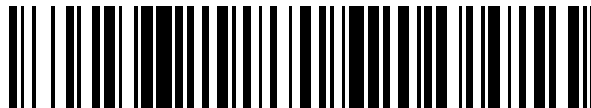


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 282**

51 Int. Cl.:

A61K 47/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2007** **E 07766368 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013** **EP 2046390**

54 Título: **Medicamento de extracto de linaza para aplicación ocular**

30 Prioridad:

28.07.2006 GB 0615064

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.06.2013

73 Titular/es:

**SINCLAIR PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)**

**1st Floor Whitfield Court, 30-32 Whitfield Street
London W1T 2RQ, GB**

72 Inventor/es:

MASTRONDONATO, MARCO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 407 282 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Medicamento de extracto de linaza para aplicación ocular.

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a métodos y productos para aplicación ocular, en particular para tratar el síndrome del ojo seco.

Antecedentes de la invención

10 El ojo seco, también conocido como síndrome del ojo seco, es el nombre común dado a la queratoconjuntivitis seca, que también se denomina queratitis seca y xeroftalmia. La afección está provocada bien por una falta de lágrimas o bien por una composición incorrecta de las lágrimas, de modo que los ojos están insuficientemente lubricados y provocan molestias.

15 La película lagrimal consiste en tres capas. La capa oleosa externa de la película lagrimal es producida por las glándulas de Meibomio en los párpados y reduce la evaporación de las lágrimas. La capa acuosa media gruesa es elaborada por la glándula lagrimal por encima del párpado superior y elimina por lavado los irritantes. La capa mucosa interna es secretada por las células caliciformes en la conjuntiva de los párpados y ayuda a que la película lagrimal se pegue a la córnea.

En el ojo seco, los ojos pueden sentirse persistentemente granulados, pruriginosos, ardientes, urentes y dolorosos. Estas sensaciones a menudo empeoran a medida que avanza el día. Puede aparecer un moco fibroso en o alrededor de los ojos, mientras que los pacientes con la enfermedad más grave tienen un riesgo incrementado de desarrollar infección corneal, formación de cicatrices o ulceración.

20 La predominancia del ojo seco se incrementa con la edad, de modo que es extremadamente común en personas mayores de ambos sexos. La afección es más predominante en mujeres que en hombres. Alrededor de seis millones de mujeres y tres millones de hombres en los EE. UU. tienen síntomas moderados o graves de la enfermedad.

25 El ojo seco es un importante problema de salud pública. Una razón de esto es que es muy común; las visitas por síndrome del ojo seco son una de las principales razones para que los pacientes busquen asistencia oftalmológica. Esto se debe a que sus síntomas son muy molestos y conducen a una disminución de la calidad de vida, una reducción de la capacidad de trabajo y una salud psicológica más pobre. Por otra parte, el síndrome del ojo seco está asociado con una disminución de la capacidad para realizar actividades que requieren atención visual, tales como leer o conducir un coche.

30 Muchos médicos se sienten incapaces de ayudar a los que padecen ojo seco, ya que no creen que puedan recomendar con seguridad un producto de lágrima artificial que sea eficaz en el mantenimiento de la película lagrimal y/o en el alivio de los síntomas.

35 Los fármacos se pueden aportar tópicamente al ojo y por lo tanto el tratamiento de las afecciones oculares se puede conseguir aplicando un fármaco o tratamiento directamente al ojo. Sin embargo, debido a la naturaleza delicada del ojo y los tejidos circundantes, ha sido problemático identificar vehículos eficaces para el aporte ocular de fármacos.

El documento US2003/0143288 divulga composiciones antiinflamatorias que incluyen cantidades eficaces de extractos de regaliz y linaza para la utilización en el tratamiento de la xerostomía.

40 Claramente, existe una necesidad de un tratamiento eficaz para el síndrome del ojo seco. Idealmente, el tratamiento debe proporcionar un alivio inmediato y de larga duración, ser atóxico, no nublar la visión y ser simple de aplicar. También existe una necesidad de composiciones eficaces para el aporte ocular de fármacos.

Compendio de la invención

La presente invención se basa en la sorprendente revelación de que el extracto de linaza es un tratamiento eficaz para el ojo seco, y también se puede utilizar para el aporte ocular de fármacos.

