

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 518 418**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/49** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)  
**A61K 31/498** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2009 E 09803445 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2320911**

54 Título: **Composiciones de vasoconstricción y métodos de uso**

30 Prioridad:

**01.08.2008 US 137714 P**  
**22.09.2008 US 192777 P**  
**18.12.2008 US 203120 P**  
**12.02.2009 US 207481 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.11.2014**

73 Titular/es:

**EYE THERAPIES LLC (100.0%)**  
**26933 Camino De Estrella, 2nd Floor**  
**Dana Point, CA 92624, US**

72 Inventor/es:

**HORN, GERALD**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 518 418 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

Composiciones de vasoconstricción y métodos de uso

5 **Antecedente de la invención**

La dilatación de pequeños vasos sanguíneos, particularmente arteriolas, capilares, y vénulas, produce muchos acontecimientos clínicamente indeseables entre los que se incluyen hemorragia superficial e hiperemia tras cirugía Lasik, enrojecimiento de los ojos (hiperemia de la conjuntiva), y congestión nasal (hinchazón del cornete nasal secundaria a vasodilatación).

Los receptores adrenérgicos median en las respuestas fisiológicas a las catecolaminas, norepinefrina y epinefrina, y son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G que tienen siete dominios transmembrana. Estos receptores, que se dividen farmacológicamente en los tipos de receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2 y  $\beta$ , están implicados en diversas funciones fisiológicas que incluyen funciones de los sistemas nervioso central y cardiovascular. Los receptores adrenérgico -adrenérgicos median en las funciones excitadora e inhibidora: Los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 son normalmente receptores postsinápticos excitadores que median generalmente respuestas en un órgano efector, mientras que los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 están localizados tanto después de la sinapsis como antes de la sinapsis, donde inhiben la liberación de los neurotransmisores. Los agonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 se usan clínicamente en la actualidad para el tratamiento de la hipertensión, glaucoma, espasticidad, y trastorno por déficit de atención, en la supresión de la abstinencia de opiáceos, como auxiliares de la anestesia general y en el tratamiento del dolor por cáncer. Se sabe que la constricción vascular está mediada por receptores  $\alpha$ -adrenérgicos.

Los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 se clasifican actualmente en tres subtipos según su caracterización farmacológica y molecular:  $\alpha$ -2A/D ( $\alpha$ -2A en ser humano y  $\alpha$ -2D en rata);  $\alpha$ -2B; y  $\alpha$ -2C (Bylund et al., *Pharmacol. Rev.* 46:121-136 (1994); y Hein y Kobilka, *Neuropharmacol.* 34:357-366 (1995)). El  $\alpha$ -2A,  $\alpha$ -2B, y los subtipos  $\alpha$ -2C parecen regular la contracción arterial y/o la contracción venular en algunos lechos vasculares, y los subtipos  $\alpha$ -2A y  $\alpha$ -2C median en la inhibición de la retroalimentación de la liberación de la norepinefrina de las terminaciones nerviosas simpáticas. El subtipo  $\alpha$ -2A media también en muchos de los efectos centrales de los agonistas de  $\alpha$ -2 adrenérgicos (Calzada y ArtiZano, *Pharmacol. Res.* 44: 195-208 (2001); Hein et al., *Ann. NY Acad. Science* 881:265-271 (1999); y Ruffolo (Ed.),  *$\alpha$ -Adrenoreceptors: Molecular Biology, Biochemistry and Pharmacology* S. Karger Publisher's Inc. Farmington, Conn. (1991). El subtipo  $\alpha$ -2A media también una potente constricción de la arteria ciliar en porcinos, pero no en seres humanos.

Se sabe que muchos compuestos tienen actividad  $\alpha$ -2 agonista selectiva e incluyen brimonidina (que se ha usado para disminuir la tensión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular), guanfacina (que se ha usado para controlar la tensión arterial elevada), dexmetidomidina (que se ha usado como sedante, analgésico, simpatolítico y ansiolítico), y metil dopa (que se ha usado como antihipertensivo adrenérgico de acción central).

Los compuestos clínicamente disponibles pertenecen a la categoría general de agonistas de los receptores  $\alpha$  adrenérgicos. Es una propiedad conocida de todos los agonistas de receptores  $\alpha$  adrenérgicos, incluyendo brimonidina, producir vasoconstricción. Sin embargo, formulaciones conocidas de brimonidina y otros agonistas de receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 se asocian un una elevada incidencia del repunte de la hiperemia, u otros efectos secundarios, en el uso clínico. Por ejemplo, poco después de aplicar tres dosis de formulaciones conocidas de agonistas de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, los pacientes pueden desarrollar un repunte de la hiperemia secundaria o de la vasodilatación secundaria. Brimonidina (L-tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolidinilidenamino) quinoxalina), un agonista de alfa 2 selectivo conocido está asociado con un significativo repunte de la hiperemia (vasodilatación inicial primaria o retrasada) en su intervalo de concentraciones actuales para el tratamiento del glaucoma de aproximadamente 0,1% a 0,2%.

Los agonistas alfa generales comercialmente disponibles para el uso descongestivo mucosal tópico (aplicaciones oftálmicas y nasales) incluyen tetrahidrozolina, nafazolina, oximetazolina, xilometazolina, metoxamina y fenilefrina. Estos agonistas que tienen actividad agonista del receptor alfa 1 elevada y se sabe que producen un repunte en la hiperemia e hiperemia medicamentosa. De acuerdo con ello, su uso clínico está actualmente restringido como máximo a algunas horas o unos pocos días. Muchos individuos con congestión mucosal o hiperemia derivadas de dolencias tales como sequedad ocular, uso de lentes de contacto, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, rinitis no alérgica, sinusitis aguda o crónica; poliposis nasal, rinitis secundaria al embarazo, o rinitis debida a desviación u obstrucción del septo nasal y asma, particularmente, el asma alérgica requiere el uso de un agonista a largo plazo.

Según el mejor conocimiento de los inventores, no existen actualmente medios que induzcan una vasoconstricción eficaz sin isquemia simultánea producida por una reducción excesiva del flujo sanguíneo y una cascada de mediadores inflamatorios, que dan como resultado secuelas clínicas indeseables de repunte de la hiperemia, y/o de hiperemia medicamentosa, un estado inflamatorio potencialmente prolongado que puede durar varias semanas o

meses de repunte de la congestión nasal.

De esta manera, existe necesidad de nuevos métodos y formulaciones que puedan proporcionar una vasoconstricción segura y a largo plazo con efectos secundarios reducidos o minimizados, tal como un repunte de la hiperemia.

### Sumario de la presente invención

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para inducir la vasoconstricción. Uno de los descubrimientos clave de la presente invención se basa en usar dosis bajas de un agonista muy selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 (por ejemplo, brimonidina) para conseguir la vasoconstricción con una hiperemia significativamente reducida.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición acuosa que comprende un agonista del receptor adrenérgico alfa-2, que es brimonidina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la administración a un ser humano en (i) la prevención o el tratamiento de la sequedad ocular, en un paciente que padece una enfermedad, trastorno o dolencia ocular; (ii) el tratamiento o la prevención de la hiperemia de la conjuntiva no infecciosa; (iii) reducción intraoperatoria y postoperatoria profiláctica de la hemorragia y la hiperemia durante o después de la cirugía Lasik; y (iv) hemorragia preoperatoria y profilaxis de la hiperemia antes de la cirugía Lasik, donde la concentración de dicho agonista en dicha composición es de 0,01 a 0,05 en peso por volumen.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición acuosa que comprende un agonista selectivo del receptor adrenérgico alfa-2, que es brimonidina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, mediante administración en un blanqueo terapéutico de la esclerótica, donde la concentración de dicho agonista en dicha composición es de 0,01 a 0,05 en peso por volumen.

### Breve descripción de las figuras

Figura 1 es una representación gráfica de la variación en la eficacia clínica neta de la vasoconstricción de las composiciones de la técnica anterior que comprenden nafazolina, oximetazolina y tetrahidrozolina a varias concentraciones.

Figura 2 es una representación gráfica de la variación en la eficacia clínica de la vasoconstricción de las composiciones de la presente invención que comprenden brimonidina a bajas concentraciones.

Figura 3 es una representación gráfica de la eficacia clínica de las composiciones de la presente invención comparada con las composiciones de la técnica anterior.

Figure 4A es una valor inicial de la apariencia visual de los dos ojos en un paciente con una dolencia ocular.

Figura 4B representa gráficamente los ojos del paciente 180 minutos después de haber sido tratados con una composición de la técnica anterior que comprende tetrahidrozolina al 0,05% (ojo derecho) y una composición de la presente invención que comprende brimonidina al 0,01% (ojo izquierdo).

Figura 4C representa gráficamente los ojos del paciente 240 minutos después del valor inicial (FIG. 4A) después de haber sido tratados con una composición de la técnica anterior que comprende oximetazolina al 0,025% (ojo derecho) y una composición de la presente invención que comprende brimonidina al 0,02% (ojo izquierdo).

Figura 4D representa gráficamente los ojos del paciente 240 minutos después del tratamiento descrito en la FIG. 4C después de haber sido tratados con una composición de la técnica anterior que comprende nafazolina al 0,033% (ojo derecho) y una composición de la presente invención que comprende brimonidina al 0,02% (ojo izquierdo).

Figura 4E representa gráficamente los ojos del paciente 240 minutos después del tratamiento descrito en la FIG. 4D después de haber sido tratados con una composición de la presente invención que comprende brimonidina al 0,033%.

Figure 5A es una valor inicial de la apariencia visual de los dos ojos de un paciente con una dolencia ocular de hiperemia moderada.

Figura 5B representa gráficamente la apariencia visual del ojo derecho del paciente después del tratamiento con una composición de la técnica anterior que comprende VISINE Original® (tetrahidrozolina al 0,05%) y la inducción del repunte de la hiperemia, y la apariencia visual del ojo izquierdo del paciente después del tratamiento simultáneamente con una composición de la presente invención que comprende brimonidina al 0,015%.

Figura 5C representa gráficamente la apariencia visual del ojo derecho del paciente después del tratamiento con la novedosa composición de la presente invención que comprende brimonidina al 0,015%, que revierte el repunte de la hiperemia inducido por VISINE Original®, y la apariencia visual del ojo izquierdo del paciente después del tratamiento simultáneamente con una gota adicional de la composición de la presente invención que comprende brimonidina al 0,015%.

