjuntamente durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-6,8 usando una solución de NaOH 1 N o HCl 1 N para dar una composición de la presente invención.

Tabla 11

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Levocabastina HCl	0,1
Ebastina	0,2
15-desoxi- Δ -12,14-prostaglandina J2	0,2
Clotrimazol	0,2
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
PHMB	1-2 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100

Ejemplo 12: (Ejemplo de referencia)

Los ingredientes enumerados en la Tabla 12 se mezclan conjuntamente durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-7 usando una solución de NaOH 1 N o HCl 1 N para dar una composición de la presente invención.

Tabla 12

Ingrediente	Cantidad
Ketorolac	0,2 g
Levocabastina HCl	0,2 g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Propilenglicol	5 g
EDTA	0,5 mg
Agua purificada	98,65 g

En otro aspecto, una composición para su uso de acuerdo con la invención comprende levocabastina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y un antagonista del receptor H_1 diferente de levocabastina o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables; incorporados en una formulación para administración tópica o inyección periocular a una parte del segmento anterior. Una formulación inyectable puede comprender, de forma deseable, un vehículo que proporciona una liberación sostenida de los ingredientes activos, tal como durante un periodo superior a aproximadamente 1 semana (o superior a aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 meses). En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida comprende, de forma deseable, un vehículo que es insoluble o solamente moderadamente soluble en el entorno del segmento anterior o posterior. Dicho vehículo puede ser un vehículo de base oleosa, una emulsión, un gel o un semisólido. Los ejemplos no limitantes de líquidos de base oleosa incluyen aceite de ricino, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de coco, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de hígado de pescado, aceite de maní y parafina líquida.

En una realización, una composición de la presente invención diseñada para administración tópica, tal como una gota ocular, puede administrarse, por ejemplo, en una gota una vez al día o múltiples veces al día, o dos o más gotas una vez al día o múltiples veces al día, o según sea necesario para tratar o controlar la afección particular, según indique un facultativo experto.

En otra realización, dicha inflamación es una inflamación de larga duración. En otra realización más, dicha inflamación requiere al menos dos semanas para la resolución, si no es tratada.

En otro aspecto, una composición para su uso de acuerdo con la presente invención se administra por vía periocular o en la cámara anterior. En otro aspecto más, una composición de la presente invención se incorpora en un sistema o dispositivo de implante oftálmico, y el sistema o dispositivo de implante es implantado quirúrgicamente por vía periocular o en un tejido adyacente a la parte anterior del ojo del paciente para la liberación sostenida del ingrediente o ingredientes activos. Un sistema o dispositivo de implante típico adecuado para su uso en un método de la presente invención comprende una matriz biodegradable con el ingrediente o ingredientes activos impregnados o dispersados en su interior. Los ejemplos no limitantes de sistemas o dispositivos de implante oftálmico para la liberación sostenida de un ingrediente activo como se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 5.378.475; 5.773.019; 5.902.598; 6.001.386; 6.051.576; y 6.726.918; que se incorporan en este documento como referencia.

En otro aspecto más, una composición para su uso de acuerdo con la presente invención es administrada una vez a la semana, una vez al mes, una vez al año, dos veces al año, cuatro veces al año, o a una frecuencia adecuada que se determina que es apropiada para tratar o controlar una enfermedad, afección o trastorno inflamatorio del segmento anterior.

ENSAYOS: Demostración de la modulación de la generación de ciertas citoquinas mediante una presente formulación

Cultivo celular

Células EoL-1 (línea celular de leucemia eosinófila humana) (Saito et al., 1985; Mayumi, 1992) se mantuvieron en medio RPMI-1640 con L-glutamina suplementada con FBS al 10% (v/v) a 37°C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5%. Donde se indicaba, 24 h antes del experimento se añadieron 25 ng/ml de PMA ((forbol 12-miristato 13-acetato, adquirido de Sigma Aldrich) al medio para inducir la granulación y diferenciación de eosinófilos (Ohtsu et al., 1993; Zimmermann et al., 2000).

Análisis de citoquinas

Medio millón de células se dividieron en alícuotas por punto en una placa de 24 pocillos; cada experimento se realizó por triplicado y se llevó a cabo en paralelo con eosinófilos diferenciados y no diferenciados con PMA (25 ng/ml, 24 h). Las células se suspendieron en medio bajo en suero (RPMI-1640, FBS al 0,1% (v/v)). Se usó TNF- α para inducir secreción de citoquinas como se ha descrito previamente por Steube et al. (2000), y la liberación neta se obtuvo mediante comparación con la basal (non tratadas con TNF- α). En el primer experimento se evaluó la concentración y la relación temporal entre la estimulación con TNF- α y la liberación de citoquinas. Por lo tanto, se administraron 5, 10, y 25 ng/ml de TNF- α a las células a las 0, ½, 1, 2, 3, 6, 12 y 24 h (no se muestra los datos). Una alícuota de 150 μ l de sobrenadante se recogió para el análisis de las citoquinas. A continuación, se consideró si la levocabastina, un fármaco antialérgico que demostró ser activo no solamente como antagonista del receptor H₁, podía afectar a la liberación de estos mediadores celulares. Células EoL-1 diferenciadas y no diferenciadas se expusieron a levocabastina de 0,1 a 2,3 mM (solución de levocabastina al 0,05% de gotas oculares que contiene ciclodextrinas, sin cloruro de benzalconio), y alícuotas de los sobrenadantes se recogieron después de 12 y 24 h. el contenido de citoquinas en tiempo cero se estimó tratando a las células con calcimicina 400 nM (A-23187), que es un agente citolítico que libera a todos los mediadores del compartimento citoplasmático. Además, para cada experimento, se ensayó el efecto del vehículo, que se añadió a los pocillos a una concentración igual a la cantidad máxima usada para la dilución del fármaco.

Se analizaron muestras (sobrenadantes a 12 y 24 h) por triplicado usando Luminex 200™ (Luminex, Austin, TX) y el software Beadview v1.0 (Upstate Cell Signaling Solutions, Temecula, CA).

Análisis de los datos

Todos los datos se presentan como la media $\pm$ el error estándar para el número indicado de experimentos. La significación estadística se determinó mediante el ensayo Newman-Keuls después de ANOVA usando GraphPad Prism (versión 3.0; GraphPad Software Inc., San Diego, CA, Estados Unidos). Se consideró que los valores P < 0,05 eran significativos.

Efecto de levocabastina sobre la liberación de citoquinas

Las citoquinas son mediadores autocrinos y paracrinos que apoyan la inflamación que actúa sobre el epitelio vascular y modulan la actividad de leucocitos residentes y circulantes. Se evaluó la capacidad de levocabastina para reducir la liberación de citoquinas de células EoL-1 diferenciadas y no diferenciadas (fenotipo inmaduro) usando TNF- α como estímulo pro-inflamatorio. La Tabla T-1 y la Tabla T-2 resumen los efectos de levocabastina sobre 13 citoquinas diferentes a las 12 y 24 h después de la exposición a TNF- α ; las células se expusieron o no a PMA, según se indica.

Tabla T-1

Detección de citoquinas después de 12 horas						
Citoquina de tratamiento	TNF- α (control positivo) frente a basal	Vehículo frente a basal	TNF- α frente a Lev 0,1 mM	TNF- α frente a Lev 0,5 mM	TNF- α frente a Lev 1,0 mM	TNF- α frente a Lev 2,3 mM
Fractalquina (PMA)	ns	p<0,05	ns	ns	ns	ns
Fractalquina (SIN PMA)	ns	p<0,01	ns	ns	ns	ns
IL-1 α (PMA)	p<0,05	p<0,01	ns	ns	ns	ns
IL-1 α (SIN PMA)	p<0,05	p<0,01	ns	ns	ns	ns
IL-1 β (PMA)	ns	p<0,001	ns	ns	ns	ns
IL-1 β (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-1ra (PMA)	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,001	ns
IL-1ra (SIN PMA)	p<0,001	p<0,001	ns	ns	ns	ns
IL-5 (PMA)	ns	p<0,05	ns	ns	ns	ns
IL-5 (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-7 (PMA)	p<0,05	p<0,01	ns	ns	ns	ns
IL-7 (SIN PMA)	p<0,001	p<0,001	ns	ns	ns	ns
IL-8 (PMA)	p<0,01	p<0,01	ns	ns	ns	ns
IL-8 (SIN PMA)	ns	p<0,001	ns	ns	ns	ns
IP-10 (PMA)	p<0,01	p<0,001	ns	p<0,01	p<0,05	ns
IP-10 (SIN PMA)	p<0,01	p<0,001	ns	ns	ns	ns
MCP-1 (PMA)	p<0,01	p<0,01	ns	ns	ns	ns
MCP-1 (SIN PMA)	p<0,001	p<0,001	ns	ns	ns	ns
MIP-1 α (PMA)	ns	p<0,01	aumento de la secreción de citoquinas dependiente de la concentración p<0,001			
MIP-1 α (SIN PMA)	p<0,05	p<0,001	aumento de la secreción de citoquinas dependiente de la concentración p<0,01			
MIP-1 β (PMA)	p<0,001	p<0,001	ns	ns	ns	ns
MIP-1 β (SIN PMA)	p<0,001	p<0,001	ns	ns	ns	ns
RANTES (PMA)	p<0,001	p<0,001	ns	ns	ns	ns
RANTES (SIN PMA)	p<0,05	p<0,001	aumento de la secreción de citoquinas p<0,001			
VEGF (PMA)	ns	ns	ns	ns	p<0,05	p<0,01
VEGF (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Se usó análisis de la varianza (ANOVA) de una vía con test de Newman-Keuls post hoc para comparar todos los pares de tratamientos.						
ns = no significativo. Todos los valores mostrados pretenden ser decrementos, excepto donde se indique lo contrario.						