45 Según un primer aspecto de la invención, se utiliza extracto de linaza en la fabricación de un medicamento para tratar el ojo seco.

Según un segundo aspecto de la invención, se utiliza una composición que comprende extracto de linaza en el tratamiento del ojo seco.

Descripción detallada de la invención

50 La presente invención implica la aplicación ocular de extracto de linaza. Según se utiliza en la presente memoria, al término "ojo" ("ocular") se le ha de dar su significado habitual en la técnica, es decir el órgano de la visión.

La linaza, también conocida como lino o semilla de lino, es la semilla de una planta del género *Linum* de la familia *linaceae*. El término "linaza" incluye las semillas de aproximadamente 150 especies de planta, todas las cuales están dentro del alcance de la invención. Una especie común es *Linum usitatissimum*. Todas las variedades de todas las especies están dentro del alcance de la invención. Una variedad preferida es la variedad "Tadorna" de *Linum usitatissimum*. La variedad Tadorna es conocida en la técnica y la preparación de extracto de linaza de Tadorna se describe en el Ejemplo 5 de la Patente de EE. UU. n° 5.260.282. El extracto de linaza es muy conocido en la técnica. Según se utiliza en la presente memoria, al término "extracto de linaza" se le ha de dar su significado habitual, es decir el producto de la extracción de linaza con tampón.

El extracto de linaza utilizado en la invención se puede obtener mediante extracción simple en agua de polisacáridos y proteínas directamente de la linaza, según se describe en la Patente de EE. UU. n° 5.260.282, en particular los Ejemplos 1 a 5 del documento US 5.260.282. Se puede emplear cualquier método de extracción, por ejemplo extracción utilizando un disolvente orgánico, agua, un fluido supercrítico o una de sus mezclas. Cuando se utiliza una mezcla de un disolvente orgánico y agua, preferiblemente se utiliza un disolvente prático tal como etanol. Métodos para preparar extracto de linaza, en particular extracto de linaza secado, son divulgados por el documento WO-A-2005/074957.

En una realización preferida, el extracto de linaza está secado, más preferiblemente el extracto es sólido. Métodos para producir extracto de linaza secado son conocidos en la técnica, por ejemplo según se divulga en el documento WO-A-2005/074957. Métodos preferidos para secar un extracto de linaza son secado por aspersión y liofilización. Según se utiliza en la presente memoria, el término "seco" significa que el extracto está sustancialmente libre de agua. Preferiblemente, el extracto secado tiene menos de 10% en peso de agua, más preferiblemente menos de 5% en peso de agua, más preferiblemente menos de 2% en peso de agua, p. ej. menos de 1% en peso de agua. Se cree además que el procedimiento para secar el extracto de linaza tiene un efecto sorprendente sobre las propiedades físicas del extracto, proporcionando un incremento de la adsorción al tejido, en particular el tejido mucoso. Esto proporciona un medicamento con un tiempo de permanencia en el ojo mejorado y, adicionalmente, tiene propiedades pelculígenas.

Preferiblemente, el extracto de linaza es soluble en agua o dispersable en agua y tiene una adsorción de al menos $1,2 \text{ mg/m}^2$, en donde la adsorción se mide poniendo en contacto una solución o dispersión acuosa del extracto (es decir una composición de la invención) con un sustrato de sílice, enjuagando el sustrato de sílice y a continuación midiendo la adsorción mediante elipsometría. Preferiblemente, el extracto o la composición según la invención tiene una adsorción en el intervalo de $1,3$ a 5 mg/m^2 , más preferiblemente de $1,4$ a 4 mg/m^2 , aún más preferiblemente de $1,5$ a 3 mg/m^2 . Cuando el extracto se ha preparado mediante secado por pulverización, se obtienen características de adsorción mejoradas y la adsorción es preferiblemente de $1,75$ a $2,5 \text{ mg/m}^2$, más preferiblemente alrededor de 2 mg/m^2 . En el método de medida de la adsorción hay un tiempo de contacto entre cuando la solución o dispersión acuosa del extracto entra en contacto con el sustrato de sílice y cuando el sustrato de sílice se enjuaga. Este tiempo de contacto es preferiblemente de 100 a 3.000 segundos, más preferiblemente de 500 a 2.500 segundos, aún más preferiblemente de 1.000 a 2.000 segundos.