Figura 6 es otra representación gráfica de la eficacia clínica de las composiciones de la presente invención frente a las composiciones de la técnica anterior.

Figura 7 es una representación gráfica de la vasoconstricción y la isquemia preferentes a diversas concentraciones de brimonidina.

**Descripción detallada de la invención**Definiciones

5 Para los fines de la presente invención, los términos siguientes se definen de la siguiente forma.

El término "concentraciones bajas" se refiere a concentraciones de entre 0,01% a 0,05%; más preferentemente, de 0,01% a 0,025%; e incluso aún más preferentemente, de 0,01% a 0,02% en peso por volumen.

10 El término "administrado localmente" se refiere a administrar las composiciones de la presente invención aproximadamente en el sitio en el que entrarán en contacto con los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2. Este término excluye específicamente la administración oral, la inyección intravenosa, o los parches transdérmicos que no se aplican aproximadamente en la localización espacial del área que se desea tratar mediante las composiciones de la presente invención.

15 El término "brimonidina" abarca, sin limitación, las sales de "brimonidina" y otros derivados, e incluye específicamente, pero no se limita a, tartrato de brimonidina, D-tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolidin-2-ilamino) quinoxalina), Alphagan™, y documento UK14304.

20 El término "tratar" se refiere a revertir, aliviar, inhibir, o retrasar el progreso de la enfermedad, trastorno, o dolencia a la cual se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno, o dolencia.

25 El término "prevenir" se refiere a un uso profiláctico para reducir la probabilidad de una enfermedad, trastorno, o dolencia a la cual se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno, o dolencia. No es necesario conseguir un 100% de probabilidad de prevención; es suficiente conseguir al menos un efecto de reducción parcial en el riesgo de padecer dicha enfermedad, trastorno, o dolencia.

Vasoconstricción con hiperemia reducida

30 Un aspecto de la presente invención se refiere a un hallazgo sorprendente y no esperado que utiliza agonistas  $\alpha$ -2 muy selectivos a bajas concentraciones que permiten reducir, minimizar, y/o eliminar el repunte de la hiperemia proporcionando óptimamente a la vez una vasoconstricción clínicamente igual o más eficaz. El repunte de la hiperemia se refiere a la vasodilatación inducida (en vez de la vasoconstricción prevista) a menudo con un tiempo de espera, después de una aplicación o, de forma más típica, de aplicaciones repetidas de vasoconstrictores y

35 caracterizada por la obstrucción de los vasos sanguíneos (tales como los de la mucosa conjuntiva o nasal), aumento en la permeabilidad capilar y escapes, y, en algunos casos, secuelas inflamatorias (medicamentosas), debidas frecuentemente al uso de un fármaco de constricción alfa 1 y especialmente, al uso crónico de un fármaco de vasoconstricción.

40 Muchas, si no todas las referencias de la técnica anterior asocian el repunte de la hiperemia a todos los agonistas alfa y consideran que la complicación derivada del repunte de la hiperemia es intrínseca a la vasoconstricción, en la que se reduce el flujo sanguíneo, produciendo una isquemia posterior con alguna cascada inflamatoria, precipitando el repunte de la hiperemia en muchos casos y conduciendo a menudo a una hiperemia medicamentosa.

45 En contraste con estas enseñanzas, se ha descubierto de forma sorprendente e inesperada que los agonistas selectivos del receptor adrenérgico alfa-2 ( $\alpha$ -2) (que se denominan de manera indistinta como "agonistas  $\alpha$ -2" a lo largo de la solicitud) tienen una selectividad extremadamente elevada para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 a bajas concentraciones, muy por debajo de los anteriormente considerados, pueden inducir una vasoconstricción eficaz con una baja incidencia del repunte de la hiperemia en comparación con la técnica anterior, y una baja incidencia de

50 reacciones alérgicas, que incluyen la blefaritis alérgica y la conjuntivitis folicular. Además, la incidencia de la isquemia está reducida significativamente mediante el uso de las composiciones y métodos de la presente invención.

55 Aunque sin desear quedar ligado por teoría particular alguna, el inventor cree que el repunte de la hiperemia está principalmente asociado con la actividad  $\alpha$ -1 agonista. De esta manera, salvo que la afinidad de unión de los agonistas  $\alpha$ -2 para  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 sea suficientemente elevada, los agonistas  $\alpha$ -2 que no sean lo suficientemente selectivos producirán una estimulación indeseable del receptor  $\alpha$ -1 con un rebote de la hiperemia posterior. De acuerdo con ello, se desea minimizar la actividad  $\alpha$ -1 agonista utilizando

60 agonistas  $\alpha$ -2 muy selectivos.

65 De acuerdo con ello, un método para tratar o prevenir el repunte de la hiperemia comprende administrar a un paciente que lo necesita un agonista selectivo del receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico que tiene una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicho agonista selectivo del receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico está presente a una concentración por debajo de 0,05% en peso por volumen.

En otra realización, la invención se refiere a un hallazgo sorprendente de que una composición acuosa que comprende el agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede usar en la prevención o el tratamiento de la sequedad ocular administrando dicha composición acuosa a un paciente que lo necesita, donde la concentración de dicho agonista en dicha composición acuosa es sustancialmente inferior que la concentración de dicho agonista normalmente usada en el tratamiento del glaucoma.

En otra realización, la invención se refiere seguidamente de manera general a una composición para inducir la vasoconstricción que comprende el agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 que tiene una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y donde dicho agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 está presente a una concentración por debajo de 0,05% en peso por volumen.

En otra realización, la invención se refiere de manera general a una composición para inducir la vasoconstricción que comprende el agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 que tiene una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores  $\alpha$ -2b y/o  $\alpha$ -2c en comparación con los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y donde dicho agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 está presente a una concentración por debajo de 0,05% en peso por volumen.

Además, se ha descubierto de forma sorprendente e inesperada que los agonistas selectivos del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 usados a una concentración por debajo del 0,05% en peso por volumen pueden revertir la hiperemia general inducida por el agonista alfa 1 (en vez de producir una isquemia adicional provocada por la vasoconstricción inducida como podría esperarse de todos los agonistas de las técnicas anteriores), proporcionando de esta forma un tratamiento útil para dichos pacientes, y aliviando posiblemente la hiperemia medicamentosa derivada de dichas aplicaciones farmacéuticas, y demostrando posiblemente un mecanismo de acción para la vasoconstricción diferente que para los agonistas alfa 1 (Fig. 5A-C).

En una realización preferida, la afinidad de unión del agonista selectivo  $\alpha$ -2 adrenérgico es de 500 veces o más para los receptores  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos.

El agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 es brimonidina.

En una realización más preferida, el pH de una la composición que comprende el agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 está entre 5,5 y 6,5.

En una realización, la invención se refiere generalmente a una composición para inducir la vasoconstricción que consiste esencialmente en brimonidina, donde dicha concentración de brimonidina está entre un 0,01% a un 0,02% en peso por volumen, donde el pH de dicha composición está entre 5,5 y 6,5, y donde dicha composición se formula como un colirio.

En otra realización, la invención se refiere de manera general a una composición para inducir la vasoconstricción que consiste esencialmente en brimonidina y potasio, donde dicha concentración de brimonidina está entre un 0,01% a un 0,02% en peso por volumen, donde el pH de dicha composición está entre 5,5 y 6,5, y donde dicha composición se formula como un colirio.

En la realización más preferida, el potasio está en forma de cloruro de potasio y su concentración está entre 0,2% y 0,9% en peso por volumen.

#### Vasoconstricción preferente

Los métodos permiten inducir una vasoconstricción preferente de vasos sanguíneos más pequeños, tales como capilares y vénulas, con respecto a vasos sanguíneos más grandes, tales como arterias y arteriolas. Estos métodos reducen la activación de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 con respecto a los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2.

Un método para inducir la vasoconstricción preferente de capilares con respecto a arterias, y/o arteriolas terminales, microvasos que incluye lechos y/o vénulas capilares con una saturación de oxígeno inferior a las arterias y/o arteriolas grandes proximales saturadas con más oxígeno, que comprende administrar a un paciente que tiene una dolencia ocular, el agonista del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 selectivo que tiene una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicho agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 está presente a una concentración por debajo de 0,05% en peso por volumen.

Aunque sin desear quedar ligado por teoría particular alguna, este método permite constreñir el flujo sanguíneo a un área superficial visible con una constricción máxima de la microvasculatura, junto con una vasoconstricción mínima adicional de la arteriolas mayores para maximizar el beneficio vasoconstrictor por unidad de área y minimizar la consecuencia isquémica. Una analogía grosera del proceso citado sería la reducción en el caudal de agua en el

5      cabezal de un rociador en lugar de hacerlo en la conexión que conduce el suministro de agua al rociador. De acuerdo con ello, este método permite conseguir un blanqueamiento visiblemente eficaz optimizando a la vez el flujo sanguíneo total minimizando la constricción arteriolar para producir los mejores beneficios cosméticos y fisiológicos de la actividad descongestiva. De esta manera, las composiciones de la presente invención posibilitan inducir la máxima constricción de los microvasos con la menor constricción arteriolar.

10     El método se puede usar para tratar diversas dolencias oculares. Además, la vasoconstricción preferente de los vasos sanguíneos más pequeños permite disminuir la isquemia, inflamación, la rinitis medicamentosa, y el repunte de la hiperemia.

10     La invención se refiere también a las composiciones formuladas para inducir la vasoconstricción preferente.

15     En una realización, una composición para inducir la vasoconstricción preferente de vasos sanguíneos más pequeños con respecto a vasos sanguíneos más grandes comprende el agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 que tiene una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicho agonista selectivo del receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico está presente a una concentración por debajo de 0,05% en peso por volumen.

20     Un método que comprende administrar a un paciente que tiene una dolencia ocular una composición que comprende brimonidina.

25     Un método para inducir la vasoconstricción preferente de vasos sanguíneos más pequeños con respecto a vasos sanguíneos más grandes comprende administrar tópicamente a un paciente que tiene una dolencia ocular una composición que consiste esencialmente en brimonidina en el tejido ocular, donde el pH de dicha composición está entre 5,5 y 6,5, donde dicha composición se formula como un colirio.

30     De esta manera, en una realización, la invención se refiere de manera general a una composición para inducir la vasoconstricción que consiste esencialmente en brimonidina y potasio aplicada al tejido intraocular, donde el pH de dicha composición está entre 5,5 y 6,5, donde dicha composición se formula como un colirio.