Tabla T-2

Detección de citoquinas después de 24 horas						
Citoquina de tratamiento	TNF- α (control positivo) frente a basal	Vehículo frente a basal	TNF- α frente a Lev 0,1 mM	TNF- α frente a Lev 0,5 mM	TNF- α frente a Lev 1,0 mM	TNF- α frente a Lev 2,3 mM
Fractalquina (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	p<0,01
Fractalquina (SIN PMA)	ns	p<0,001	ns	ns	ns	ns
IL-1 α (PMA)	ns	p<0,01	ns	ns	ns	ns
IL-1 α (SIN PMA)	p<0,01	p<0,001	ns	ns	ns	ns
IL-1 β (PMA)	p<0,01	p<0,05	p<0,05	ns	p<0,05	ns
IL-1 β (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-1ra (PMA)	p<0,01	p<0,05	ns	ns	ns	ns
IL-1ra (SIN PMA)	p<0,001	p<0,01	ns	ns	ns	ns
IL-5 (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-5 (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-7 (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-7 (SIN PMA)	p<0,05	p<0,01	ns	ns	ns	ns
IL-8 (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-8 (SIN PMA)	p<0,01	p<0,01	ns	ns	ns	ns
IP-10 (PMA)	p<0,01	p<0,001	ns	ns	ns	ns
IP-10 (SIN PMA)	p<0,001	p<0,001	p<0,05	p<0,05	ns	ns
MCP-1 (PMA)	p<0,01	p<0,001	ns	ns	ns	ns
MCP-1 (SIN PMA)	p<0,001	p<0,001	ns	ns	ns	ns
MIP-1 α (PMA)	p<0,01	p<0,01	ns	ns	ns	ns
MIP-1 α (SIN PMA)	p<0,01	p<0,001	aumento de la liberación de citoquinas de manera dependiente de la concentración p<0,001			
MIP-1 β (PMA)	p<0,001	ns	ns	ns	ns	ns
MIP-1 β (SIN PMA)	p<0,001	p<0,001	ns	ns	ns	ns
RANTES (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
RANTES (SIN PMA)	ns	p<0,05	aumento de la liberación de citoquinas de manera dependiente de la concentración p<0,001			
VEGF (PMA)	ns	ns	ns	ns	p<0,05	p<0,01
VEGF (SIN PMA)	p<0,01	ns	ns	ns	ns	p<0,01
Se usó análisis de la varianza (ANOVA) de una vía con test de Newman-Keuls post hoc para comparar todos los pares de tratamientos.						
ns = no significativo. Todos los valores mostrados pretenden ser decrementos, excepto donde se indique lo contrario.						

5 Se expusieron células EoL-1 al vehículo en la misma cantidad usada para obtener la mayor concentración del fármaco. De forma interesante, la levocabastina era capaz de reducir de forma significativa la liberación de la citoquina pro-inflamatoria IL-1 β y de IP-10, que se sabe que promueve la rápida migración transendotelial de células efectoras del sistema inmunitario (Manes et al., 2006).

10 Además, se describe una perturbación muy importante por parte del vehículo, que parece estimular la liberación de citoquinas por sí mismo. El grupo de placebo, de hecho, produjo niveles de citoquinas similares al medido usando calcimicina, que induce la liberación de todo el contenido vesicular de las células mediante lisis. Dado que el vehículo no mostró toxicidad, se especula que esto podría deberse a su contenido de ciclodextrinas que interfieren en la membrana plasmática y, específicamente, en la funcionalidad de la integrina (Green, 1999; Pande, 2000; Berg, 2007).

15

Un análisis de los datos resumidos en la Tabla T-1 y la Tabla T-2 indica que la levocabastina - a tres concentraciones diferentes: 0,1, 0,5 y 1,0 mM - es capaz de impedir la liberación de las siguientes citoquinas inducida por TNF- α :

5 IP-10 en células expuestas durante 12 h sin PMA o diferenciadas con él (véase la figura 1). Esta citoquina está implicada en procesos inflamatorios (Inukal Y et al, 2007).

10 IL-1-ra en células expuestas durante 12 y diferenciadas con PMA (véase la figura 2). Esta citoquina parece actuar como antagonista de la citoquina inflamatoria IL-2 y éste puede ser un resultado controvertido. Sin embargo, debe señalarse que el efecto de levocabastina se observó solamente después de 12 h de exposición en células tratadas con PMA.

15 IL-1 β en células expuestas durante 12 h en células diferenciadas con PMA (véase la figura 3). Esta citoquina está implicada en la respuesta inflamatoria (Hallsworth et al 1998; Wong et al 2007). La Levocabastina era eficaz en el grupo tratado con PMA de células expuestas durante 12 h.

20 VEGF en células expuestas durante 24 h en células sin PMA o diferenciadas con él (véase la figura 4). Esta citoquina es relevante para la respuesta inflamatoria en eosinófilos (Solomon et al. 2003; Puxeddu et al., 2005). Sorprendentemente, la liberación de esta citoquina inducida por TNF- α resultó bloqueada por levocabastina; sin embargo, el vehículo en solitario (al contrario de lo observado para las otras citoquinas) no influyó en la liberación de VEGF (véase la figura 4).

25 Un análisis de los datos resumidos en la Tabla T-3 y la Tabla T-4 indica que la levocabastina a la concentración fijada de 2 mM es capaz de reducir la liberación de las siguiente citoquinas inducida por tres concentraciones diferentes de TNF- α (5, 10 y 20 ng):

IL-12 P40 en células expuestas durante 12 h sin PMA o diferenciadas con él (véase la figura 5). Esta citoquina está implicada en la respuesta inflamatoria en eosinófilos (Wen et al. 2006).

30 VEGF en células expuestas durante 24 h sin PMA o diferenciadas con él (véase la figura 6).

IL-12-P40 en células expuestas durante 24 h sin PMA (véase la figura 7).

35 VEGF en células expuestas durante 24 h sin PMA o diferenciadas con él (véase la figura 8).

IL-8 en células expuestas durante 24 h en células diferenciadas con PMA (véase la figura 9). Esta citoquina es crucial para la respuesta inflamatoria en enfermedades alérgicas (Silvestri et al. 2006).

40 Un análisis de los datos resumidos en la Tabla T-5 indica que levocabastina (2 mM) es eficaz para reducir la liberación de las siguientes citoquinas inducida por TNF- α (10 ng) durante 24 h. Este efecto no resulta influido por VCAM-1 o fibronectina:

IL-12p40 en células sin PMA o diferenciadas con él (véase la figura 10).

45 IL-1-ra en células no expuestas a PMA (véase la figura 11).

IL-6 en células que no fueron expuestas a PMA (véase la figura 12). Otra citoquina relevante para la respuesta alérgica (Gazizadeh, 2007; Fritz et al. 2006).

50 IL-8 en células no expuestas a PMA (véase la figura 13).

VEGF en células cultivadas sin PMA o diferenciadas con él (véase la figura 14).

55 Las citoquinas producidas tienen un papel importante en la estimulación de la posterior respuesta inmunitaria y en dar forma a su desarrollo. La supresión de su liberación y la expresión de la molécula de adhesión en la conjuntiva, puede inhibir la activación y la infiltración local de células inmunitarias y, de este modo, limitar la gravedad de la inflamación. Por lo tanto, se ensayó la capacidad de levocabastina para reducir la liberación de diferentes citoquinas, a través del análisis de sobrenadantes de células EoL-1 diferenciadas con PMA e indiferenciadas, después de la estimulación con TNF- α . Se verificó un efecto general de reducción relacionada con la concentración de la liberación de citoquinas causado por la levocabastina en esta línea celular. El análisis de los datos relacionados con la liberación de citoquinas ha mostrado claramente que la levocabastina es capaz de provocar, en células EoL-1, una reducción estadística significativa de la liberación inducida por TNF- α de las siguientes citoquinas: IL-12p40, IL-8, VEGF. Además, la levocabastina reducía de forma significativa la liberación de IL1-ra, IL-1 β , IP-10 de manera dependiente de la concentración, a través del aumento de la secreción de MIP-1 α y RANTES de manera dependiente de la concentración.

Tabla T-3

Efecto de levocabastina a 2 mM sobre la producción de citoquinas después de 12 horas						
Citoquina de tratamiento	TNF- α 5 ng frente a Basal	TNF- α 10 ng frente a Basal	TNF- α 20 ng frente a Basal	TNF- α 5 ng + Levocabastina 2 mM frente a TNF- α	TNF- α 10 ng + Levocabastina 2 mM frente a TNF- α	TNF- α 20 ng + Levocabastina 2 mM frente a TNF- α
Fractalquina (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Fractalquina (SIN PMA)	ns	ns	ns	aumento de la secreción de citoquinas		
G-CSF (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
G-CSF (SIN PMA)	ns	ns	ns	aumento de la secreción de citoquinas		
GM-CSF (PMA)	P < 0,01	P < 0,01	P < 0,01	ns	ns	ns
GM-CSF (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-10 (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-10 (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-12p40 (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	ns	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001
IL-12p40 (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001
IL-1 α (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	aumento de la secreción de citoquinas		
IL-1 α (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	aumento de la secreción de citoquinas		
IL-1 β (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-1 β (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-1ra (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	aumento de la secreción de citoquinas		
IL-1ra (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	aumento de la secreción de citoquinas		
IL-5 (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-5 (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-6 (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-6 (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-7 (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	ns	ns	ns
IL-7 (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	ns	ns	ns
IL-8 (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	ns	ns	ns
IL-8 (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	ns	ns	ns
IP-10 (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	ns	ns	ns
IP-10 (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	aumento de la secreción de citoquinas		
MCP-1 (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
MCP-1 (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	ns	ns	ns
MIP-1 α (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
MIP-1 α (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	aumento de la secreción de citoquinas		
MIP-1 β (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	aumento de la secreción de citoquinas		

MIP-1 β (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	aumento de la secreción de citoquinas		
RANTES (PMA)	P < 0,01	P < 0,01	P < 0,01	aumento de la secreción de citoquinas		
RANTES (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	aumento de la secreción de citoquinas		
TGF- α (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
TGF- α (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
VEGF (PMA)	ns	ns	ns	P < 0,01	ns	ns
VEGF (SIN PMA)	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,01	P < 0,01	P < 0,05

Tabla T-4

Efecto de levocabastina a 2 mM sobre la producción de citoquinas a las 24 horas						
Citoquina de tratamiento	TNF- α 5 ng frente a Basal	TNF- α 10 ng frente a Basal	TNF- α 20 ng frente a Basal	TNF- α 5 ng + Levocabastina 2 mM frente a TNF- α	TNF- α 10 ng + Levocabastina 2 mM frente a TNF- α	TNF- α 20 ng + Levocabastina 2 mM frente a TNF- α
Fractalquina (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Fractalquina (SIN PMA)	ns	ns	ns	aumento de la secreción de citoquinas		
G-CSF (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
G-CSF (SIN PMA)	ns	ns	ns	aumento de la secreción de citoquinas		
GM-CSF (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
GM-CSF (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-10 (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-10 (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-12p40 (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-12p40 (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001
IL-1 α (PMA)	ns	ns	P < 0,01	aumento de la secreción de citoquinas		
IL-1 α (SIN PMA)	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	aumento de la secreción de citoquinas		
IL-1 β (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-1 β (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-1ra (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	aumento de la secreción de citoquinas		
IL-1ra (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,05	P < 0,01
IL-5 (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-5 (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-6 (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-6 (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-7 (PMA)	ns	ns	P < 0,05	ns	ns	ns