Un primer aspecto de la invención implica la utilización de extracto de linaza en el tratamiento del ojo seco. Una composición que comprende extracto de linaza es una composición de "lágrima artificial" eficaz. Se debe apuntar que, aunque el extracto de linaza secado es útil como un ingrediente cuando se prepara el medicamento o la composición, el propio medicamento, que entra en contacto con el ojo, no está seco y contiene una cantidad sustancial de agua u otro tampón farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la composición que se aplica ocularmente es una solución acuosa o un gel.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "ojo seco" se refiere a queratoconjuntivitis seca, queratitis seca y xerofthalmia. La afección se caracteriza bien por falta de lágrima o bien por una composición incorrecta de la lágrima, de modo que los ojos están insuficientemente lubricados y provocan molestias. El ojo seco cada vez está más provocado por el aire acondicionado, el uso de ordenadores y la contaminación del aire tal como la bruma industrial.

Sin querer limitarse por una teoría, el inventor cree que el extracto de linaza es ventajoso debido a que contiene mucinas y proteínas similares a mucina, que proporcionan lubricación, y tiene la capacidad de contener cantidades significativas de agua, lo que mantiene el ojo hidratado durante un período prolongado.

El ojo seco se puede tratar al poner en contacto el ojo directamente con un extracto de linaza. El ojo se pone en contacto con una composición, preferiblemente una composición acuosa, que comprende extracto de linaza y opcionalmente otros componentes. Un componente adicional preferido es la polivinilpirrolidona (n° CAS 9003-39-8).

Un ingrediente preferido más es al menos un electrolito que hace que la composición tenga el mismo equilibrio electrolítico que las lágrimas humanas "normales", o que sea hipertónica con relación a las lágrimas humanas normales. Preferiblemente, una composición de la invención tiene una osmolaridad de 400 mOsm/litro o menos, preferiblemente 300 mOsm/litro o menos, tal como 270-300 mOsm/litro, más preferiblemente menos de 200 mOsm/litro, p. ej. entre 100 y 150 mOsm/litro. Formulaciones para aplicación ocular que son hipertónicas se conocen en la técnica, por ejemplo TheraTears™, disponible de Advanced Vision Research, Inc., 660 Main Street, Woburn, MA 01801, EE. UU. de A.

En una realización preferida más, ácido hialurónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se incluye en una composición utilizada en la invención. Según se utiliza en la presente memoria, al término "ácido hialurónico" se le ha de dar su significado habitual en la técnica. Nombres alternativos para el ácido hialurónico incluyen hialuronano y hialuronato. Para evitar dudas, el ácido hialurónico es un polímero de disacáridos, consistiendo cada disacárido en ácido D-glucurónico y D-n-acetilglucosamina, conectados a través de enlaces glicosídicos β -1,4 y β -1,3 alternos. El ácido hialurónico puede tener una longitud de muchos miles de repeticiones de disacárido, con polímeros que varían de cinco mil a veinte millones de Da in vivo. Según la presente invención, se puede utilizar ácido hialurónico de cualquier tamaño; el término "ácido hialurónico" incluye tanto ácido hialurónico de alto peso molecular como ácido hialurónico de bajo peso molecular. Estos términos son bien conocidos en la técnica; para evitar dudas, el ácido hialurónico de bajo peso molecular tiene un peso molecular menor de 400 kDa, más preferiblemente menor de 100 kDa, aún más preferiblemente menor de 20 kDa, por ejemplo entre 1 y 10 kDa. El ácido hialurónico de alto peso molecular tiene un peso molecular mayor de 400 kDa, más preferiblemente mayor de 800 kDa.

Se puede utilizar según la presente invención ácido hialurónico o una sal de ácido hialurónico. Preferiblemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de metales alcalinos tales como una sal sódica o potásica o sales de metales alcalinotérreos tales como una sal magnésica o cálcica.