30     Las composiciones de la presente invención se pueden administrar a un paciente en aproximadamente las 24 horas posteriores a la realización de una cirugía Lasik.

35     Un método para inducir la vasoconstricción preferente de vasos sanguíneos más pequeños con respecto a vasos sanguíneos más grandes comprende administrar a un paciente que tiene una dolencia ocular el agonista selectivo  $\alpha$ -2 que tiene una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2b y/o  $\alpha$ -2c en comparación con los receptores  $\alpha$ -1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicho agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 está presente a una concentración por debajo de 0,05% en peso por volumen.

40     Reducción de la permeabilidad capilar

45     Un método para reducir la permeabilidad capilar comprende administrar localmente a un paciente que lo necesita el agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 que tiene una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en ausencia de una cantidad sustancial de otro agente terapéutico, donde dicho agonista selectivo del receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico está presente a una concentración por debajo de 0,05% en peso por volumen.

50     El agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 está presente a una concentración entre 0,01% y 0,05% en peso por volumen.

50     Además, la reducción de la permeabilidad capilar permite disminuir la isquemia, inflamación, la rinitis medicamentosa, y el repunte de la hiperemia.

55     La invención se refiere también a composiciones para reducir la permeabilidad capilar. En una realización, la invención se refiere generalmente a una composición para reducir la permeabilidad capilar que comprende el agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 que tiene una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicho agonista selectivo del receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico está presente a una concentración por debajo de 0,05% en peso por volumen.

60     En una realización, la composición para reducir la permeabilidad capilar consiste esencialmente en brimonidina, donde el pH de dicha composición está entre 5,0 y 6,5, donde dicha concentración de brimonidina está entre un 0,001% a un 0,025% en peso por volumen, y donde dicha composición se formula como una composición en aerosol.

65

Un método comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición que comprende brimonidina donde dicha concentración de brimonidina está entre 0,001% y 0,025% en peso por volumen. La reducción de la permeabilidad capilar se puede aprovechar para disminuir la hinchazón y la inflamación mucosal, tal como se produce en la luz mucosal bronquial del tracto respiratorio a partir de una variedad de dolencias, que incluyen la gripe, los patógenos bacterianos, el asma, el asma alérgica, y otras causas de edema mucosal del tracto respiratorio.

La reducción de la permeabilidad capilar se puede aprovechar también para disminuir la diseminación de los patógenos víricos y bacterianos, reduciendo potencialmente de esta manera la duración y la morbilidad de diversas infecciones, incluyendo pero sin limitarse a, infecciones producidas por el virus de la gripe.

Además, la reducción de la permeabilidad capilar permite reducir, aliviar o disminuir la isquemia, inflamación, la rinitis medicamentosa, y el repunte de la hiperemia.

Asimismo, la reducción de la permeabilidad capilar permite reducir y/o aliviar las dolencias alérgicas o inflamatorias del tracto respiratorio asociadas con una dolencia pulmonar, reducir por ejemplo el edema mucosal y la congestión de los bronquiolos.

En otra realización, las composiciones de la presente invención se pueden administrar por la ingestión oral en aproximadamente los mismos intervalos de concentración que son adecuados para la aplicación tópica.

#### Reversión del repunte de la hiperemia.

Un método para revertir el repunte de la hiperemia comprende administrar a un paciente que ha experimentado actual o previamente la administración de un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha$ -1 el agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 que tiene una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 está presente a una concentración por debajo de 0,05% en peso por volumen.

Por el término "ha experimentado anteriormente" se entiende que la administración (por ejemplo, el tratamiento con) agonistas de  $\alpha$ -1 ha sido suficientemente reciente para producir el repunte de la hiperemia en dicho paciente.

El método de revertir el repunte de la hiperemia puede disminuir además la isquemia, inflamación, y el repunte de la hiperemia asociado con el uso del agonista  $\alpha$ -1.

En otra realización preferida, la divulgación se refiere de manera general a una composición para revertir el repunte de la hiperemia que comprende brimonidina.

En una realización preferida, la composición comprende además un tampón, y donde el pH de dicha composición está entre 5,5 y 6,5,

En otra realización preferida, la composición para revertir el repunte de la hiperemia consiste esencialmente en brimonidina, donde el pH de dicha composición está entre 5,5 y 6,5, y donde dicha composición se formula como un colirio.

En otra realización más preferida, la invención se refiere de manera general a una composición para revertir la hiperemia que consiste esencialmente en brimonidina y un segundo agonista del receptor adrenérgico, donde el pH de dicha composición está entre 5,5 y 6,5, y donde dicha composición se formula como un colirio.

#### Reducción de la activación de los receptores $\alpha$ -1

Un método para reducir la activación de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 comprende administrar a un paciente que tiene una dolencia ocular el agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 que tiene una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicho agonista selectivo del receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico está presente a una concentración por debajo de 0,05% en peso por volumen.

El método se puede usar para tratar diversas dolencias oculares. La vasoconstricción preferente de los vasos sanguíneos más pequeños permite disminuir la isquemia, inflamación, la rinitis medicamentosa, y el repunte de la hiperemia.

El método puede comprender administrar a un paciente que tiene una dolencia ocular una composición que comprende brimonidina.

La invención abarca también las composiciones formuladas para reducir la activación de los receptores  $\alpha$ -1.

En una realización, la composición consiste esencialmente en brimonidina, donde el pH de dicha composición está entre 5,5 y 6,5, donde dicha composición se formula como un colirio.

5 Un método para reducir la activación de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 comprende administrar por vía tópica a un paciente que tiene una dolencia ocular una composición que consiste esencialmente en brimonidina en el tejido ocular, donde el pH de dicha composición está entre 5,5 y 6,5, donde dicha composición se formula como un colirio.

10 Las composiciones de la presente invención se pueden administrar a un paciente en aproximadamente las 24 horas posteriores a la realización de una cirugía Lasik.

15 Un método para reducir la activación de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 comprende administrar a un paciente que tiene una dolencia ocular el agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 que tiene una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicho agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 está presente a una concentración por debajo de 0,05% en peso por volumen, por lo cual, la activación reducida del receptor adrenérgico  $\alpha$ -1 está por debajo de la DE50 para la vasoconstricción inducida por  $\alpha$ -1 en las arterias y/o arteriolas más grandes.

#### Agonistas selectivos del receptor adrenérgico $\alpha$ -2

20 Los agonistas selectivos  $\alpha$ -2 que se usan para los fines de la presente invención tienen una selectividad extremadamente elevada para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2, definidos por la afinidad de unión ( $K_i$ ) para los receptores  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1 de más de 100:1, más preferentemente 500:1, incluso más preferentemente 700:1, incluso más preferentemente 1000:1 o más, y lo más preferente, 1500:1 o más.

25 También está comprendido en el conocimiento de un experto en la materia diseñar un ensayo para determinar la selectividad funcional  $\alpha$ -2/ $\alpha$ -1. Como ejemplos no limitantes, se puede determinar la potencia, la actividad o la CE50 de un receptor  $\alpha$ -2A evaluando la inhibición de la actividad de la adenilato ciclasa. Adicionalmente, se puede evaluar la inhibición de la actividad de la adenilato ciclasa, sin limitación, en células PC12 que expresan de forma estable un receptor  $\alpha$ -2A tal como un receptor  $\alpha$ -2A humano. Como ejemplos no limitantes adicionales, se puede determinar la potencia, la actividad o la CE50 en un receptor  $\alpha$ -1A evaluando el calcio intracelular. Se puede evaluar el calcio intracelular, sin limitación, en células HEK293 que expresan de forma estable un receptor  $\alpha$ -1A, tal como un receptor  $\alpha$ -1A de bovino.

35 Según el mejor conocimiento de los inventores, y no deseando quedar vinculado quedar unido por teoría o mecanismo específico alguno, el inventor cree que el agonista del receptor adrenérgico particularmente preferido para los fines de la presente invención es muy selectivo para los receptores  $\alpha$ -2B y/o  $\alpha$ -2C, en oposición a los receptores  $\alpha$ -2A.

40 En una realización, el agonista del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 selectivo es un compuesto que tiene una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1. Cuando  $\alpha$ -2/ $\alpha$ -1 es menos de 500 veces pero más de 100 veces, una concentración del agonista  $\alpha$ -2 selectivo es de 0,01% a 0,05%; y es preferentemente de 0,02% a 0,04%.

45 En una realización preferida, el agonista del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 selectivo es un compuesto que tiene una afinidad de unión de 500 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1. Cuando  $\alpha$ -2/ $\alpha$ -1 es menos de 800 veces pero más de 500 veces, una concentración del agonista  $\alpha$ -2 selectivo es preferentemente de 0,01 % a 0,02%;

50 En una realización más preferida, el agonista del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 selectivo es un compuesto que tiene una afinidad de unión de 700 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1.

55 En una realización más preferida, el agonista del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 selectivo es un compuesto que tiene una afinidad de unión de 1000 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1.

En una realización más preferida, el agonista del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 selectivo es un compuesto que tiene una afinidad de unión de aproximadamente 1500 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1.

60 El agonista selectivo del receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico está presente a una concentración entre 0,01% y 0,05%, preferentemente, de 0,01% a 0,025%; y más preferentemente, de 0,01% a 0,02% en peso por volumen.

Se prefiere que la concentración del agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 esté por debajo de su meseta de vasoconstricción frente a la concentración. Usualmente, la concentración es de 10% a 90% superior al umbral

mínimo de la vasoconstricción medible para un agonista  $\alpha$ -2 concreto, o por debajo de la meseta de concentración máxima, y está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 25% a aproximadamente 75% de cualquiera de estos puntos de referencia. El término "meseta de concentración máxima" significa la concentración por encima de la cual no existe o existe un efecto mínimo de vasoconstricción adicional. Otras consideraciones en la selección de un agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 son la permeabilidad hematoencefálica y cualquier otro posible efecto secundario y otras reacciones sistémicas.

El receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 selectivo es brimonidina.

10 En una realización más preferida, el receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 selectivo es brimonidina en forma de sal de tartrato.

#### Métodos de tratamiento y composiciones de los anteriores

15 Los descubrimientos sorprendentes e inesperados de la presente invención tienen potencialmente aplicación en el tratamiento de una variedad de dolencias oculares.