IL-7 (SIN PMA)	P < 0,01	P < 0,01	P < 0,01	ns	ns	ns
IL-8 (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001
IL-8 (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	ns	ns	ns
IP-10 (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	ns	ns	ns
IP-10 (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,001	aumento de la secreción de citoquinas		
MCP-1 (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
MCP-1 (SIN PMA)	P < 0,01	P < 0,01	P < 0,001	ns	ns	ns
MIP-1 α (PMA)	ns	P < 0,05	P < 0,01	ns	ns	ns
MIP-1 α (SIN PMA)	ns	ns	ns	aumento de la secreción de citoquinas		
MIP-1 β (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	ns	ns	ns
MIP-1 β (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	aumento de la secreción de citoquinas		
RANTES (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	aumento de la secreción de citoquinas		
RANTES (SIN PMA)	P < 0,01	P < 0,01	P < 0,01	aumento de la secreción de citoquinas		
TGF- α (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
TGF- α (SIN PMA)	P < 0,05	ns	P < 0,05	P < 0,05	ns	P < 0,05
VEGF (PMA)	ns	ns	ns	P < 0,05	ns	P < 0,05
VEGF (SIN PMA)	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001

Tabla T-5

Efecto de levocabastina 2 mM sobre la producción de citoquinas en presencia o en ausencia de VCAM-1 o fibronectina después de 24 horas									
Citoquina de tratamiento	TNF- α 10 ng frente a Basal	VCAM-1 frente a Basal	VCAM-1 + Levocabastina 2 mM frente a VCAM-1	FN Basal + Levocabastina 2 mM frente a FN	Levocabastina 2 mM frente a TNF- α	Vehículo frente a Basal	Bio1211 frente a TNF- α	CS-1 frente a TNF- α	
Fractalquina (PMA)	ns	ns	ns	Aumento	ns	aumento	ns	ns	
Fractalquina (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	P < 0,05	P < 0,001	
G-CSF (PMA)	ns	ns	Aumento	Aumento	ns	Aumento	ns	ns	
G-CSF (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
GM-CSF (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
GM-CSF (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
GM-CSF (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	ns	P < 0,001	ns	Aumento	P < 0,05	P < 0,001	
IL-10 (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
IL-10 (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	P < 0,001	
IL-12p40 (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,001	P < 0,01	Aumento	P < 0,05	P < 0,001	
IL-12p40 (SIN PMA)	P < 0,01	P < 0,05	ns	P < 0,05	P < 0,01	ns	P < 0,05	ns	
IL-1 α (PMA)	P < 0,001	P < 0,01	Aumento	P < 0,001	Aumento	Aumento	P < 0,05	ns	
IL-1 α (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
IL-1 β (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
IL-1 β (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,05	ns	P < 0,001	ns	Aumento	ns	ns	

IL-1ra (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	Aumento	P < 0,001	Aumento	Aumento	ns	P < 0,01
IL-1ra (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,001	P < 0,001	Aumento	P < 0,001	P < 0,001
IL-5 (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-5 (SIN PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-6 (PMA)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	Aumento
IL-6 (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	Aumento	P < 0,05	P < 0,001
IL-7 (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	Aumento	Aumento	ns	Aumento	ns	ns
IL-7 (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	ns	ns	ns	Aumento	ns	P < 0,01
IL-8 (PMA)	ns	ns	Aumento	Aumento	Aumento	Aumento	ns	Aumento
IL-8 (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	Aumento	P < 0,001	P < 0,001
IP-10 (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	ns	ns	ns	Aumento	P < 0,001	ns
IP-10 (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	ns	ns	ns	Aumento	P < 0,001	ns
MCP-1 (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	Aumento	Aumento	ns	Aumento	P < 0,001	P < 0,001
MCP-1 (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	ns	P < 0,001	Aumento	Aumento	ns	P < 0,001
MIP-1 α (PMA)	ns	ns	Aumento	ns	Aumento	ns	ns	ns
MIP-1 α (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	Aumento	P < 0,001	Aumento	Aumento	ns	Aumento
MIP-1 β (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	Aumento	P < 0,001	Aumento	Aumento	ns	P < 0,001
MIP-1 β (SIN PMA)	P < 0,001	P < 0,001	ns	P < 0,001	ns	Aumento	ns	Aumento
RANTES (PMA)	ns	ns	Aumento	ns	Aumento	ns	ns	ns
RANTES (SIN PMA)	ns	ns	Aumento	ns	Aumento	aumento	ns	ns
TGF- α (PMA)	P < 0,05	P < 0,05	ns	P < 0,05	ns	ns	ns	P < 0,05
TGF- α (SIN PMA)	P < 0,01	P < 0,05	ns	ns	ns	P < 0,001	ns	P < 0,001
VEGF (PMA)	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	ns	P < 0,05	P < 0,001
VEGF (SIN PMA)	ns	ns	P < 0,001	ns	P < 0,001	P < 0,001	ns	P < 0,001

Nota: FN = fibronectina; Bio1211 (4-((2-metilfenil)aminocarbonil)-aminofenil)-acetil-Leu-Asp-Val-Pro-OH) es un ligando peptídico para $\alpha_4\beta_1$ (también conocido como VLA-4) integrina, disponible de Biogen, Inc., Cambridge, Massachusetts (véase, por ejemplo J. Chiba et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., Vol. 15, 41 (2005)); CS-1 es un péptido que representa el principal dominio de adhesión celular en el segmento de conexión de tipo II de fibronectina (véase, por ejemplo A.C.H.M. van Dinther-Janssen et al., Ann. Rheumatic Diseases, Vol. 52, 672 (1993)). Biol21 y CS-1 se adquirieron de Weil am Rhein, Alemania y se usaron como controles positivos.

De este modo, el presente trabajo muestra que la levocabastina, un antagonista del receptor H₁, puede reducir la producción de varias citoquinas pro-inflamatorias importantes y, de este modo, puede ser útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Debe entenderse que la utilidad y la concentración y/o dosis óptima de levocabastina pueden determinarse para el trastorno específico en cuestión en base a este trabajo.

Referencias

- Berg KA, Zardeneta G, Hargreaves KM, Clarke WP, Milam SB. Integrins regulate opioid receptor signaling in trigeminal ganglion neurons. *Neuroscience*, 9 de febrero de 2007; 144(3): 889-97. Publicado en línea el 8 de diciembre de 2006.
- Buscaglia S, Paolieri F, Catrullo A, Fiorino N, Riccio AM, Pesce G, Montagna P, Bagnasco M, Ciprandi G, Canonica GW. Topical ocular levocabastine reduces ICAM-1 expression on epithelial cells both in vivo and in vitro. *Clin Exp Allergy*, octubre de 1996; 26(10): 1 188-96.
- Fritz DK, Kerr C, Tong L, Smyth D, Richards CD. Oncostatin-M up-regulates VCAM-1 and synergizes with IL-4 in eotaxin expression: involvement of STAT6. *The Journal of Immunology*, 2006; 176: 4352-4360.
- Ghazizadeh M. Essential role of IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis. *J Nippon Med Sch*. 2007; 74: 11-22.
- Green JM, Zhelesnyak A, Chung J, Lindberg FP, Sarfati M, Frazier WA, Brown EJ. Role of cholesterol in formation and function of a signaling complex involving alphavbeta3, integrin-associated protein (CD47), and heterotrimeric G proteins. *J Cell Biol*. 9 de agosto de 1999; 146(3): 673-82.
- Hallsworth MP, Soh CPC, Twort CHC, Lee TH, Hirst SJ. Cultured human airway smooth muscle cells stimulated by interleukin-1 β enhance eosinophil survival. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 1998; 19: 910-919.
- Inukai Y, Momobayashi A, Sugawara N, Aso Y. Changes in expression of T-helper (Th)1- and Th2-associated chemokine receptors on peripheral lymphocytes and plasma concentrations of their ligands, interferon-inducible protein-10 and thymus and activation-regulated chemokine, after antithyroid drug administration in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Eur. J. Endocrinol*. 2007; 156: 623-630.
- Izushi K., Nakahara H., Tai N., Nio M., Watanabe T., Kamei C. The role of histamine H1 receptors in late-phase reaction of allergic conjunctivitis. *Eur. J. Pharmacol*. 2002; 440: 79-82.
- Manes TD, Pober JS, Kluger MS. Endothelial cell-T lymphocyte interactions: IP[corrected]-10 stimulates rapid transendothelial migration of human effort but not central memory CD4+ T cells. Requirements for shear stress and adhesion molecules. *Transplantation*. 15 de julio de 2006; 82(1 Suppl): S9-14.
- Mayumi M. EoL-1, a human eosinophilic cell line. *Leuk. Lymphoma*. Junio de 1992; 7(3): 243-50.
- Ohtsu H, Yamauchi K, Yoshie O, Tanno Y, Saito H, Hayashi N, Takishima T. The effect of cytokines on the differentiation of an eosinophilic leukemia cell line (EoL-1) is associated with down regulation of c-myc gene expression. *Cell Struct. Fund*. Abril de 1993; 18(2): 125-33.
- Pande G. The role of membrane lipids in regulation of integrin functions. *Curr. Opin. Cell Biol*. Octubre de 2000; 12(5): 569-74.
- Pauly A, Brignole-Baudouin F, Guenoun JM, Riancho L, Rat P, Warnet JM, Baudouin C. Comparative study of topical anti-allergic eye drops on human conjunctiva-derived cells: responses to histamine and IFN- γ and toxicological profiles. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. Abril de 2007; 245(4): 534-546. Publicado en línea el 10 de agosto de 2006.
- Puxeddu I, Ribatti D, Crivellato E, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils: a novel link between inflammation and angiogenesis in allergic diseases. *J Allergy Clin. Immunol*. Septiembre de 2005; 531-536.
- Saito H, Bourinbaier A, Ginsburg M, Minato K, Ceresi E, Yamada K, Machover D, Breard J, Mathe G. Establishment and characterization of a new human eosinophilic leukemia cell line. *Blood*. Diciembre de 1985; 66(6): 1233-40.
- Silvestri M, Bontempelli M, Giacometti M, Malerba M, Rossi GA, Di Stefano A, Rossi A, Ricciardolo FLM. High serum levels of tumour necrosis factor- α and interleukin-8 in severe asthma: markers of systemic inflammation? *Clin. and Exp. Allergy* 2005; 36: 1373-1381.
- Solomon A, Puxeddu I, Levi-Schaffer F. Fibrosis in ocular allergic inflammation: recent concepts in the pathogenesis of ocular allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2003; 3: 389-393.
- Solorzano C, Bouquelet S, Pereyra MA, Blanco-Favela F, Slomianny MC, Chavez R, Lascrain R, Zenteno E, Agundis C. Isolation and characterization of the potential receptor for wheat germ agglutinin from human neutrophils. *Glycoconj J*. noviembre de 2006; 23(7-8): 591-8.
- Steube KG, Meyer C, Drexler HG. Induction and secretion of the chemokines interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in human immature leukemia cell lines. *Mol. Cell Biol. Res. Commun*. Enero de 2000; 3(1): 60-5.
- Strath M., Warren DJ., Sanderson CJ., Detection of eosinophils using an eosinophil peroxidase assay. Its use as an assay for eosinophil differentiation factors. *J. Immunol. Methods* 1985; 83: 209-215.
- Wen H, Hogaboam CM, Gauldie J, Kunkel SL. Severe sepsis exacerbates cell-mediated immunity in the lung due to an altered dendritic cell cytokine profile. *Am. J. Pathol*. 2006; 168: 1940-1950.
- Wong CK, Cheung PFY, Ip WK, Lam CWK. Intracellular signalling mechanisms regulating Toll-like receptor-mediated activation of eosinophil. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2007; 37: 85-96.
- Zimmermann N, Daugherty BL, Stark JM, Rothenberg ME. Molecular analysis of CCR-3 events in eosinophilic cells. *J. Immunol*. 15 de enero de 2000; 164(2): 1055-64.