Composiciones preferidas utilizadas en la presente invención incluyen una composición que comprende extracto de linaza y ácido hialurónico, una composición que comprende extracto de linaza y polivinilpirrolidona y una composición que comprende extracto de linaza, ácido hialurónico y polivinilpirrolidona. Cada uno de los ingredientes puede estar presente en la composición en una cantidad que será evidente para el experto. Una cantidad preferida de polivinilpirrolidona es de 0,01% p/v a 10% p/v, preferiblemente de 0,5% p/v a 5% p/v, más preferiblemente de 0,5% p/v a 2% p/v, tal como 1% p/v. Una cantidad preferida de extracto de linaza es de 0,01% p/v a 10% p/v, preferiblemente de 0,5% p/v a 5% p/v, más preferiblemente de 0,5% p/v a 1% p/v. Una cantidad preferida de ácido hialurónico es de 0,01% p/v a 5% p/v, preferiblemente 0,1% p/v. Componentes adicionales que se pueden incluir se indican en las Tablas 1 a 3.

Al menos un ácido graso ω -3 también se puede incluir en una composición de la invención. Los ácidos grasos ω -3 son muy conocidos en la técnica como una familia de ácidos grasos poliinsaturados caracterizados por un doble enlace carbono-carbono en la posición ω -3. Ejemplos de ácidos grasos ω -3 incluyen ácido linolénico, ácido eicosapentanoico y ácido docosahexaenoico.

Una composición farmacéutica que comprende un extracto de linaza según la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables está dentro del alcance de la invención. Ejemplos de excipientes adecuados incluyen diluyentes, deslizantes, conservantes, gomas, revestimientos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, agentes de suspensión, disolventes, dispersantes, colorantes, antiadherentes, tensioactivos, plastificantes, emulsionantes, quelantes y emolientes. Preferiblemente, la composición no contiene conservantes artificiales. En los casos más graves de ojo seco, que implican inflamación de la córnea, es preferible incluir en una composición según la invención un agente antiinflamatorio tópico. Este puede ser un agente antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo (NSAID) tal como aspirina o ibuprofeno (es decir, inhibidores de ciclooxigenasa).

La composición de la invención se puede preparar en cualquier formulación adecuada para aplicación ocular tópica. Formulaciones adecuadas incluyen líquidos y geles farmacéuticamente aceptables, cremas y pomadas. La composición puede ser hidrófila o hidrófoba. La composición puede ser una composición acuosa, aunque se pueden utilizar otros disolventes adecuados, tales como alcoholes u otros disolventes orgánicos. También se puede utilizar una combinación de disolventes. Preferiblemente, la composición es estéril. También son adecuadas formulaciones que cambian de fase cuando se aplican ocularmente; por ejemplo, se conocen en la técnica un gel que se transforma en un líquido (debido al efecto de cizallamiento del parpadeo) y un líquido que se transforma en un gel al entrar en contacto con el ojo. El experto reconocerá que los líquidos y los geles son formulaciones preferidas para la aplicación ocular.

Preferiblemente, la composición de la invención se envasa en un recipiente, preferiblemente un vial o una botella, que contiene un cuentagotas para permitir la aplicación ocular de gotículas individuales. Preferiblemente, el cuentagotas es una parte integral del recipiente o el tapón del recipiente. Preferiblemente, el cuentagotas suministra gotas que tienen un volumen medio entre 10 μ l y 500 μ l, más preferiblemente aproximadamente 40 μ l.

Las Tablas 1 a 3 muestran composiciones preferidas que se pueden utilizar para tratar el ojo seco.

Tabla 1

POLIVINILPIRROLIDONA	0,5% p/v
CLORURO SÓDICO	0,65% p/v
EXTRACTO DE LINAZA SECADO	0,5% p/v
FOSFATO SÓDICO	0,034% p/v
DIFOSFATO SÓDICO ANHIDRO	0,236% p/v
AGUA DESTILADA	hasta 100%

Tabla 2

POLIVINILPIRROLIDONA	0,5% p/v
CLORURO SÓDICO	0,54% p/v
EXTRACTO DE LINAZA SECADO	1% p/v
FOSFATO SÓDICO	0,066% p/v
DIFOSFATO SÓDICO ANHIDRO	0,471% p/v
AGUA DESTILADA	hasta 100%

5 Tabla 3

POLIVINILPIRROLIDONA	2% p/v
CLORURO SÓDICO	0,54% p/v
EXTRACTO DE LINAZA SECADO	1% p/v
FOSFATO SÓDICO	0,066% p/v
DIFOSFATO SÓDICO ANHIDRO	0,4715% p/v
AGUA DESTILADA	hasta 100%

10 Un método para tratar el ojo seco comprende poner en contacto el ojo de un paciente que padece ojo seco con una composición según la invención, aliviando de ese modo los síntomas de ojo seco en el paciente. El ojo puede permanecer en contacto con una lente de contacto mientras se aplica la composición, es decir, si el paciente usa lentes de contacto, no es necesario retirarlas para aplicar una composición de la invención.

