

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 101**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61P 27/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2001 E 01952509 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 1304991**

54 Título: **Método y kit para hidratar la superficie del ojo**

30 Prioridad:

**12.07.2000 US 614790**

**30.03.2001 US 823385**

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

**20.11.2014**

73 Titular/es:

**ROGUE VALLEY NATURAL SPRINGS, INC.**

**(100.0%)**

**5001 LOWER RIVER ROAD, P.O. DRAWER 1388**

**GRANT PASS, OR 97526, US**

72 Inventor/es:

**KLEYNE, SHARON, F.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 523 101 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**

Método y kit para hidratar la superficie del ojo

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere al campo del cuidado de la superficie del ojo, con inclusión de la esclerótica, la conjuntiva y la córnea. Más en particular, la invención se refiere a la aplicación de fluidos para hidratar la superficie del ojo.

**Antecedentes de la invención**

En situaciones normales, la superficie del ojo, con inclusión de la esclerótica, la conjuntiva y la córnea, se mantiene húmeda por la presencia de una película lagrimal. Esta película lagrimal se encuentra prácticamente en todos los vertebrados terrestres, con excepción de las serpientes.

10 El área de la superficie del ojo en un ser humano adulto es de aproximadamente 2 cm<sup>2</sup>. Dicha superficie está cubierta por una película lagrimal compleja que tiene una estructura trilaminar, teniendo cada una de las capas una función distinta y necesaria.

15 Lo más próximo a la superficie del ojo es una capa interna de moco de aproximadamente 10 a 20 μm de espesor. El moco de esta capa estabiliza la película lagrimal y proporciona fijación de la película lagrimal a la córnea y la conjuntiva subyacentes. La mucosidad también reduce la tensión superficial entre la película lagrimal y el ojo y permita así que la película lagrimal se reparta uniformemente por todo el ojo.

20 La capa media del ojo es una capa acuosa que está compuesta principalmente por agua, electrolitos y diversas proteínas. Esta capa contiene aproximadamente de 2 a 5 μl de fluido acuoso y forma el grueso de la película lagrimal. Dentro de esta capa, el pH, la presión osmótica, la tensión de oxígeno, y los niveles de electrolitos tales como potasio, calcio, cloruro, fosfatos inorgánicos, y ácidos tales como ácido láctico y ácido cítrico, se mantienen dentro de estrechos intervalos fisiológicos. Las proteínas presentes en la capa acuosa de la película lagrimal incluyen albúmina y otras proteínas, tales como inmunoglobulinas, interferón, β-lisina y lisozima, que tienen actividades antimicrobianas.

25 Lo más alejado de la superficie del ojo es una capa lipídica, que puede variar en grosor desde una monocapa única hasta casi 200 nm. Normalmente, esta capa tiene aproximadamente 100 nm de espesor. Esta capa sirve para retardar la evaporación de la película lagrimal.

30 La película lagrimal disminuye rápidamente en espesor después de un parpadeo. Sin un parpadeo posterior, comenzarán a formarse huecos en la película lagrimal, lo que se denomina ruptura lagrimal, en el transcurso de aproximadamente 30 segundos. Tiempos de ruptura lagrimal inferiores a 10 segundos se consideran anormales. Esto puede ocurrir en caso de una disminución de la formación de lágrima o de deficiencias en la capa de moco de la película lagrimal. Otras situaciones que pueden dar lugar a la sequedad de la superficie ocular incluyen la aridez del entorno, el llevar lentes de contacto y el momento de despertar.

35 Típicamente, la sequedad del ojo se trata con soluciones a base de agua que contienen electrolitos y conservantes que mantienen la esterilidad de la solución durante varias aplicaciones. Las disoluciones sin conservantes se envasan habitualmente en recipientes adecuados para un solo uso, desechando el envase y cualquier solución residual después de la aplicación única.

40 Las soluciones se aplican generalmente en gotas, que proporcionan aproximadamente de 20 a 25 μl de fluido a la superficie del ojo. La aplicación de gotas oculares produce una rápida hidratación del ojo. Sin embargo, debido a que la cantidad administrada es mayor que el volumen de la película lagrimal, estas gotas tienen el inconveniente de inundar el ojo, lo que arrastra por lavado la película lagrimal y reemplaza la película lagrimal con el fluido que constituye las gotas. Inmediatamente después de esta inundación existe un período de tiempo durante el cual la película lagrimal normal, con su estructura de tres capas y los componentes de cada capa, no está presente sobre la superficie del ojo. Esto puede dar como resultado una hidratación ocular incompleta del ojo que dura varios ciclos de parpadeo.

45 Otros métodos de administración de líquidos a la superficie del ojo incluyen copas oculares, pulverizaciones en aerosol y mediante bomba, y nebulizadores. Las copas oculares se utilizan para bañar la superficie del ojo en el líquido, lo que da como resultado la inundación y arrastre por lavado de la película lagrimal que está presente en la superficie del ojo. En Hahn, patentes de EE.UU. n.ºs 5,346,132 y 5,893,515 se describe un nebulizador que puede utilizarse para administrar una pulverización de gotitas en el ojo.

50 En estas patentes, Hahn describe diversos inconvenientes de administrar fluido al ojo por medio de gotas, entre ellos la dificultad en situar el gotero y la administración incompleta de medicamentos debida a errar el ojo y derramarlos sobre la cara. Hahn no aborda la cuestión de la cantidad de fluido que se administra al ojo o la cuestión de arrastrar por lavado la película lagrimal a causa de la inundación. El nebulizador de Hahn suministra una cantidad medible de fluido y se puede utilizar para fines domésticos o médicos o para hidratar los ojos o la piel.