A continuación se resumen diversos aspectos descritos en este documento.

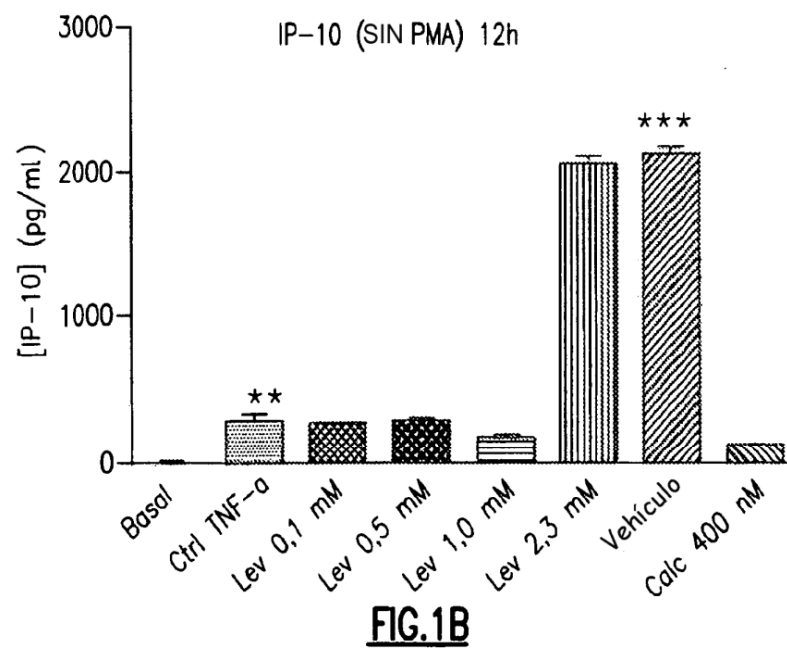
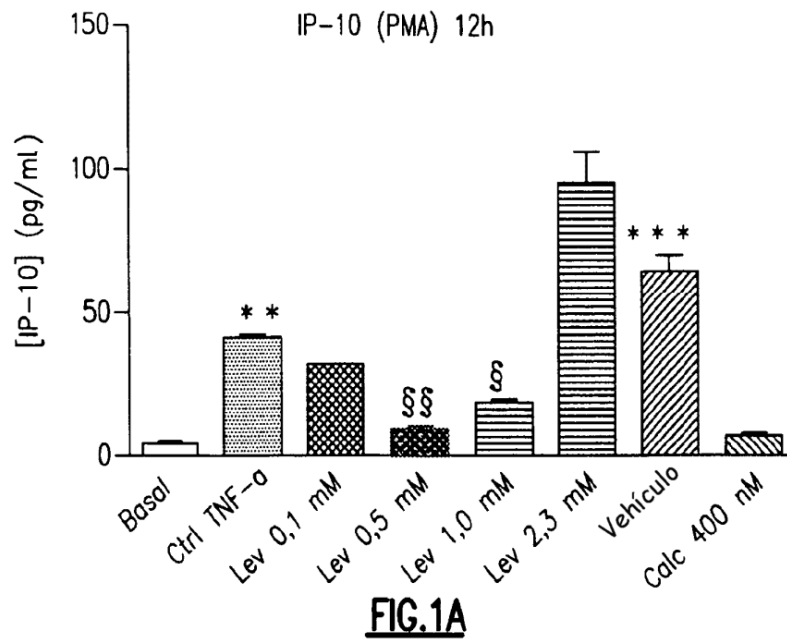
- 5 1. Una composición que comprende: (a) levocabastina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; y (b) un antagonista del receptor H₁ adicional.
- 10 2. La composición del aspecto 1, en la que el antagonista del receptor H₁ adicional se selecciona entre el grupo constituido por acrivastina, cetirizina, azelastina, loratadina, desloratadina, ebastina, mizolastina, fexofenadina, olopatadina, ketotifeno, sales de los mismos, ésteres de los mismos, y combinaciones de los mismos.
- 15 3. La composición del aspecto 1, en la que el antagonista del receptor H₁ adicional es desloratadina.
4. La composición del aspecto 1, en la que el antagonista del receptor H₁ adicional es fexofenadina.
- 20 5. La composición del aspecto 1, en la que el antagonista del receptor H₁ adicional es olopatadina.
6. La composición del aspecto 1, en la que el antagonista del receptor H₁ adicional es cetirizina.
7. La composición del aspecto 1, en la que el antagonista del receptor H₁ adicional es ebastina.
- 25 8. La composición del aspecto 1, en la que el antagonista del receptor H₁ adicional es ketotifeno.
9. La composición del aspecto 1, en la que levocabastina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y el antagonista del receptor H₁ adicional están presentes cada uno independientemente a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende: (a) un ingrediente farmacéutico activo ("IFA"); y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que el IFA está constituido por: (i) levocabastina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; o (ii) levocabastina y un antagonista del receptor H₁ adicional, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; para su uso en el tratamiento o el control de una enfermedad, afección o trastorno ocular inflamatorio en un paciente, estando dicha enfermedad, afección o trastorno seleccionada entre el grupo constituido por xeroftalmia, uveitis anterior, iritis, iridociclitis, queratitis, úlcera corneal, edema corneal, infiltrados corneales estériles, escleritis anterior, epiescleritis, blefaritis, inflamación ocular post-operatoria (o post-quirúrgica), enfermedades del segmento posterior que tienen una etiología inflamatoria, secuelas inflamatorias de una infección y combinaciones de las mismas.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha inflamación ocular post-operatoria (o post-quirúrgica) es el resultado de queratectomía fotorrefractiva, cirugía de eliminación de cataratas, implantación de una lente intraocular ("IOL"), queratomileusis in situ asistida por láser ("LASIK"), queratoplastia conductiva o queratotomía radial.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dichas enfermedades del segmento posterior se seleccionan entre el grupo constituido por retinopatía diabética ("RD"), degeneración macular relacionada con la edad ("DMRE"), DMRE húmeda, edema macular diabético ("EMD"), uveitis posterior, neuritis óptica, neuropatía óptica inflamatoria, neuropatía óptica causada por glaucoma y combinaciones de las mismas.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el antagonista del receptor H₁ adicional se selecciona entre el grupo constituido por acrivastina, cetirizina, azelastina, loratadina, desloratadina, ebastina, mizolastina, fexofenadina, olopatadina, ketotifeno, sales de los mismos, ésteres de los mismos y combinaciones de los mismos.
5. La composición de la reivindicación 1, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el antagonista del receptor H₁ adicional es desloratadina.
6. La composición de la reivindicación 1, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el antagonista del receptor H₁ adicional es fexofenadina.
7. La composición de la reivindicación 1, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el antagonista del receptor H₁ adicional es olopatadina.
8. La composición de la reivindicación 1, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el antagonista del receptor H₁ adicional es cetirizina.
9. La composición de la reivindicación 1, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el antagonista del receptor H₁ adicional es ebastina.
10. La composición de la reivindicación 1, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el antagonista del receptor H₁ adicional es ketotifeno.
11. La composición de la reivindicación 1, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que levocabastina, el antagonista del receptor H₁ adicional, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, están presentes, cada uno independientemente, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml.
12. Uso de un ingrediente farmacéutico activo constituido por: (a) levocabastina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; o (b) levocabastina y un antagonista del receptor H₁ adicional, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; para la preparación de un medicamento para el tratamiento o el control de una enfermedad, afección o trastorno ocular inflamatorio en un paciente, estando dicha enfermedad, afección o trastorno seleccionada entre el grupo constituido por xeroftalmia, uveitis anterior, iritis, iridociclitis, queratitis, úlcera corneal, edema corneal, infiltrados corneales estériles, escleritis anterior, epiescleritis, blefaritis, inflamación ocular post-operatoria (o post-quirúrgica), enfermedades del segmento posterior que tienen una etiología inflamatoria, secuelas inflamatorias de una infección y combinaciones de las mismas.
13. El uso de la reivindicación 12, en el que dicha inflamación ocular post-operatoria (o post-quirúrgica) es el resultado de queratectomía fotorrefractiva, cirugía de eliminación de cataratas, implantación de una lente intraocular ("IOL"), queratomileusis in situ asistida por láser ("LASIK"), queratoplastia conductiva o queratotomía radial.
14. El uso de la reivindicación 12, en el que dichas enfermedades del segmento posterior se seleccionan entre el grupo constituido por retinopatía diabética ("RD"), degeneración macular relacionada con la edad ("DMRE"), DMRE

húmeda, edema macular diabético ("EMD"), uveitis posterior, neuritis óptica, neuropatía óptica inflamatoria, neuropatía óptica causada por glaucoma y combinaciones de las mismas.