20 Las dolencias oculares incluyen el enrojecimiento de los ojos, incluyendo el enrojecimiento crónico del ojo; el tratamiento o la prevención de la hiperemia de la conjuntiva no infecciosa y el repunte de la hiperemia; la reducción profiláctica intraoperatoria y postoperatoria de la hemorragia y la hiperemia durante o después de la cirugía Lasik; y la hemorragia preoperatoria y profilaxis de la hiperemia antes de la cirugía Lasik,

25 El término "dolencia ocular" abarca también dolencias estéticas, por ejemplo, enrojecimiento excesivo de un ojo. Para el intervalo de concentraciones empleado para eliminar la hiperemia, la disfunción de la bomba de células endoteliales, y el nivel elevado de reacciones alérgicas de tipo glaucoma de las concentraciones de brimonidina, no se notaron efectos sobre la tensión intraocular. Esto es importante debido a que, en uso cosmético, aunque se desea la retención de la tensión intraocular, la disminución de la presión intraocular no es un parámetro necesario o deseable a reducir en una población normotensa.

30 Cuando se usan los métodos y composiciones de la presente invención junto con la cirugía Lasik, el agonista  $\alpha$ -2 preferido es brimonidina a una concentración de entre aproximadamente 0,015% a aproximadamente 0,05%, y más preferentemente, de aproximadamente 0,020% a aproximadamente 0,025%. En una realización preferida, la concentración del agonista  $\alpha$ -2 selectivo ha de ser tal que la presión intraocular no se reduzca sustancialmente y la bomba de células endoteliales no se inhiba sustancialmente.

35 Es un descubrimiento adicional de la presente invención que la curva de dosis respuesta para la reducción de la tensión intraocular para la brimonidina sea significativamente diferente que para sus efectos vasoconstrictores, así como la inhibición de la bomba de células endoteliales. A pesar de que la brimonidina tiene el mismo perfil hiperémico y una elevada incidencia de repunte de la hiperemia en el uso clínico tal como apraclonidina, cuando este tipo de compuestos más selectivos se optimiza a su intervalo de dosis respuesta vasoconstrictora, este muestra tener un efecto vasoconstrictor superior con menos repunte (véase, la Fig. 3).

45 En una realización preferida, la invención se refiere de manera general a un método de blanqueado de la esclerótica sin repunte significativo de la hiperemia, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición tópica que comprende el agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 que tiene una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicho agonista selectivo del receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico está presente a una concentración por debajo de 0,05% en peso por volumen.

50 Este método permite conseguir un blanqueado de la esclerótica más eficaz (es decir, sombras más blancas en el color de la esclerótica) que las composiciones y métodos posibles de la técnica anterior, como resultado de una vasoconstricción más eficaz que crea una constricción suficiente del lecho capilar en la esclerótica que induce un blanqueado global no observado con la técnica anterior, lo que permite un aspecto cosmético mejorado.

55 Para los métodos del blanqueado de la esclerótica, se usa el agonista  $\alpha$ -2 preferido brimonidina a una concentración de entre aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,05%, y más preferentemente, de 0,015% a 0,02%.

Las composiciones de la presente invención también se pueden utilizar para tratar la hiperemia no infecciosa de la conjuntiva (producida, por ejemplo, por ausencia de sueño, consumo de alcohol, u otras causas no infecciosas).

60 Un método para reducir el enrojecimiento de un ojo comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición tópica que comprende el agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 que tiene una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicho agonista selectivo del receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico está presente a una concentración por debajo de 0,05% en peso por volumen.

65

La etapa de administración de la composición tópica puede llevarse a cabo mediante el uso de una lente de contacto hidrófila, donde la lente hidrófila comprende un depósito para retener las composiciones tópicas de la presente invención.

5 Un método para aclarar la coloración del tejido comprende administrar localmente a un paciente que lo necesita una composición tópica que comprende el agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 que tiene una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicho agonista selectivo del receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico está presente a una concentración por debajo de 0,05% en peso por volumen.

10 Los métodos permiten la administración de los agonistas selectivos  $\alpha$ -2 durante aproximadamente al menos una semana; durante aproximadamente dos semanas; durante aproximadamente tres semanas; durante aproximadamente un mes; durante aproximadamente dos meses; durante aproximadamente entre dos meses y un año; durante aproximadamente un año; y durante aproximadamente más de un año. Debe entenderse que está al alcance de un experto en la materia determinar el periodo de tiempo más adecuado para la administración.

15 La baja toxicidad y la baja incidencia de hiperemia con las composiciones de la presente invención permiten su uso relativamente frecuente y a largo plazo. Por ejemplo, el estudio clínico de brimonidina al 0,5% tres veces al día durante un mes y brimonidina al 0,2% dos veces al día durante un año iguala el uso clínico para la vasoconstricción de sesenta veces al día y dieciséis veces al día respectivamente para la brimonidina al 0,025%. Una concentración típica de una realización preferida de la presente invención, En la mayoría de los casos, si se desea, se puede repetir el tratamiento tan a menudo como cada dos horas, o comúnmente una vez cada tres a cuatro horas.

20 En general, se pueden aplicar bajas concentraciones de agentes vasoconstrictores durante periodos de tiempo prolongados (por ejemplo, durante varias horas) para índices terapéuticos mucho mayores para alcanzar las regiones vasculares superficiales afectadas. La etiología de las dolencias que pueden beneficiarse de vasoconstrictores es debida en última instancia a anomalías vasculares, cambios inflamatorios, u otras respuestas vasculares a la modulación química debidas a cambios emocionales (rubor). Además, la absorción sistémica se reduce normalmente de forma considerable en comparación con las membranas mucosas. La rosácea facial, y en particular, la rosácea por acné tiene distribución a lo largo de cualquier lado del puente nasal, bajo los párpados, e incluye frecuentemente los párpados inferiores.

25 De esta manera, para muchas aplicaciones faciales de emolientes o cremas, las composiciones de la presente invención ofrecen seguridad y eficacia mejoradas en comparación con las concentraciones más elevadas de la técnica anterior.

30 Sin embargo, el tiempo de aplicación de las composiciones de la presente invención puede no tardar más de cinco minutos. El tiempo de aplicación de las composiciones de la presente invención puede no ser menor de un minuto.

40 Basándose en el uso de dichas moléculas a dosis mucho mayores para el tratamiento crónico del glaucoma, se puede usar también el tratamiento para la vasoconstricción para tratar dolencias crónicas. Por ejemplo, se pueden repetir los tratamientos durante un periodo de algunos meses a un año, y más probablemente varios años, como es actualmente común para el tratamiento del glaucoma con este tipo de moléculas.

45 Debido a su elevado perfil de seguridad con respecto a la toxicidad sistémica adversa, las composiciones de la presente invención pueden usarse cada dos horas, o más comúnmente, cada tres a cuatro horas con baja incidencia de hiperemia. Las concentraciones deben optimizarse para su curva de dosis respuesta vasoconstrictora, que puede diferir de otros efectos clínicos deseados.

#### 50 Tratamientos combinados

Además de usar dosis bajas de agonistas  $\alpha$ -2 muy selectivos por sí mismos, la divulgación proporciona también métodos para usar este agonista  $\alpha$ -2 muy selectivo en varias aplicaciones combinatorias, por ejemplo, en combinaciones con antagonistas de  $\alpha$ -1, en combinaciones con antihistaminas y en combinaciones con agentes anestésicos.

##### A. Combinaciones con antagonistas de $\alpha$ -1

60 Los antagonistas de  $\alpha$ -1 han mostrado tener la propiedad de reducir la dilatación de la pupila escotópica y mesópica. Los agonistas  $\alpha$ -1 de la técnica anterior, tales como nafazolina, tetrahidrozolina, y oximetazolina, tienen una propiedad indeseable de producir dilatación papilar con una posterior reducción en la calidad de la visión en un porcentaje significativo de individuos. Los agonistas  $\alpha$ -2 muy selectivos de la presente invención a las concentraciones reivindicadas no producen dilataciones papilares.

65 Las composiciones y métodos pueden combinar agonistas  $\alpha$ -2 muy selectivos, tal como se define mediante la

5 presente invención, con antagonistas de  $\alpha$ -1 y o antagonistas selectivos de  $\alpha$ -1 que minimizan la hiperemia y optimizan la concentración que se puede usar para la reducción máxima del agrandamiento de la pupila debido a luz de baja intensidad inducido por simpaticomiméticos. Esto tiene una consecuencia importante en la mejora de la visión nocturna en personas con pupilas grandes y aumento de anomalías de orden superior, o anomalías de orden superior derivadas de otras causas (tales como la cirugía refractiva).

10 Fentolamina es un agente farmacéutico preferido para dicho uso. Cuando se combina con la presente invención, su uso se optimiza adicionalmente. Preferentemente, cuando se administran en combinación, los agonistas  $\alpha$ -2 muy selectivos de la presente invención se emplean en relaciones que varían desde 0,02% a 0,05%. De manera más preferida, el antagonista de  $\alpha$ -1 es mirsalato de fentolamina, y su concentración es de 0,01% a 0,1%.

#### A. Combinaciones con antihistaminas

15 En otra realización, la invención se refiere generalmente a una composición formulada para tratar y/o prevenir una respuesta alérgica con un repunte reducido de la hiperemia, que comprende el agonista selectivo del receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico que tiene una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un antagonista de la histamina, donde dicho agonista selectivo del receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico está presente a una concentración por debajo de 0,025% en peso por volumen.

20 Un método para tratar y/o prevenir una respuesta alérgica con un repunte reducido de la hiperemia comprende administrar a un paciente que lo necesita la composición que comprende un agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 que tienen una afinidad de unión de 100 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un antagonista de la histamina, donde dicho agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 está presente a una concentración por debajo de 0,025% en peso por volumen.

30 En una realización preferida, el agonista  $\alpha$ -2 es brimonidina y el antagonista de histamina preferido se selecciona entre el grupo que consiste en loratadina, desloratadina, cetirizina fexofenadina acrivastina ebastina norastemizol, levocetirizina, y mizolastina.

En una realización preferida, la composición para tratar y/o prevenir una respuesta alérgica con un repunte reducido de la hiperemia es una composición para aerosol.

35 En una realización preferida, la invención se refiere generalmente a una composición que consiste esencialmente en brimonidina y maleato de feniramina, donde el pH de dicha composición está entre 5,5 y 6,5, y donde dicha composición se formula como una composición en aerosol.

40 En una realización preferida, la invención se refiere generalmente a una composición que consiste esencialmente en brimonidina y una antihistamina no sedante, donde el pH de dicha composición está entre 5,5 y 6,5, y donde dicha composición se formula como una composición en aerosol.