15 Una composición según la invención se puede aplicar ocularmente una vez al día. Las composiciones de la invención pueden proporcionar ventajosamente un alivio del ojo seco durante un número de horas, por ejemplo 6 horas o más en algunos pacientes, y una aplicación una vez al día mejorará el cumplimiento terapéutico del paciente. En una realización alternativa, una composición según la invención se aplica ocularmente más de una vez al día, por ejemplo dos, tres o más veces al día, tal como cada hora o cada 2-3 horas. Esta aplicación múltiple tiene la ventaja de que la aplicación regular de una composición según la invención elimina por lavado toxinas y/o agentes inflamatorios que pueden resultar del síndrome del ojo seco.

20 Un segundo aspecto de la invención se refiere a la utilización de una composición como la descrita anteriormente en el aporte ocular de al menos un fármaco. Una composición de la invención es útil para aportar fármacos a través de la córnea, la esclerótica y la conjuntiva.

En una realización preferida, se aportan ocularmente fármacos para la liberación sostenida. Por lo tanto, fármacos que están destinados al aporte ocular se pueden incorporar en una composición de la invención.

Preferiblemente, el fármaco que se aporta ocularmente es para el tratamiento de una afección o enfermedad ocular; en esta realización, la composición es para tratamiento ocular tópico. Más preferiblemente, el fármaco es un

antimicrobiano, preferiblemente antibacteriano, tópico utilizado para tratar una infección ocular o un fármaco que se utiliza para tratar el ojo seco, tal como ciclosporina A tópica. Sin embargo, la presente invención también se puede utilizar para aportar ocularmente un fármaco que no ejerza su efecto sobre el ojo, es decir una composición de la invención se puede utilizar para aportar fármacos sistémicos a través del ojo.

- 5 Se puede incorporar cualquier fármaco, ejemplos de fármacos adecuados incluyen fármacos antiinflamatorios (p. ej. ibuprofeno, indometacina, naproxeno, diclofenaco, ácido tolfenámico, piroxicam), analgésicos (p. ej. buprenorfina, codeína, fentanil, morfina, hidromorfona), tranquilizantes (p. ej. diazepam, droperidol, fluspirileno, haloperidol, lorazepam, propiomacina), glucósidos cardíacos (p. ej. digoxina, ouabaína), antagonistas de narcóticos (p. ej. naloxona, nalorfina), agentes antiparkinsonianos (p. ej. bromocriptina, biperideno, benzhexol, bztropina), antidepresivos (p. ej. imipramina, nortriptilina, protriptileno), agentes antineoplásicos e inmunosupresores (p. ej. bleomicina, ciclosporina A, fluorouracilo, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina), agentes antivirales (p. ej. idoxuridina, aciclovir, interferones, vidarabina), agentes antibióticos (p. ej. clindamicina, eritromicina, ácido fusídico, gentamicina), supresores del apetito (p. ej. fenfluramina, mazindol, fentermina), antieméticos (p. ej. metoclopramida, droperidol, haloperidol, prometacina), antihistaminas (p. ej. clorfeniramina, terfenadina, triprolidina), agentes antimigrañosos (p. ej. dihidroergotamina, ergotamina, pizotilina), vasodilatadores coronarios, cerebrales o periféricos (p. ej. nifedipina, diltiazem), antianginales (p. ej. trinitrato de glicerilo, isosorbida, molsidomina, verapamil), bloqueadores de canales del calcio (p. ej. verapamil, nifedipina, diltiazem, nicardipina), agentes hormonales (p. ej. calcitonina, estradiol, estrona, estriol, poliestradiol, poliestriol, dienestrol, dietilestilbestrol, progesterona, didrogesterona, ciproterona, danazol, testosterona, calcitonina), agentes anticonceptivos (p. ej. etinilestradiol, linestrenol, etinodiol, noretisterona, mestranol, norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, medroxiprogesterona), agentes antitrombóticos (p. ej. fragmina, heparina, warfarina), diuréticos (p. ej. hidroclorotiacida, flunaricina, minoxidil), agentes antihipertensivos (p. ej. propanolol, metoprolol, clonidina, pindolol), fármacos para tratar la dependencia de productos químicos (p. ej. nicotina, metadona), anestésicos locales (p. ej. lidocaína, prilocaína, benzocaína), corticosteroides (p. ej. beclometasona, betametasona, clobetasol, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflucortolona, flumetasona, acetónico de fluocinolona, fluocinonida, hidrocortisona, metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, budesonida, halcinonida), agentes dermatológicos (p. ej. nitrofurantoina, ditranol, clioquinol, hidroxiquinolona, isotretinoína, metoxsaleno, metotrexato, tretinoína, trioxsaleno, ácido salicílico, penicilamina) y similares.