- 5 15. El uso de la reivindicación 12, en el que el antagonista del receptor H₁ adicional se selecciona entre el grupo constituido por acrivastina, cetirizina, azelastina, loratadina, desloratadina, ebastina, mizolastina, fexofenadina, olopatadina, ketotifeno, sales de los mismos, ésteres de los mismos y combinaciones de los mismos.
16. El uso de la reivindicación 12, en el que el antagonista del receptor H₁ adicional es desloratadina.
- 10 17. El uso de la reivindicación 12, en el que el antagonista del receptor H₁ adicional es fexofenadina.
18. El uso de la reivindicación 12, en el que el antagonista del receptor H₁ adicional es olopatadina.
- 15 19. El uso de la reivindicación 12, en el que el antagonista del receptor H₁ adicional es cetirizina.
20. El uso de la reivindicación 12, en el que el antagonista del receptor H₁ adicional es ebastina.
21. El uso de la reivindicación 12, en el que el antagonista del receptor H₁ adicional es ketotifeno.
- 20 22. El uso de la reivindicación 12, en el que levocabastina, el antagonista del receptor H₁ adicional, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, están presentes, cada uno independientemente, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml.
23. El uso de la reivindicación 12, en el que dicha enfermedad, afección o trastorno es xeroftalmia.
- 25 24. El uso de la reivindicación 12, en el que dicha enfermedad, afección o trastorno es queratitis.
25. El uso de la reivindicación 12, en el que dicha enfermedad, afección o trastorno es inflamación ocular post-operatoria (o post-quirúrgica).
- 30



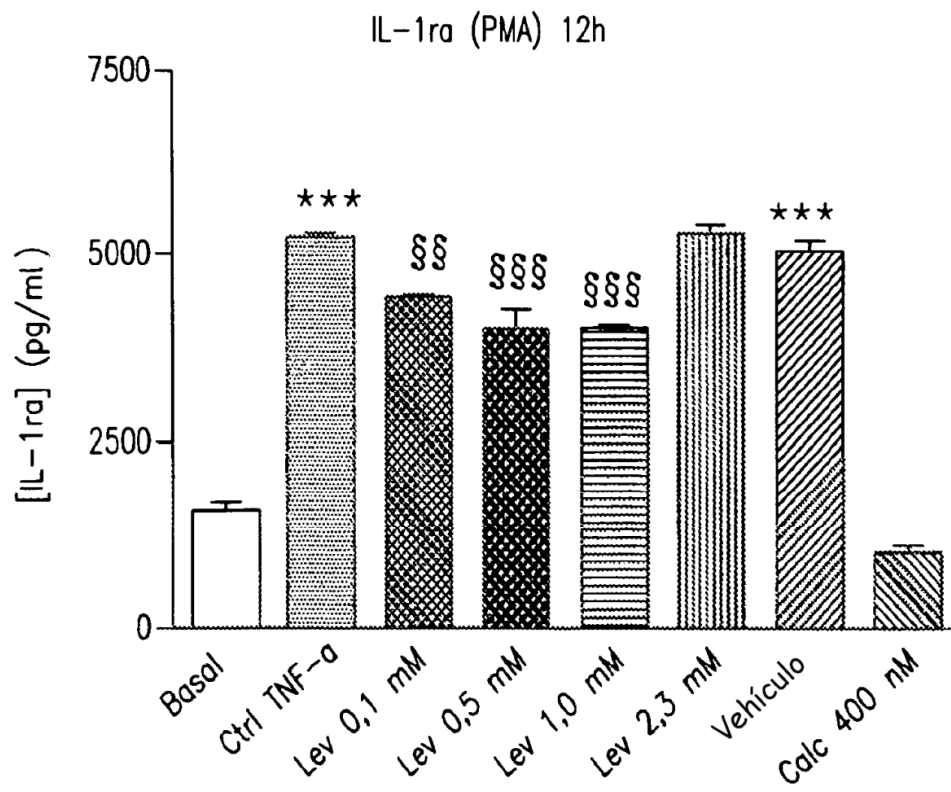


FIG 2

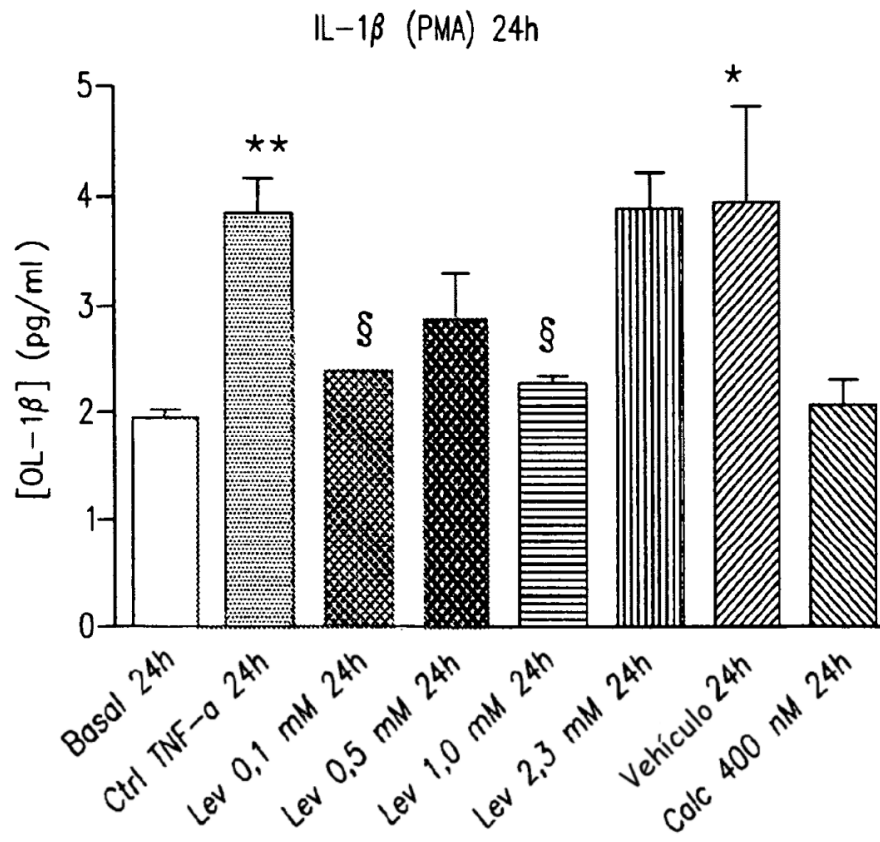
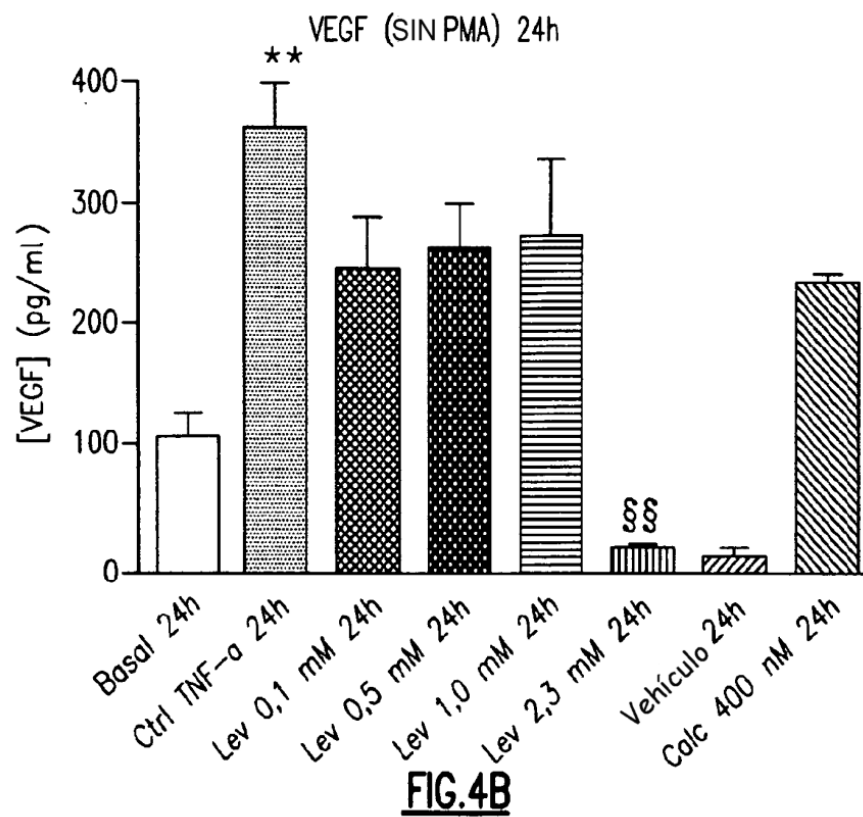
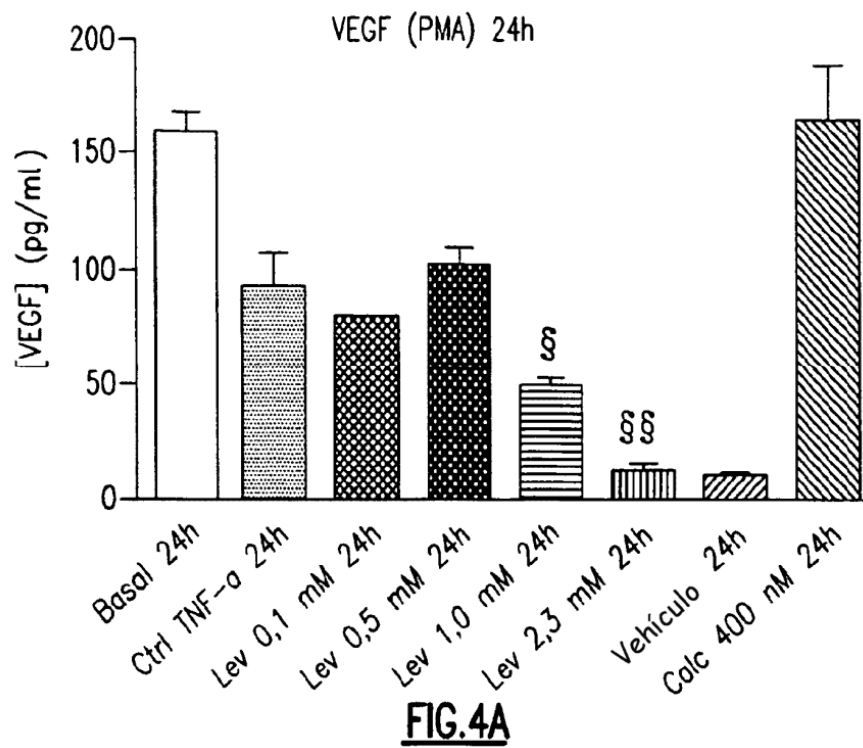
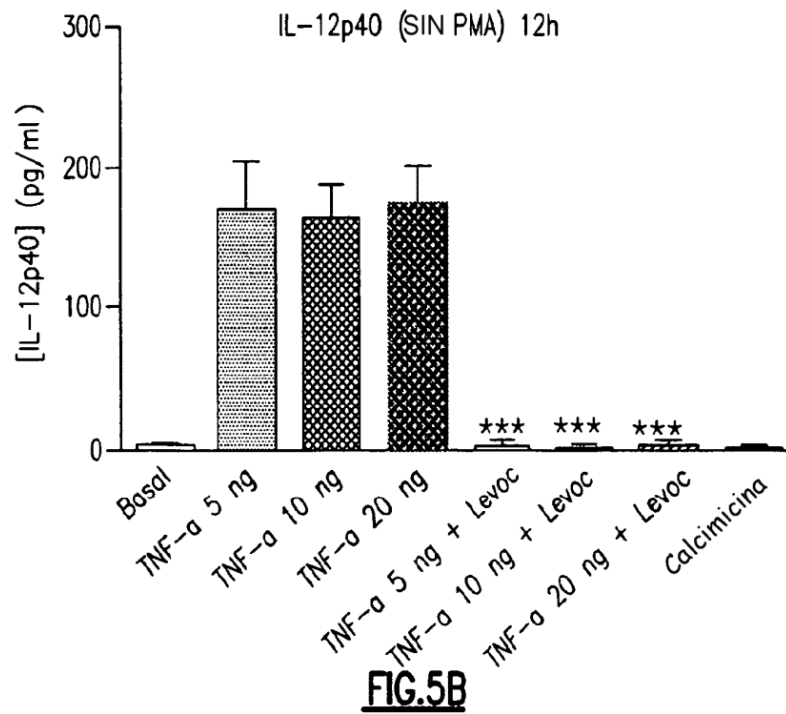
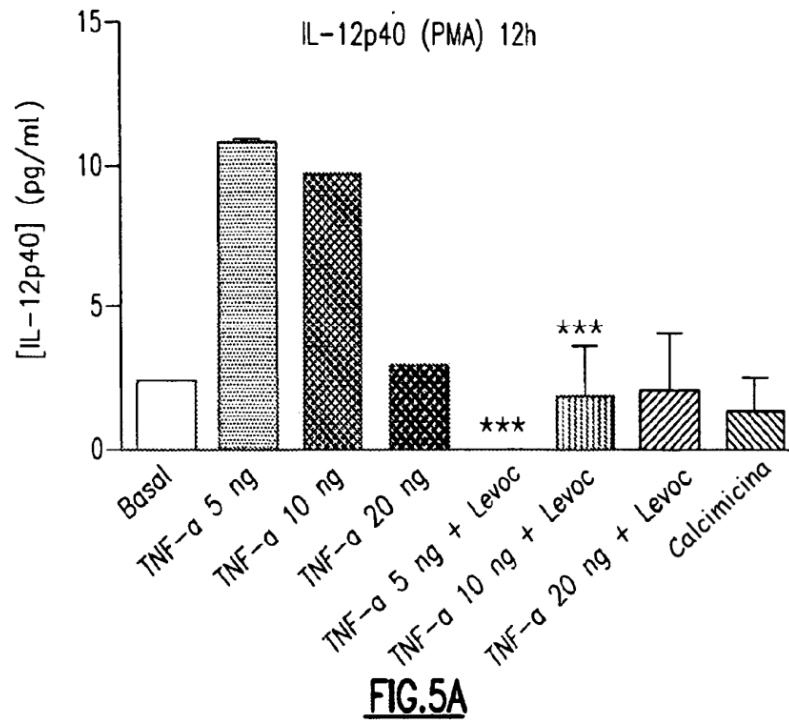
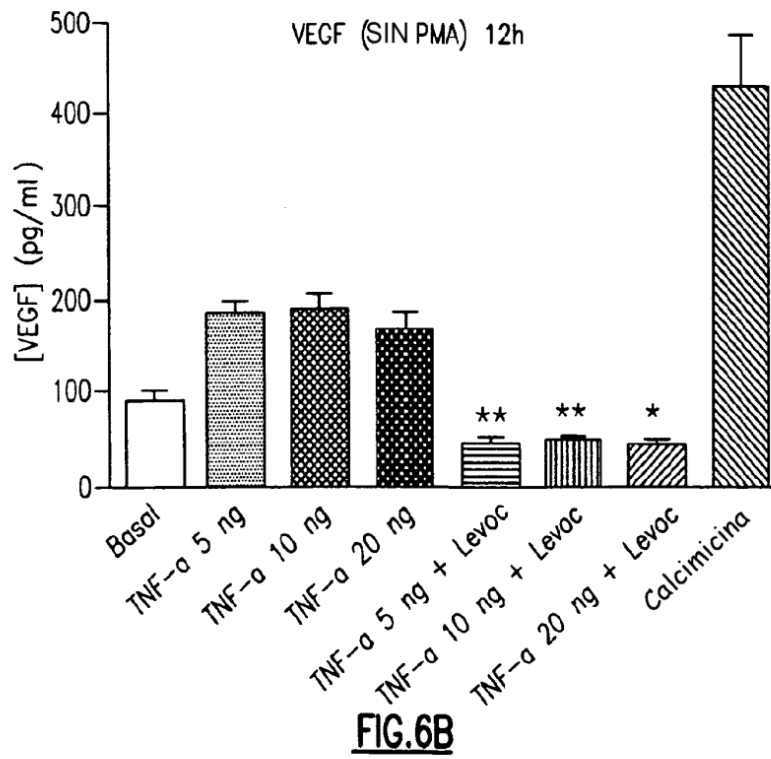
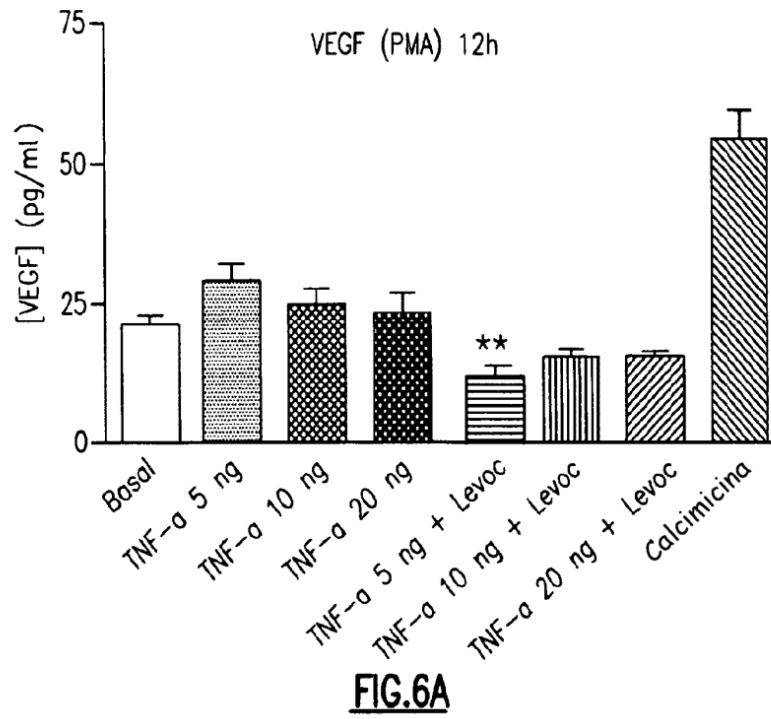