#### B. Combinaciones con anestésicos

45 Es otro descubrimiento que el uso de agonistas alfa 2 selectivos, que tienen preferentemente una afinidad de unión de 500 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1, proporciona suficiente actividad del receptor  $\alpha$ -1 y del receptor  $\alpha$ -2 para optimizar la eficacia de la vasoconstricción derivada de ambos receptores y para reducir el riesgo anestésico y el riesgo de acontecimientos cardiovasculares activados por la estimulación del receptor  $\alpha$ -1 y/o del receptor  $\alpha$ -2.

50 Para maximizar la retención anestésica en el espacio tisular local y minimizar la toxicidad sistémica anestésica y vasoconstrictora, un agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 que se usa en combinación con un agente anestésico tópico puede tener alguna actividad  $\alpha$ -1 agonista, pero el grado de estimulación del receptor  $\alpha$ -1 debe ser suficientemente bajo para minimizar los riesgos cardiovasculares conocidos asociados con los agonistas alfa 1 a elevadas concentraciones y para minimizar la vasoconstricción de arterias y arteriolas saturadas con elevadas concentraciones de oxígeno más grandes y más próximas en comparación con los vasos más distales de las arterias grande a las arterias más pequeñas, arteriolas, lechos capilares, vénulas y venas grandes para el ciclo de transporte de oxígeno hacia y desde el tejido.

60 Es creencia del inventor que una combinación de un anestésico para la inyección al tejido y el agonista selectivo del receptor  $\alpha$ -2 da como resultado una vasoconstricción preferente de microvasos y vénulas frente a arterias y arteriolas más grandes. Esta combinación proporcionaría una isquemia reducida con una constricción microvascular y/o venular máxima que da como resultado una retención igual o mayor de anestésico circunscrito a la región inyectada, isquemia reducida, absorción sistémica posiblemente reducida (preferentemente, microvasos y vénulas),  
65 menos riesgo de toxicidad sistémica, y una recuperación más rápida una vez que se gasta el anestésico debido a la

isquemia reducida, reduciéndose todo el riesgo sistémico.

Es creencia del inventor que una vasoconstricción significativa inducida por el agonista del receptor  $\beta$  y del receptor  $\alpha$ -1 resultante del uso de epinefrina aumenta la isquemia, prolonga la recuperación con respecto a la adaptación de la presente invención para este fin, y aumenta los riesgos sistémicos relacionados con  $\alpha$ -1 bien documentados. Dado que se realizan centenares de millones de bloqueos anestésicos al año, los casos de inyección arterial añaden además morbilidad derivada de la absorción sistémica, en particular, en aplicaciones dentales, en las que una baja incidencia de complicaciones representa una morbilidad cuantificada significativa.

Para los fines de la presente invención, es por tanto deseable obtener arteriolas terminales preferentes y/o microvasos eficaces (capilares) y constricción venular sobre una vasoconstricción arterial o arteriolar no terminal más grande para minimizar la difusión de los anestésicos inyectados en el tejido, reducir la absorción sistémica, y maximizar la mejora potencial del efecto anestésico con menor morbilidad.

De esta manera, en otra realización, la invención se refiere a optimizar la activación del agonista del receptor  $\alpha$ -2 minimizando a la vez la activación del receptor  $\alpha$ -1.

Tanto los métodos como las composiciones de la presente invención requieren un agonista  $\alpha$ -2 muy selectivo, con afinidades de unión mucho mayores para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1 (al menos 100 veces o más para  $\alpha$ -2 sobre  $\alpha$ -1; preferentemente, 500 veces o más; e incluso aún más preferentemente, 700 veces o más), y la selección dosis respuesta correcta de bajas concentraciones para evitar estimular suficientes receptores  $\alpha$ -1 y/o dosificar de forma excesiva  $\alpha$ -2 lo que podría aumentar los efectos indeseables.

La Tabla 1 siguiente ilustra las composiciones:

<u>Tabla 1</u>				
Concentración de lidocaína	Brimonidina / dexmedetomidina		Lidocaína HCl (anhidra) mg/ml	Cloruro sódico, mg/ml
0,5%	1: 300.000 a 2.500.000	1:	5	8
1%	1 : 300.000 to	1:	10	7
	2,5.000.000;			
1,5%	1 : 300.000 to	1:	15	6,5
	2,5.000.000;			
2%	1: 300.000 to	1:	20	6
	2,5.000.000;			
1%	1 :400.000 a 5.000.000	1:	10	7
2%	1 : 400.000 a 5.000.000	1:	20	6

Las realizaciones preferidas de la presente invención incluyen brimonidina y opcionalmente dexmedetomidina en los intervalos de concentración indicados anteriormente. El uso de dosis menores, en comparación con epinefrina, reduce adicionalmente el riesgo sistémico, la isquemia inducida por el agonista alfa 1 y el riesgo sistémico, y optimiza la constricción microvascular preferente comparada con la de vasos más grandes.

En realizaciones preferidas, las formulaciones de la presente invención pueden incluir también 0,5 mg/ml de metabisulfito de sodio y 0,2 mg/ml de ácido cítrico anhidro añadidos como estabilizantes. Las composiciones pueden contener también hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajustar el pH; el pH está normalmente en un intervalo de de 4,5 a 5,5, y lo más preferente 5,0.

En una realización más preferida, el agonista del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 selectivo es un compuesto que tiene una afinidad de unión de 700 veces o más para los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1.

Preferentemente, el volumen total de la composición anestésica es de 1 ml a 25 ml; más preferentemente, de 1 ml a 20 ml; e incluso aún más preferentemente, de 2 ml a 18 ml. El volumen es dependiente del peso del paciente.

El receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 selectivo para su uso en el método de mejora de la eficacia de una inyección anestésica periférica es brimonidina.

En una realización más preferida, las composiciones anestésicas de la invención son para su uso en anestesia de bloqueo regional.

50

En una realización preferida, la relación entre el agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 y el agente anestésico es de 1:300.000 a 1: 2.500.000.

5 En otra realización preferida, el agente anestésico se selecciona entre el grupo que consiste en xilocaína, lidocaína, y mezclas de los mismos.

Un método para mejorar la eficacia de una inyección anestésica periférica total comprende administrar localmente a un paciente que lo necesita la composición anestésica de acuerdo con la presente invención.

10 Preferentemente, los métodos para aumentar la eficacia de un rechazo anestésico periférico local produce también una vasoconstricción preferente de vasos sanguíneos más pequeños (tales como capilares y vénulas) con respecto a vasos sanguíneos más grandes (tales como arterias y arteriolas).

15 Asimismo, preferentemente, los métodos para aumentar la eficacia de un rechazo anestésico periférico local reducen simultáneamente la isquemia y potencian la retención y/o la acción del agente anestésico local.

#### Composiciones anestésicas (Formulaciones)

20 Las composiciones anestésicas de la presente invención pueden prepararse por técnicos expertos sin experimentación excesiva. En general, se prepara una disolución sencilla, donde un anestésico se combina con un agonista selectivo  $\alpha$ -2.

25 Las composiciones anestésicas pueden incluir también componentes no terapéuticos adicionales, que incluyen, pero no se limitan a, conservantes, vehículos de administración, ajustadores de la tonicidad, tampones, ajustadores del pH, antioxidantes, y agua.

30 Los conservantes incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, o nitrato fenilmercúrico. Los vehículos útiles en la composición oftálmica tópica incluyen, pero no se limitan a, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropil metil celulosa. poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

35 Se puede incluir también un ajustador de la tonicidad, si se desea, en una composición anestésica de la invención. Tal como puede ser un ajustador de la tonicidad, sin limitación, una sal tal como cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol o glicerina, u otro ajustador de la tonicidad farmacéutica u oftálmicamente aceptable.

40 Se pueden usar diversos tampones y medios para ajustar el pH para preparar una composición anestésica en la invención. dichos tampones incluyen, pero no se limitan a, tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato y tampones borato. Se entiende que se pueden usar ácidos o bases para ajustar el pH de la composición según se necesite. Los antioxidantes aceptables útiles en la preparación de una composición tópica incluyen, pero no se limitan a, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

45 La Fig. 7 muestra una representación gráfica de una vasoconstricción preferente y una isquemia a diversas concentraciones del agonista  $\alpha$ -2 muy selectivo (por ejemplo, brimonidina). En general, a bajas concentraciones de agonistas  $\alpha$ -2 muy selectivos, existe 1) una vasoconstricción preferente de microvasos y/o vénulas comparado con las arterias y arteriolas más grandes, y 2) una baja actividad agonista del receptor  $\alpha$ -1. Esto da como resultado un elevado grado de vasoconstricción del tejido por unidad de área con una isquemia mínima. La vasoconstricción del tejido reduce la absorción, y posiblemente, el metabolismo del anestésico, y aumenta la retención en el área de tejido que se está infiltrando.

50 A medida que aumenta la concentración del agonista  $\alpha$ -2, el combinado total de receptores  $\alpha$ -1 estimulados aumenta también. La estimulación excesiva del receptor  $\alpha$ -2 y del receptor  $\alpha$ -1 (es decir, la estimulación por encima de las necesidades de la DE 100 para microvasos y/o vénulas) no tiene efectos beneficiosos conocidos y produce un aumento de la isquemia con un cambio inflamatorio posterior.

#### 55 Composiciones (Formulaciones)

Las composiciones de la presente invención se formulan para un ser humano,

60 En una realización, las composiciones de la presente invención son composiciones tópicas. En una realización, la composición tópica se formula para tratar y/o prevenir una dolencia ocular.

65 Las composiciones tópicas incluyen, pero no se limitan a, colirios, pomadas oculares, geles y cremas. Pueden incluir también componentes no terapéuticos adicionales, que incluyen, pero no se limitan a, conservantes, vehículos de administración, ajustadores de la tonicidad, tampones, ajustadores del pH, antioxidantes, y agua.