- 30 Ejemplos de sustancias activas específicas son esteroides tales como estradiol, progesterona, noretindrona, levonorgestrel, etinodiol, levenorgestrel, norgestimato, gestanina, desogestrel, 3-cetona-desogestrel, demegestona, prometoestrol, testosterona, espirolactona, y sus ésteres; un nitrocompuesto tal como nitratos de amilo, nitroglicerina y nitratos de isosorbida; un compuesto amínico tal como prilocaína, cloruro de oxibutinina, lidocaína, benzocaína, nicotina, clorfeniramina, terfenadina, triprolidina, propanolol y metoprolol; un derivado de oxicam tal como piroxicam; un mucopolisacárido tal como tiomucasa, un opioide tal como morfina o fármacos similares a morfina tales como buprenorfina, oximorfona, hidromorfona, levorfanol, fentanil y derivados y análogos de fentanil; una prostaglandina tal como un miembro de la serie de PGA, PGB, PGE y PGF, tal como, p. ej., misoprostol y enaprostil; una benzamida tal como metoclopramida y escopolamina; un péptido tal como factores liberadores de hormona de crecimiento, factores de crecimiento (EGF, TGF, PDGF y similares), somatostatina e insulina; una xantina tal como cafeína y teofilina; una catecolamina tal como efedrina, salbutamol y terbutalina; una dihidropiridina tal como nifedipina; una tiacida tal como hidroclorotiacida y flunaricina; una sidnonimina tal como molsidomina; y un polisacárido sulfatado tal como heparina.

Según se indica anteriormente, fármacos preferidos son los que se utilizan para tratar infecciones microbianas oculares. Preferiblemente, el antimicrobiano está en la forma de una preparación tópica para contacto con el ojo. El término "antimicrobiano" incluye fármacos antimicrobianos, antifúngicos y antivirales.

- 45 Un fármaco preferido más es uno que se utiliza para tratar el ojo seco. Un ejemplo de tal fármaco es emulsión oftálmica al 0,05% de ciclosporina A tópica ("tCSA"), vendida en los EE. UU. bajo el nombre Restasis.

Las utilidades y las composiciones descritas en la presente memoria son útiles tanto en aplicaciones a seres humanos (médicas) como a animales (veterinarias). Aplicaciones veterinarias preferidas incluyen el tratamiento de mascotas, tales como gatos y perros, y otros animales tales como ganado vacuno, cerdos y caballos.

- 50 La invención de describe además mediante referencia al siguiente ejemplo no limitativo.

Ejemplos

Ejemplo - Estudio para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de SPHP700 en la terapia del ojo seco.

Materiales y Métodos

- 55 Se probó en este estudio SPHP700, una nueva solución oftálmica de dosis única para el ojo seco. SPHP700 contiene un polisacárido natural de peso molecular relativamente alto extraído y filtrado de linaza (*Linum usitatissimum*), combinado con el polímero PVP a fin de proporcionar un humedecimiento y una lubricación prolongados. La formulación de SPHP700 se da en la Tabla 3, anteriormente.

El pH del producto varía entre 7,2 - 7,6, mientras que la osmolalidad entre 270 y 300 mOsm/kg.

Se incluyeron 19 pacientes diagnosticados de la afección del ojo seco. 15 pacientes completaban el estudio.