FIG. 3.







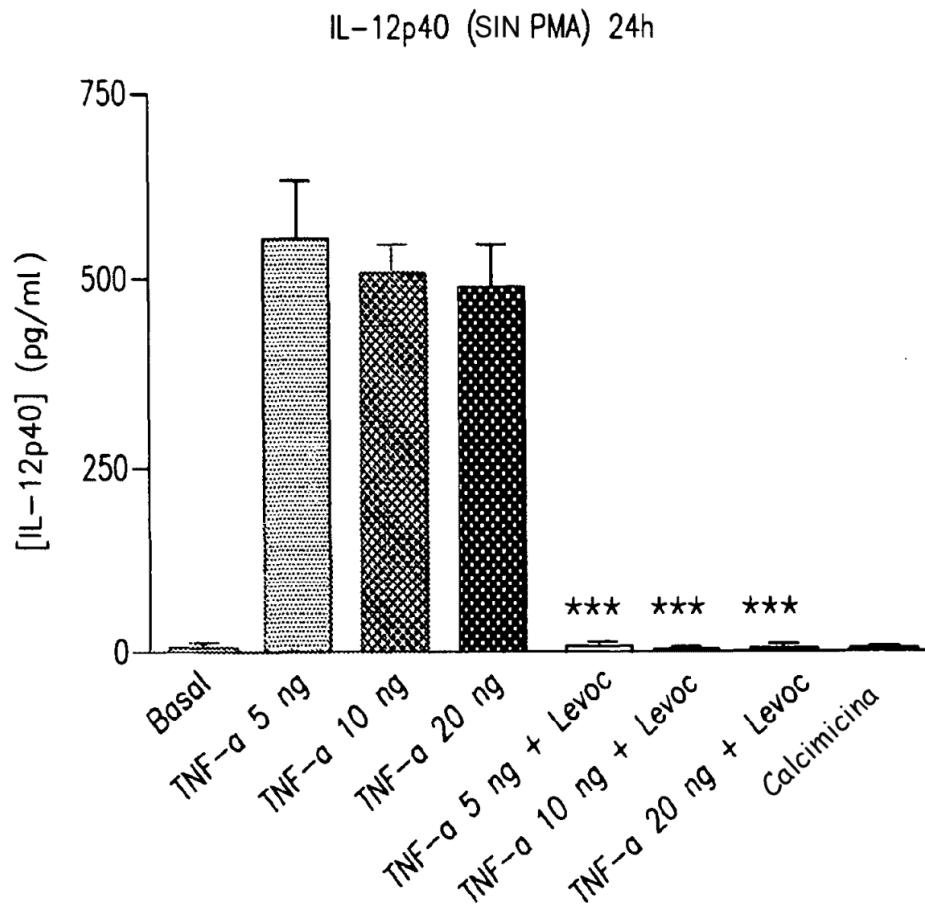
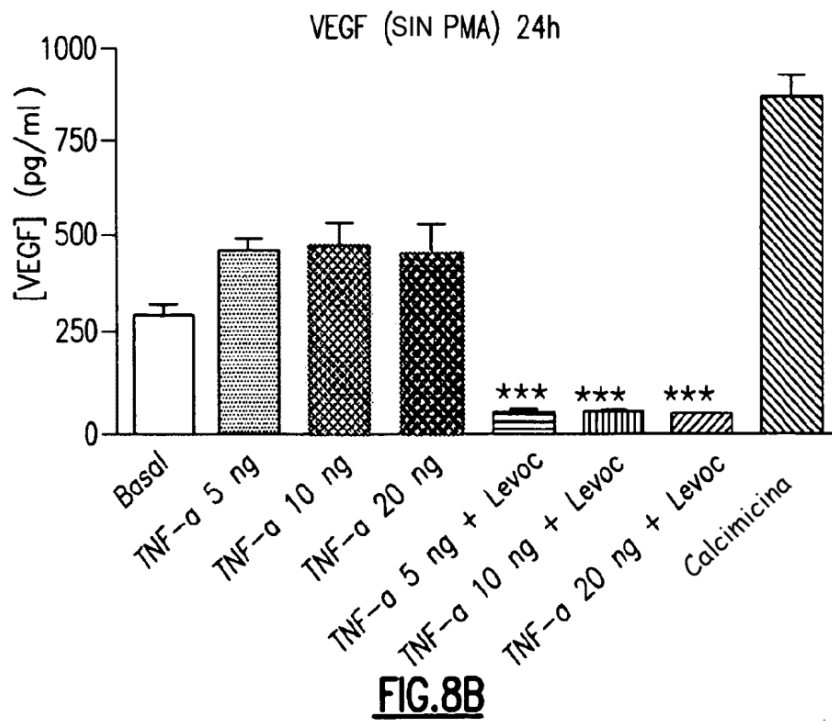
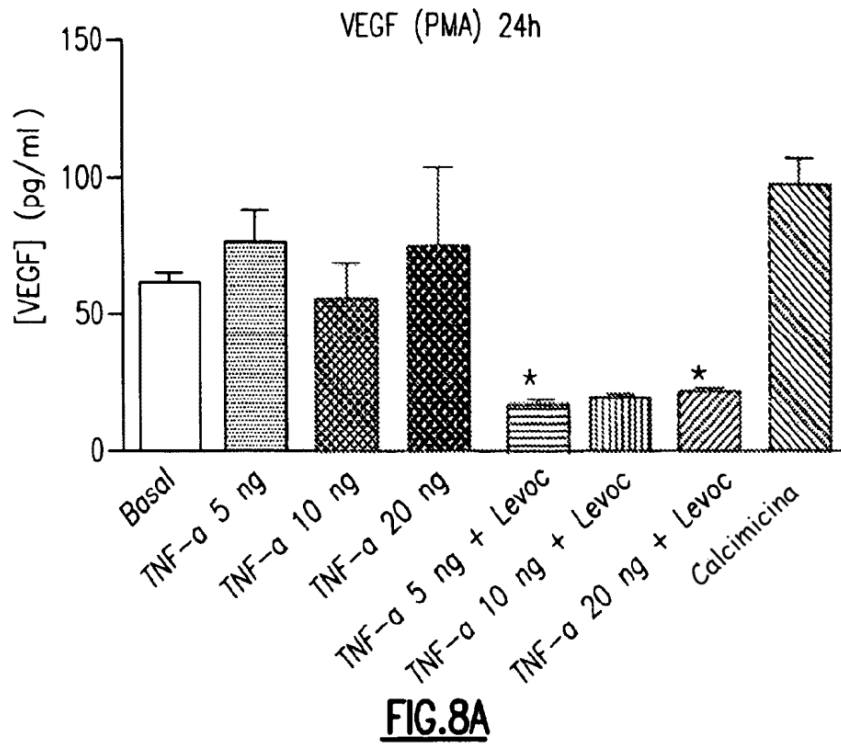