- Los conservantes incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, o nitrato fenilmercúrico. Los vehículos útiles en la composición oftálmica tópica incluyen, pero no se limitan a, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropil metil celulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada. Algunos de los conservantes preferidos incluyen Blink® (Abbott Medical Optics
- 5 ®; principio activo: polietilenglicol 400 0.25%) y perborato. Es también posible usar una solución salina fisiológica como vehículo principal.
- Se puede incluir también un ajustador de la tonicidad, si se desea, en una composición tópica de la invención. Tal como puede ser un ajustador de la tonicidad, sin limitación, una sal tal como cloruro de sodio, cloruro de potasio,
- 10 manitol o glicerina, u otro ajustador de la tonicidad farmacéutica u oftálmicamente aceptable.
- Se pueden usar diversos tampones y medios para ajustar el pH para preparar una composición tópica de la invención. Dichos tampones incluyen, pero no se limitan a, tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato y tampones borato. Se entiende que se pueden usar ácidos o bases para ajustar el pH de la composición según se
- 15 necesite. Los antioxidantes tópicamente aceptables útiles en la preparación de una composición tópica incluyen, además no se limitan a: metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.
- Para preparar las composiciones tópicas de la presente invención, se pueden diluir simplemente, utilizando los métodos conocidos en la materia, disoluciones más concentradas de agonistas  $\alpha$ -2 selectivos. El método preciso de llevar a cabo las diluciones no es algo fundamental. Se puede usar cualquier diluyente comúnmente utilizado,
- 20 incluyendo los conservantes descritos anteriormente en la solicitud, adecuado para las disoluciones tópicas.
- En una realización, las composiciones tópicas de la presente invención son composiciones oftálmicas. Una composición oftálmica contiene un portador oftálmicamente aceptable, que puede ser cualquier portador que no tenga efecto perjudicial sustancial a largo plazo o permanente sobre el ojo al cual se administra. Los ejemplos de portadores oftálmicamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, agua, incluyendo agua destilada o desionizada; solución salina; y otros medios acuosos.
- 25
- 30 En otra realización preferida, dicha composición es una composición en aerosol.
- Está comprendido en los conocimientos de un experto en la materia preparar composiciones en aerosol de la presente invención.
- 35 Las composiciones en aerosol descritas en el presente documento se administran generalmente mediante un inhalador, nebulizador de chorro, o nebulizador ultrasónico que sea capaz de producir partículas de aerosol con un tamaño de entre 1 y 10  $\mu$ m.
- Se puede formular el agonista  $\alpha$ -2 selectivo en una disolución de 5 ml de un cuarto de disolución salina normal que
- 40 tiene un pH de entre 5,5 y 6,5, preferentemente entre 5,5 y 6,0.
- La composición en aerosol puede comprender brimonidina al 0,02% en 5 ml de disolución, que comprende además cloruro de sodio al 0,225%, y donde dicha composición tiene un pH entre 5,5 y 6,5, preferentemente entre 5,5 y 6,0.
- 45 En una realización preferida, un pH de las composiciones de la presente invención es menor de 7,0, preferentemente, entre 5,5 y 6,5, más preferentemente entre 5,5 y 6,0.
- En otra realización preferida, las composiciones de la presente invención incluyen además potasio (es decir, K<sup>+</sup>). El término "potasio" incluye, pero no se limita a, sal de potasio. Preferentemente, el potasio es cloruro de potasio.
- 50 En otra realización preferida, las composiciones de la presente invención incluyen además calcio (es decir, Ca<sup>2+</sup>). El término "calcio" incluye, pero no se limita a, sal de calcio. Preferentemente, el calcio es cloruro cálcico.
- Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender inhibidores del óxido nitroso. Los inhibidores del óxido nitroso se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en L-NAME, L-NIL, L-NIO, y L-canavina, o combinaciones de los mismos. Preferentemente, la concentración de los inhibidores de óxido nitroso
- 55 está entre 0,005% y 0,5% en peso por volumen,
- Las composiciones descritas en el presente documento pueden estar incluidas en un vehículo farmacéuticamente adecuado que es adecuado para la ingestión oral. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados
- 60 incluyen cargas o diluyentes sólidos y disoluciones acuosas estériles o disoluciones orgánicas. El compuesto activo estará presente en dichas composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la dosificación deseada en el intervalo que se ha descrito anteriormente.
- 65 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden usar en forma de un sólido, una disolución, una emulsión, una dispersión, una micela, un liposoma, y similares, donde la composición resultante

contiene uno o más de los compuestos activos contemplados para el uso en el presente documento, como principios activos de los mismos, en premezcla con un portador orgánico o inorgánico o excipiente adecuado para aplicaciones nasales, entéricas o parenterales. Los principios activos se puede componer, por ejemplo, con los portadores usuales no tóxicos, farmacéutica y fisiológicamente aceptables para comprimidos, aglomerados, cápsulas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones, cápsulas duras o blandas, comprimidos o jarabes o elixires y cualquier otra forma adecuada para el uso. Los portadores que se pueden usar incluyen glucosa, lactosa, goma acacia, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos, y otros portadores adecuados para el uso en preparaciones de fabricación, en forma sólida, semisólida o en forma líquida. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes.

Las composiciones descritas en el presente documento se pueden administrar localmente mediante un implante intraocular o periocular, que puede ser, sin limitación, biodegradable o basado en depósito. Tal como se usa en el presente documento, el término "implante" se refiere a cualquier material que no migra significativamente desde el sitio de inserción tras el implante. Un implante puede ser biodegradable, no biodegradable, o compuesto de materiales biodegradables y no biodegradables; un implante no biodegradable puede incluir, si se desea, un depósito recargable. Los implantes útiles para prevenir o aliviar una dolencia ocular incluyen, por ejemplo, parches, partículas, láminas, placas, microcápsulas y similares, y pueden ser de cualquier forma y tamaño compatible con el sitio de inserción seleccionado, que puede ser, sin limitación, la cámara posterior, la cámara anterior, el supracoroide o la subconjuntiva del ojo. Se entiende que un implante útil libera generalmente la composición oftálmica implantada a una dosis terapéuticamente eficaz en el ojo del sujeto durante un periodo extendido de tiempo. Son bien conocidas en la materia una variedad de implantes oculares y de formulaciones de liberación extendida adecuados para la liberación ocular, como se describen, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos N<sup>os</sup> 5.869.079 y 5.443.505.

Se describe también en el presente documento un dispensador de dosis medida que comprende las composiciones acuosas de la invención.

La presente invención se demuestra más completamente por referencia a los dibujos que la acompañan.

La Fig. 1 representa gráficamente la eficacia clínica neta vasoconstrictiva para los agonistas  $\alpha$  de la técnica anterior. La eficacia clínica neta vasoconstrictiva se calcula sustrayendo cada curva de dosis respuesta hiperémica de repunte del compuesto de la curva de dosis respuesta vasoconstrictora. Se revelaron la eficacia general y las concentraciones óptimas aproximadas con al menos un repunte mediante las líneas punteadas que intersectan X-Y. Existe un ligero pico para cada molécula en el que su relación beneficio a riesgo se optimiza. La marca de la concentración de referencia a 0,08% está a la derecha de los datos de dosis respuesta.

La Fig. 2 resalta los descubrimientos clave de la presente invención. Representa una gráfica de los efectos de la vasoconstricción sobre diversas concentraciones de brimonidina, el agonista  $\alpha$ -2 selectivo de la presente invención. Cuando se estudia el efecto vasoconstrictor a concentraciones reducidas se muestra que ha estado por encima de su máximo beneficio de dosis respuesta, mientras que se muestra que la reducción de la presión intraocular y la inhibición de la bomba de células endoteliales corneales han estado exactamente en su máximo a aproximadamente 0,09%. Como resultado, existe una disminución exponencial en la reducción de la presión intraocular y en la inhibición de la bomba de células endoteliales exactamente por debajo de 0,08%, mientras que el efecto vasoconstrictor sigue estando en última instancia sin cambiar a estas concentraciones bajas hasta que se alcanzan concentraciones mucho más bajas.

Esto demuestra también que las concentraciones de brimonidina de 0,10% y superiores inducen una población suficientemente grande de agonistas  $\alpha$ -1 para conseguir un repunte virtualmente idéntico al de la tetrahidrozalina, nafazolina y oximetazolina; y puede contribuir también un número excesivo de receptores  $\alpha$ -2. La Fig. 2 demuestra que los agonistas  $\alpha$ -2 muy selectivos definidos por sus afinidades de unión ( $K_i$ ) para los receptores  $\alpha$ -2 en comparación con los receptores  $\alpha$ -1 de más de 100:1, más preferentemente 500:1, incluso más preferentemente 700:1, incluso más preferentemente 1000:1 o más, y lo más preferente, 1500:1 o más, da como resultado un intervalo de concentración optimizado para la vasoconstricción óptima sin repunte de la hiperemia.

La Fig. 3 indica una representación gráfica de la eficacia clínica de las composiciones de la presente invención frente a las composiciones de la técnica anterior. El efecto neto de este beneficio vasoconstrictor aumentado de la activación predominante del receptor  $\alpha$ -2 y de la reducción del repunte, está resaltado por la brimonidina en la FIG. 3 con respecto a los vasoconstrictores agonistas  $\alpha$  en el uso clínico actual. La potencia y la morbilidad reducida permiten beneficios adicionales de la subclase de agonistas  $\alpha$ -2 muy selectivos tal como se define mediante la presente invención.

La Fig. 4 contiene representaciones gráficas de los resultados del Ejemplo 1 y se explicarán más completamente en la sección de la aplicación que trata del Ejemplo 1.

Las Figuras 5A-C demuestran el descubrimiento inesperado de que las novedosas composiciones  $\alpha$ -2 muy selectivas de la presente invención pueden revertir el repunte de la hiperemia preinducido de los agonistas alfa generales.

5 La Fig. 5A es una valor inicial de la apariencia visual de los dos ojos de un paciente con una dolencia ocular.

La Figura 5B representa gráficamente la apariencia visual del ojo derecho del paciente después del tratamiento con una composición de la técnica anterior que comprende Visine® Original (tetrahidrozolina al 0,25%) y la inducción del repunte de la hiperemia, y la apariencia visual del ojo izquierdo del paciente después del tratamiento  
10 simultáneamente con una composición de la presente invención que comprende brimonidina al 0,015%

La Figura 5C representa gráficamente la apariencia visual del ojo derecho del paciente después del tratamiento con la novedosa composición de la presente invención que comprende brimonidina al 0,015%, que revierte el repunte de la hiperemia inducido por Visine®, y la apariencia visual del ojo izquierdo del paciente después del tratamiento  
15 simultáneamente con una gota adicional de la composición de la presente invención que comprende brimonidina al 0,015%.

La Fig. 6 indica una representación gráfica de un hallazgo de la presente invención de que un repunte aumentado de la hiperemia comienza a alrededor de 0,03% para la brimonidina. Esto demuestra por tanto que la eficacia neta de la  
20 brimonidina como descongestivo es mayor entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 0,03%, preferentemente, entre aproximadamente 0,012% y aproximadamente 0,02%.