Los criterios evaluados eran:

- La prueba de Schirmer
- 5 • Tiempo de descomposición de la lágrima (TBUT)
- Rojez
- Sintomatología (sequedad, visión borrosa, irritación, sensación granulosa/arenosa, quemazón/escozor, sensibilidad a la luz, prurito, sensación de cuerpos extraños).

10 Cada uno de estos síntomas se puntuó utilizando una escala de gravedad de 0 a 3, donde 0=nulo, 1=leve, 2=moderado, 3=grave, separadamente para el ojo derecho e izquierdo.

Cada paciente tiene que aplicar 1 gota ocular de SPHP700 para cada ojo al menos 3 veces al día. Las visitas de los pacientes se programaron a los 7 días (Visita 2) y 21 días (Visita 3) después del inicio del tratamiento.

Resultados

15 De los 19 pacientes incluidos, 15 pacientes (79%) completaban este estudio piloto, 4 varones y 11 mujeres de edades entre los 36 y 83 años (Media 64,5 ± DE 11,5).

4 pacientes (21%) se retiraban del estudio por las siguientes razones:

- Se presentaba 1 episodio adverso (neuralgia trigeminal) pero no relacionado con SPHP700, según era confirmado por el investigador.
- 2 pacientes retiraban su autorización para el estudio.
- 20 • 1 paciente fue diagnosticado con otras complicaciones oculares no relacionadas y por lo tanto cambiaba a una solución oftálmica antibacteriana.

25 Una mejora particularmente buena del TBUT se apuntaba en 4 pacientes. La prueba de Schirmer mostraba resultados incoherentes, ya que no siempre correspondían a las mejoras en las sintomatología referidas por los pacientes. Sin embargo, se ha citado en la bibliografía que la prueba de Schirmer no siempre es fiable en el diagnóstico del ojo seco.

En general, los pacientes referían una mejora notable, ya fuera parcial o completa, de todos los síntomas clínicos. En un solo caso y sólo para un síntoma había un empeoramiento después de 3 semanas, en comparación con la referencia.

30 El porcentaje de pacientes que referían alivio de los síntomas, ya fuera parcial o completo, era 93% en la Visita 2. El porcentaje aumentaba hasta 100% en la Visita 3. Además, el paciente nº 17 y nº 24 refería un alivio que duraba más de 6 horas en la Visita 3. Incluso los pacientes que consignaban una puntuación global más suave (≤ 10) mostraban una buena mejoría.

Todos los pacientes tenían una presión intraocular normal al final del estudio.

35 En resumen, los pacientes referían resultados muy buenos. Estos resultados se obtenían usando el producto hasta 3 veces al día (t.v.d.). Esto demuestra la eficacia de un producto que contiene extracto de linaza (y polivinilpirrolidona) en el tratamiento del síndrome del ojo seco.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un extracto de linaza en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del ojo seco.
2. Utilización según la reivindicación 1, en la que el medicamento comprende polivinilpirrolidona.
3. Utilización según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el medicamento comprende ácido hialurónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 5 4. Utilización según la reivindicación 2, en la que el medicamento tiene la composición seleccionada de:
 - a) 0,5% p/v de polivinilpirrolidona
0,65% p/v de cloruro sódico
0,5% p/v de extracto de linaza secado
10 0,034% p/v de fosfato sódico
0,236% p/v de difosfato sódico anhidro
resto agua destilada;
 - b) 0,5% p/v de polivinilpirrolidona
0,54% p/v de cloruro sódico
15 1% p/v de extracto de linaza secado
0,066% p/v de fosfato sódico
0,471% p/v de difosfato sódico anhidro
resto agua destilada; o
 - c) 2% p/v de polivinilpirrolidona
20 0,54% p/v de cloruro sódico
1% p/v de extracto de linaza secado
0,066% p/v de fosfato sódico
0,4715% p/v de difosfato sódico anhidro
resto agua destilada.
- 25 5. Una composición que comprende extracto de linaza para la utilización en el tratamiento del ojo seco.
6. Una composición según la reivindicación 5, que comprende además polivinilpirrolidona.
7. Una composición según la reivindicación 5 o 6, que comprende además ácido hialurónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 8. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde la composición es como se define en la reivindicación 4.