FIG.7



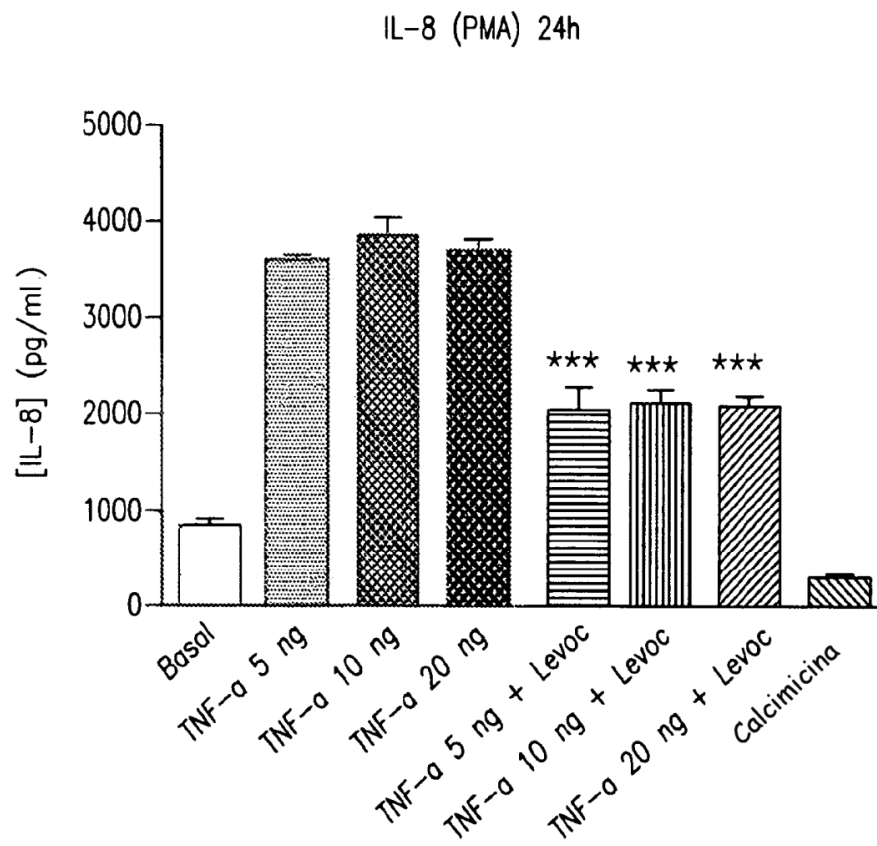


FIG.9

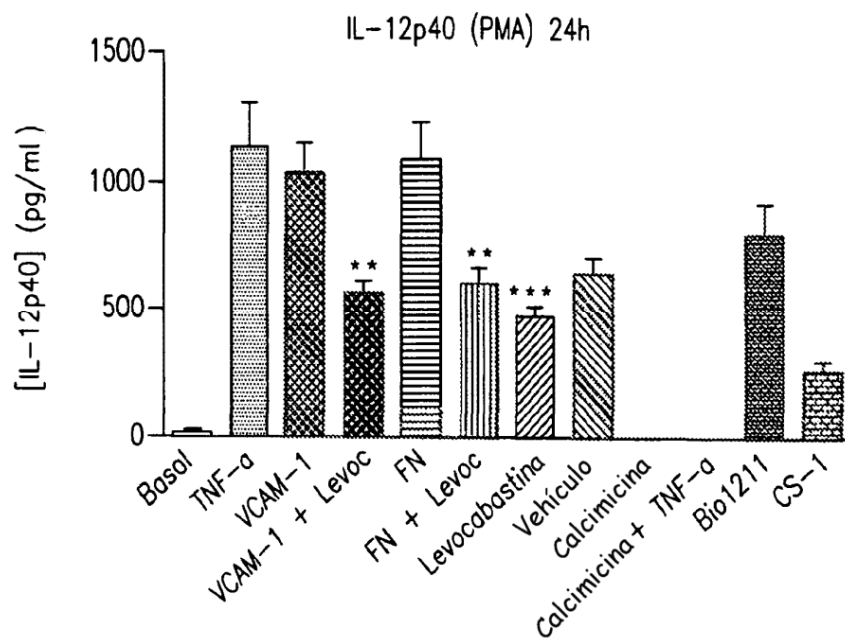


FIG.10A

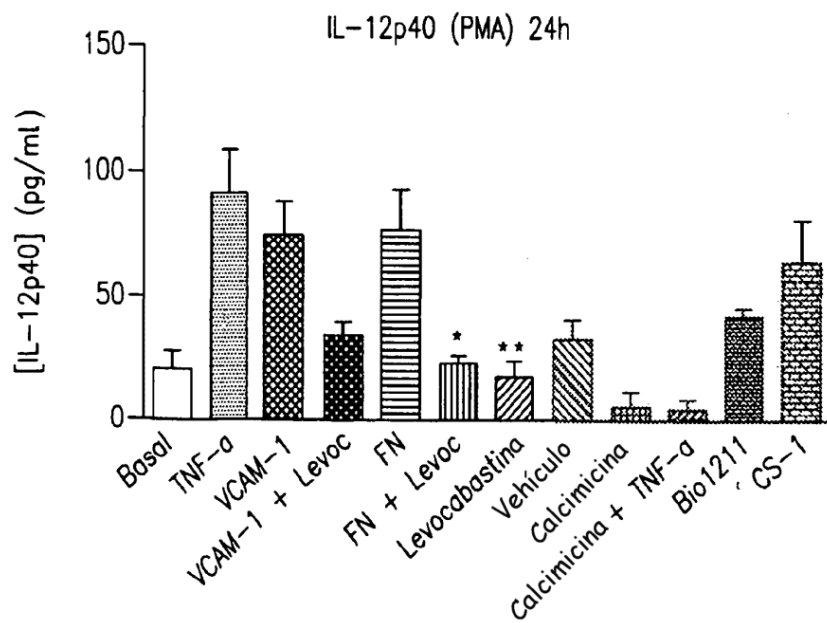
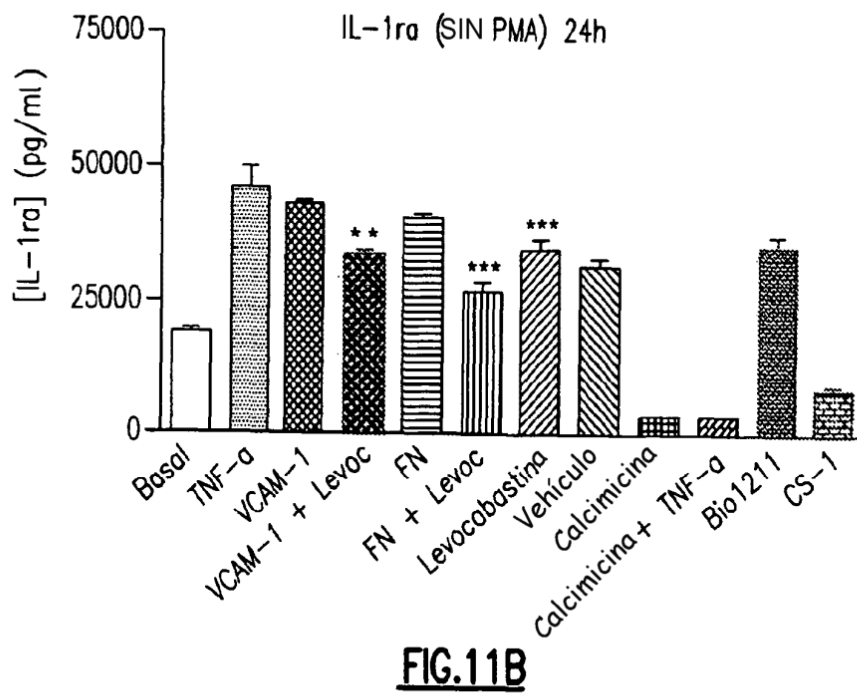
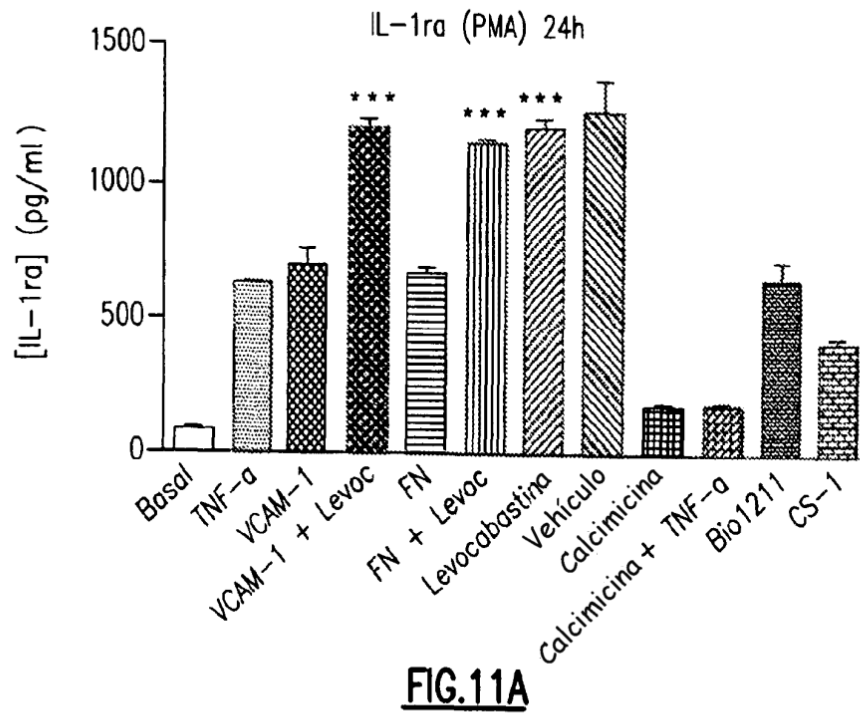