La Fig. 7 muestra una representación gráfica de una vasoconstricción preferente y una isquemia a diversas concentraciones del agonista  $\alpha$ -2 muy selectivo (por ejemplo, brimonidina). En general, a bajas concentraciones de  
25 agonistas  $\alpha$ -2 muy selectivos, existe 1) una vasoconstricción preferente de microvasos y/o vénulas comparado con las arterias y arteriolas más grandes, y 2) una baja actividad agonista del receptor  $\alpha$ -1. Esto da como resultado por unidad de área un elevado grado de vasoconstricción del tejido con una isquemia mínima. La vasoconstricción del tejido reduce la absorción, y posiblemente, el metabolismo del anestésico, y aumenta la retención en el área de  
30 tejido que se está infiltrando.

A medida que aumenta la concentración del agonista  $\alpha$ -2, el combinado total de receptores  $\alpha$ -1 estimulados aumenta también. La estimulación excesiva del receptor  $\alpha$ -2 y del receptor  $\alpha$ -1 (es decir, la estimulación por encima de las necesidades de la DE 100 para microvasos y/o vénulas) no tiene efectos beneficiosos conocidos y produce un  
35 aumento de la isquemia con un cambio inflamatorio posterior.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan únicamente a fines ilustrativos y no se entiende que limiten la invención en cualquier manera.

## 40 Ejemplos

### Ejemplo 1

En este ejemplo, se trató un paciente con brimonidina a las concentraciones reivindicadas y con las composiciones de la técnica anterior que contenían tetrahidrozolina, oximetazolina y nafazolina.  
45

Los resultados demuestran claramente efectos abrillantadores de blanqueado de la esclerótica significativos del tratamiento con brimonidina en comparación con el tratamiento con las composiciones con la técnica anterior.

Los resultados se muestran en las Figuras 4A a 4E.

La Fig 4A muestra el valor inicial para ambos ojos.

La Fig 4B muestra una comparación después de 180 minutos, en el que el ojo derecho se ha tratado con tetrahidrozolina al 0,05% y el ojo izquierdo se ha tratado con brimonidina al 0,01%.

La Fig 4C muestra una comparación cuatro horas después del valor inicial (Fig 4A), en el que el ojo derecho se ha tratado con oximetazolina al 0,025% y el ojo izquierdo se ha tratado con brimonidina al 0,02%.  
55

La Fig 4D muestra una comparación en la que después de cuatro horas más, el ojo derecho se ha tratado con nafazolina al 0,033%; y el ojo izquierdo se ha tratado con brimonidina al 0,02%.

La Fig 4E muestra el efecto de la brimonidina al 0,033% en el ojo izquierdo solo, 4 h después el efecto se muestra en la Fig 4D (que muestra la tercera aplicación que no va a tener repunte de la hiperemia).  
60

La eficacia en la mayoría de situaciones clínicas es similar a o incluso mayor, debido a que el valor inicial del enrojecimiento ha sido de 4/4 para este ensayo. En una situación clínica promedio, el valor inicial del enrojecimiento está en 1-1,5/4.  
65

De acuerdo con ello, los resultados muestran que las composiciones de la presente invención se pueden usar cada tres a cuatro horas con una baja incidencia de la hiperemia.

### Ejemplo 2

5

#### **Profilaxis en Lasik**

Valor inicial:

10 Se aplicó a 200 pacientes operados mediante el laser de fentosegundo Intralase sin pretratamiento para la vasoconstricción -hiperemia postoperatoria significativa y hemorragia de la conjuntiva con @ 15% de hemorragia petequeal o hemorragia mayor el tratamiento cuando los pacientes se sometieron a revisión el día posterior a la operación 1,25% 1 + (14) hiperemia la primera hora +; 50% 2,5+ hiperemia la primera hora +; 25% 3+ hiperemia la primera hora +. Tasa de dislocación del colgajo: < 0,1 %.

15

Grupo de tratamiento 1:

20 Naphcon-A ® (Alcon, Inc; principios activos: clorhidrato de nafazolina al 0,25% y maleato de feniramina al 0,3; preservado con cloruro de benzalconio) se usó en un segundo grupo de 50 pacientes (85 procedimientos), 12% de hemorragia petequeal o hemorragia mayor. 35% 1+ hiperemia; 35% 2+ hiperemia; 15% 2,5+ hiperemia; 15% 3+ hiperemia. Algún beneficio clínico notificado. Tasa de dislocación del colgajo: < 0,1 %.

Grupo de tratamiento 2:

25 Brimonidina al 0,2%, usado fuera de las indicaciones, se ha notificado que produce tasas de dislocación del colgajos del 5-10% y actualmente no está indicado ni recomendado para este fin.

Brimonidina al 0,02% en 16 ojos, sin efectos adversos o cambios significativos en la tensión ocular, tensión arterial promedio o pulso notificados.

30

Grupo de tratamiento 3:

35 Brimonidina al 0,02% aplicado tópicamente I-II gotas por ojo, 10-20 minutos de forma previa a la intervención en un ensayo inicial de 10 pacientes (100 ojos). < 5% de hemorragia petequeal o hemorragia mayor; 75% 1+ hiperemia o menos; 20% 2+ hiperemia; 5% 2,5+ hiperemia, tasa de dislocación del colgajo exactamente por debajo del 1%.

40 Este grupo se ha ampliado para incluir más de 500 ojos con resultados similares. Se ha notificado un ojo muy blanco marcadamente diferente en la mayoría de pacientes, sin o solo con trazas de hiperemia encontrada en la mayoría del grupo I + o menos hiperémico. La tasa de dislocación del colgajo sigue estando por debajo del 1% con la mayoría de estas estrías suaves en oposición a la dislocación real, similar a la encontrada con el Grupo 0 y 1.

45 Cosméticamente, los pacientes mejoraron mucho a partir del día 1 frente a sin vasoconstrictor y frente a Naphcon-A®. No se produjeron acontecimientos cardiovasculares adversos. No se han encontrado reacciones alérgicas significativas.

50

### Ejemplo 3 (comparativo)

50 Pulverizador nasal de brimonidina al 0,03%: vehículo salino al 0,9% usado y pulverizador nasal administrado a un paciente con congestión nasal. Esto se repitió durante una semana sin repunte. Se alcanzó un alivio completo durante 3-5 horas por aplicación para el tratamiento de una congestión nasal moderada que se piensa que es alérgica en la naturaleza. Aplicaciones repetidas x cuatro horas sin repunte. la población de pacientes para este ensayo está limitada a n de 1.

Se puede ensayar el intervalo de dosis respuesta más adecuado sin más que la experimentación rutinaria.

55

### Ejemplo 4

60 Se trataron dieciocho pacientes que tenían una dolencia de enrojecimiento de los ojos con una composición de la presente invención (es decir, brimonidina al 0,018%) y con VISINE Original®. Tres pacientes abandonaron el estudio antes de la finalización.

65 Se asignaron a los pacientes "puntuaciones de enrojecimiento acumulativo", antes de cada administración (como valor inicial) y a continuación 10 min después de cada dosis, dividiendo la conjuntiva bulbar en seis sectores, cada uno de los cuales puntuado con una puntuación de grado 1-3 y la puntuación acumulativa total. En términos de eficacia inicial del principio activo frente a VISINE Original®, se calculó que los pacientes tenían una reducción del 68,71% en la puntuación de enrojecimiento después de la administración de una única dosis de brimonidina al

0,018%, y un 31,06% de reducción en la puntuación de enrojecimiento tras la administración de VISINE Original® después de una única aplicación.

5 Se produjo un repunte de la hiperemia después de una dosis solo en el 6,6% tras la administración de brimonidina al 0,05% (1 de 15) y en el 26,6% tras la administración de VISINE Original®.

10 Las puntuaciones de tres semanas demostraron también las ventajas de las composiciones de la presente invención: tras la administración de brimonidina al 0,018%, el recuento del enrojecimiento promedio disminuyó desde 10,3 a 1,6; tras la administración de VISINE Original®, el recuento del enrojecimiento promedio disminuyó desde 8,8 a 2,5. Sin embargo, es posible que debido a la duración del estudio y a la dilución inadvertida de conservante en la formulación, la contaminación de la composición de brimonidina al 0,018% puede haber ocurrido hacia el final.

#### **Ejemplo 5**

15 Siete pacientes con enrojecimiento de ojos crónico se trataron como sigue: un ojo se trató con una dosis baja extrema (eld) de brimonidina al 0,015% y el otro ojo se trató con Naphcon-A ®. El tratamiento fue mediante gotas dos veces al día durante tres a cinco semanas. Al final, se llevó a cabo la evaluación de la satisfacción del paciente.

20 Todos los pacientes notificaron una reducción del enrojecimiento para brimonidina eld.

Un 42% prefirió la brimonidina eld.

Un 0% prefirió Naphcon-A ®.