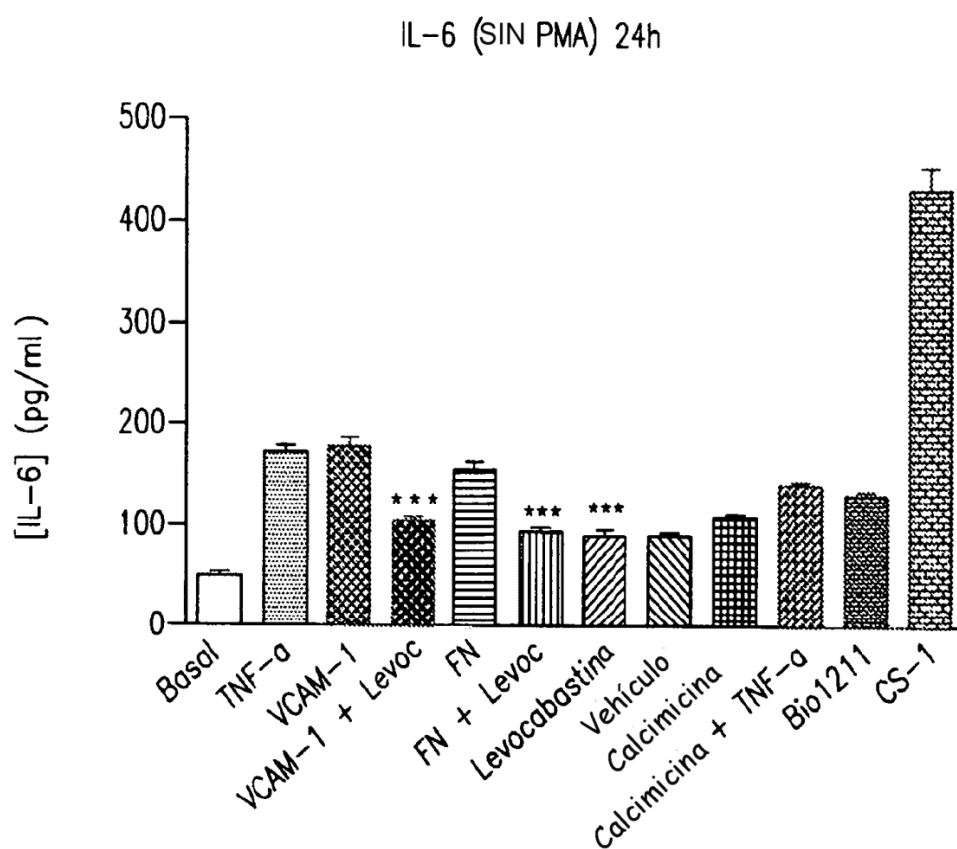
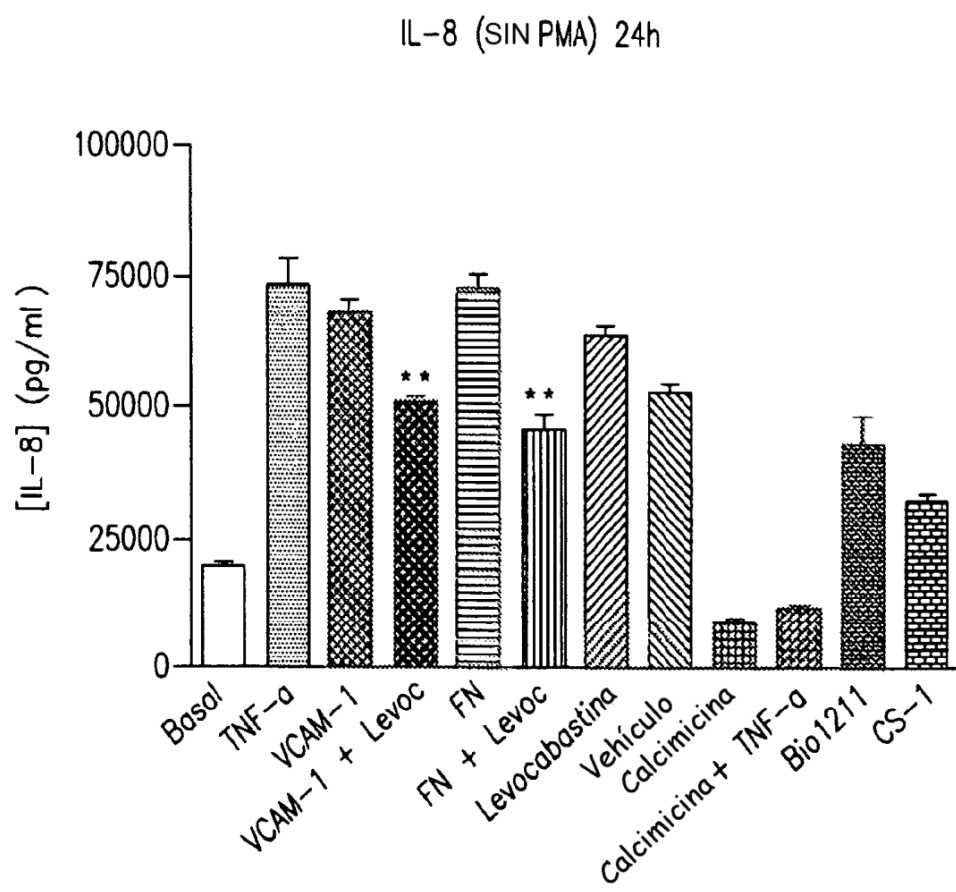


FIG.10B



**FIG.12**

**FIG.13**

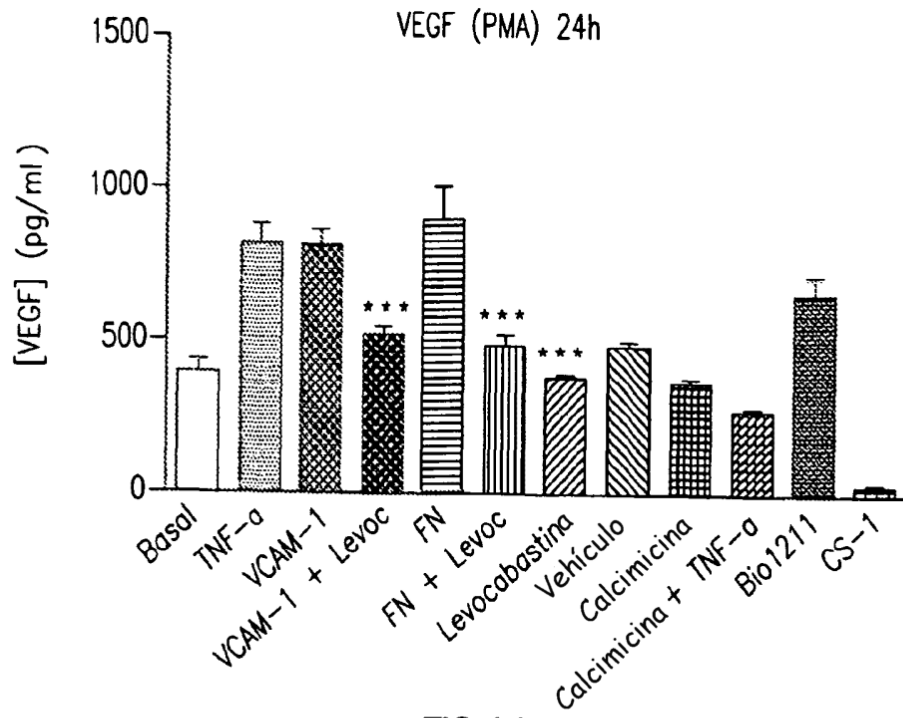


FIG.14a

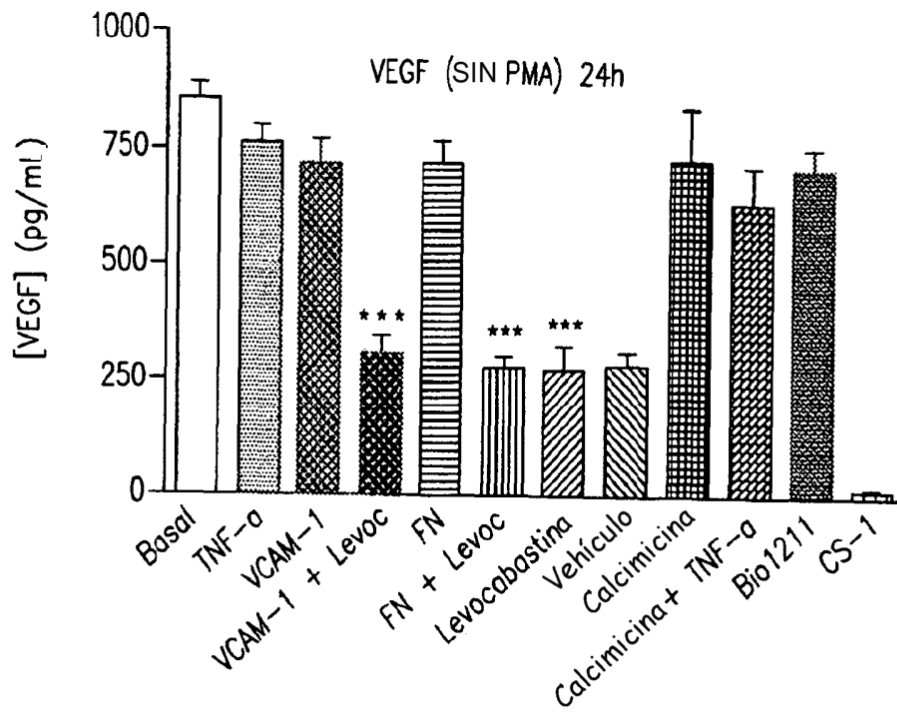


FIG.14B