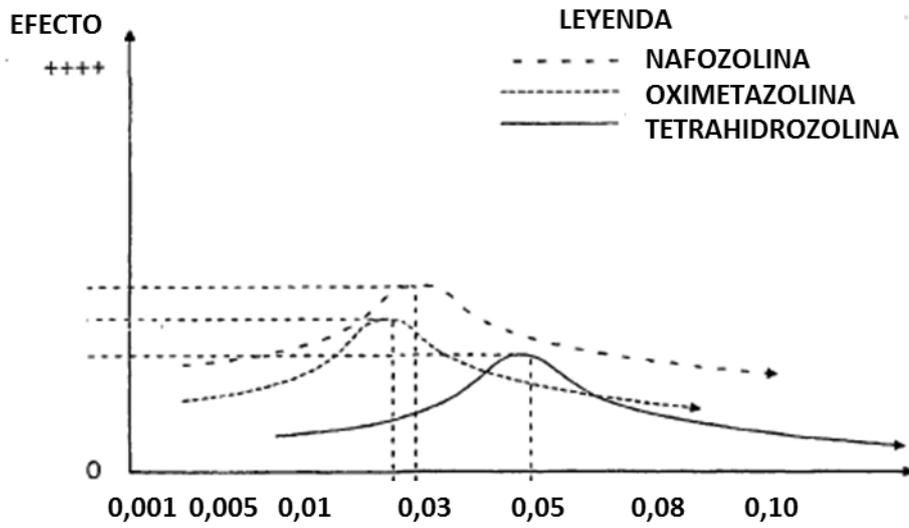
25

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición acuosa que comprende un agonista selectivo del receptor adrenérgico alfa-2, que es brimonidina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la administración a un ser humano en (i) la prevención o el tratamiento del enrojecimiento de ojos en un paciente que tiene una enfermedad ocular, trastorno o dolencia ocular; (ii) el tratamiento o la prevención de la hiperemia de la conjuntiva no infecciosa; (iii) reducción intraoperatoria y postoperatoria profiláctica de la hemorragia y la hiperemia durante o después de la cirugía Lasik; y (iv) hemorragia preoperatoria y profilaxis de la hiperemia anterior a la cirugía Lasik, donde la concentración de dicho agonista en dicha composición es de 0,01% a 0,05% en peso por volumen.
- 10 2. Uso de una composición acuosa que comprende un agonista selectivo del receptor adrenérgico alfa-2, que es brimonidina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, mediante administración en un blanqueado terapéutico de la esclerótica a un ser humano, donde la concentración de dicho agonista en dicha composición es de 0,01% a 0,05% en peso por volumen.
- 15 3. La composición acuosa para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o el uso de acuerdo con la reivindicación 2 donde la administración es la administración tópica.
- 20 4. La composición acuosa para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o el uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde la composición tiene un pH entre 5,5 y 6,5.
5. La composición acuosa para su uso o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la concentración del agonista selectivo del receptor alfa-2 adrenérgico es menor de 0,05% en peso por volumen.
- 25 6. La composición acuosa para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-5, donde el enrojecimiento de ojos es crónico.
- 30 7. La composición acuosa para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6 para la prevención del enrojecimiento de ojos después de la cirugía Lasik.
8. La composición acuosa para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-7, que comprende además un agente terapéutico adicional.
- 35 9. La composición acuosa para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el agente terapéutico adicional es un antagonista de la histamina.
- 40 10. La composición acuosa para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde dicho antagonista de la histamina se selecciona entre el grupo que consiste en loratadina, desloratadina, cetirizina fexofenadina acrivastina ebastina norastemizol, levocetirizina, maleato de feniramina, y mizolastina.

Fig. 1

BENEFICIO DE LA VASOCONSTRICCIÓN NETA  
PRODUCIDA POR LOS AGONISTAS ALFA 2 <SEL  
DE LA TÉCNICA ANTERIOR = VASOCONSTRICCIÓN  
- REPUNTE



% DE AGONISTAS ALFA 2 <SEL:

TETRAHIDROZOLINA < NAFOZOLINA < OXIMETAZOLINA

Fig. 2

AGONISTAS ALFA 2 <SEL

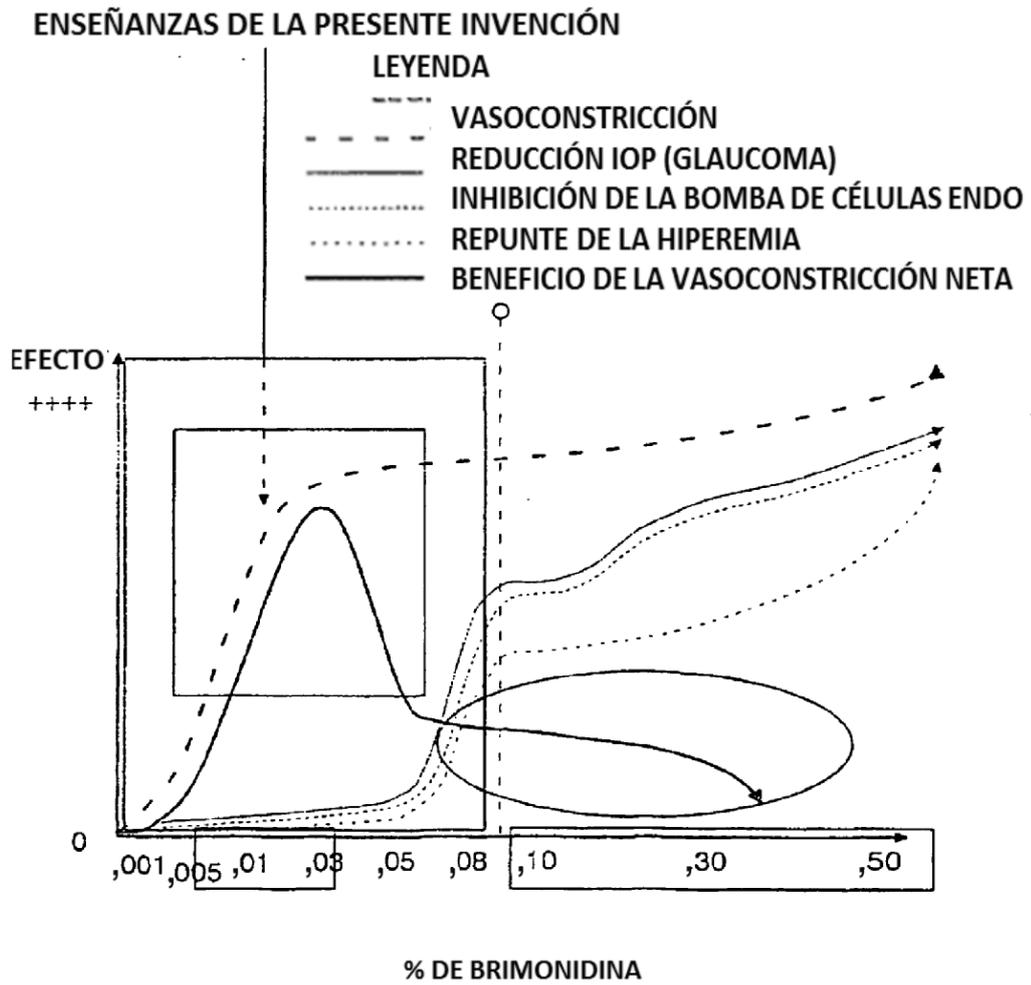
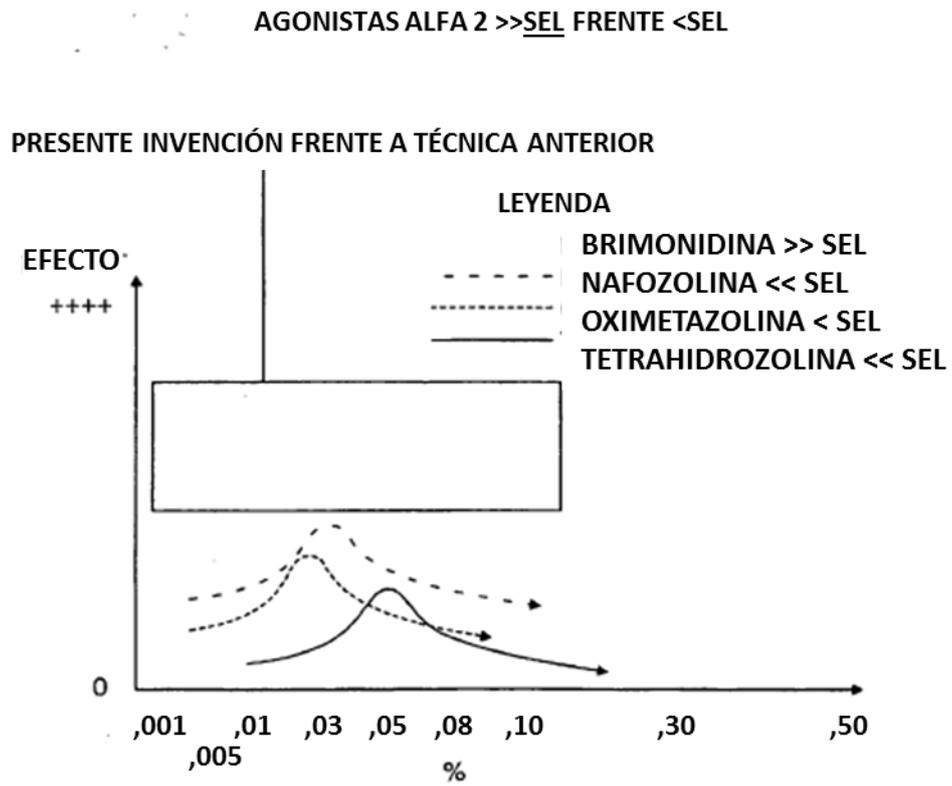


Fig. 3



# Fig. 4A

VALOR INICIAL EN EL PRETRATAMIENTO • LENTES DE CONTACTO  
IRRITACIÓN Y REACCIÓN ALÉRGICA



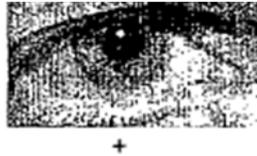
# Fig. 4B

DO TETRAHIDROZOLINA AL 0,05%      SO BRIMONIDINA AL 0,01%

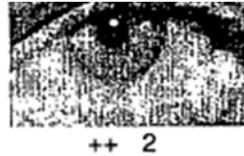


# Fig. 4C

DO OXIMETAZOLINA AL 0,025%



SO BRIMONIDINA AL 0,02%



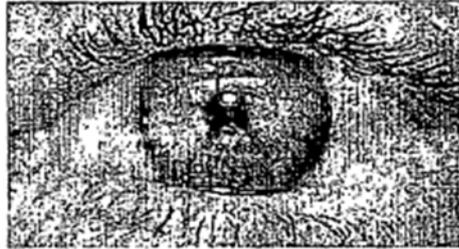
# Fig. 4D

DO NAFAZOLINA AL 0,033%      SO BRIMONIDINA AL 0,02%



*Fig. 4E*

SÓLO SO BRIMONIDINA AL 0,033%; 4 HORAS DESPUÉS DE 4D



(DURACIÓN DEL EFECTO ~ 4 HORAS)

FRENTE AL VALOR INICIAL 11 HORAS MÁS PRONTO:



*Fig. 5A*

VALOR INICIAL



OJO DERECHO VISINE ORIGINAL® OJO IZQUIERDO BRIMONIDINA AL 0,012% X1

*Fig. 5B*

II GTTS

3 VECES AL DÍA, DÍA 2 1ª INSTALACIÓN

II GTTS

3 VECES AL DÍA, DÍA 2 1ª INSTALACIÓN



REPUNTE DE LA HIPEREMIA NOTIFICADO

OJO DERECHO BRIMONIDINA AL 0,12% X1 OJO IZQUIERDO BRIMONIDINA AL 0,012% X1

*Fig. 5C*

II GTTS

II GTTS





Fig. 7