5 En Hutson, patente de EE.UU. nº 5,588,564, se describe otro nebulizador. Al igual que el nebulizador de Hahn, el nebulizador de Hutson se puede utilizar para suministrar una dosis ajustable y repetible de fluido a la superficie del ojo. Hutson no aborda la cuestión de la cantidad de fluido que se administra al ojo o el tema del arrastre por lavado de la película lagrimal debido a la inundación. El documento WO97/23177 describe la administración de líquido de tratamiento oftálmico en forma de un chorro o corriente de gotitas.

Existe la necesidad de un método para hidratar la superficie del ojo sin inundar el ojo o destruir la integridad de la película lagrimal natural.

**Breve compendio de la invención**

10 Se ha descubierto inesperadamente que la administración de una cantidad de líquido a la superficie del ojo a un nivel inferior al que origina inundación y arrastre por lavado de la película lagrimal da como resultado una mejora en la hidratación ocular con respecto a los métodos de la técnica anterior.

15 En una realización, la invención es un método para hidratar el ojo. El método comprende los pasos que se describen en las reivindicaciones. El método de acuerdo con la descripción incluye obtener un aplicador que puede suministrar de manera controlable un fluido acuoso a la superficie del ojo en una cantidad inferior a la que inundaría el ojo. De esta manera, el método de la descripción sirve para rehidratar la capa acuosa de la película lagrimal y deja intacta la película lagrimal trilaminar normal. De acuerdo con el método de la invención, la cantidad de fluido que se administra a la superficie del ojo es menos de aproximadamente dos veces el volumen de la capa acuosa normal de la película lagrimal, que es menor que aproximadamente 10 µl. Preferiblemente, se administran entre 0,5 y 6 µl, y muy preferiblemente se administran entre 2 y 5 µl. Se puede administrar el fluido a la superficie del ojo en un única embolada, o bien se puede administrar a lo largo de un tiempo, en diez segundos o menos, preferiblemente 5 segundos o menos, de acuerdo con la invención.

El líquido se administra como una fina niebla. Se ha descubierto que los fluidos acuosos en forma de una fina niebla son extremadamente adecuados para rehidratar la parte acuosa de la película lagrimal, sin arrastrar por lavado la película lagrimal.

25 En otra realización, la invención es un kit para suministrar una composición para hidratar el ojo. De acuerdo con la invención, el kit contiene una composición fluida acuosa, un recipiente que contiene la composición, y un aplicador que, cuando es accionado, administra de manera controlable entre aproximadamente 0,5 y 10 µl de la composición farmacéutica a una superficie de aproximadamente 2 cm<sup>2</sup> en aproximadamente 10 segundos o menos, con preferencia aproximadamente 5 segundos o menos. Preferiblemente, el kit contiene además instrucciones para aplicar de manera controlable la composición farmacéutica a la superficie del ojo utilizando el kit.

30 De acuerdo con la presente descripción, se proporciona el uso de un fluido acuoso consistente esencialmente en agua para la fabricación de un producto para hidratar el ojo, en donde el fluido acuoso se debe rociar sobre la superficie del ojo en forma de una niebla consistente esencialmente en gotitas que tienen un diámetro medio de entre 5 y 150 micrómetros y en donde la cantidad del fluido acuoso que se debe pulverizar sobre la superficie del ojo es suficiente para hidratar la capa acuosa de la película lagrimal del ojo, pero es inferior a la que arrastraría por lavado la película lagrimal.

40 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit hidratante ocular que comprende un recipiente cerrado, un fluido acuoso consistente esencialmente en agua dentro de dicho recipiente, y un accionador que rocía una niebla de dicho fluido desde dicho recipiente sobre la superficie del ojo en una cantidad que es suficiente para hidratar la capa acuosa de la película lagrimal de la superficie del ojo y menor que una cantidad que arrastraría por lavado la película lagrimal.

La presente invención se expone en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

**Breve descripción de los dibujos**

45 La Figura 1 muestra una realización del kit de la invención para hidratar el ojo de acuerdo con el método de la invención.

**Descripción detallada de la invención**

Se ha descubierto que un aumento repentino de la humedad de la película lagrimal, a diferencia de una salpicadura de fluido, tal como ocurre con los goteros y nebulizadores actualmente disponibles, aumenta el contenido de agua de la película lagrimal al tiempo que provoca poco o ningún desplazamiento de la película lagrimal .

50 De acuerdo con la invención, el volumen de la película lagrimal de la superficie del ojo se incrementa mediante la aplicación de un fluido en una cantidad no mayor de aproximadamente 100 a 200% del volumen de la parte acuosa de la película lagrimal, que generalmente tiene un volumen de 2 a 5 µl. Así, de acuerdo con la invención, son aplicados aproximadamente 10 µl o menos a la superficie del ojo. Preferiblemente, se aplican de 0,5 a 6 µl, y se aplican muy preferiblemente de 1 a 2 µl, especialmente cuando se hidrata el ojo debido a la presencia del ojo seco,

en donde el volumen total de lágrima está típicamente entre 1 y 2  $\mu$ l. El volumen de fluido de acuerdo con la invención actúa para rehidratar la parte acuosa de la película lagrimal y mantiene la integridad del lípido suprayacente y las capas de moco subyacentes.

5 En contraste con el presente estado de la técnica en donde se aplican al ojo de 20 a 50  $\mu$ l de fluido mediante gotero o por rociado, el método de acuerdo con la invención restablece el estado normal en individuos con ojo seco. Los métodos actuales simplemente arrastran por lavado la película lagrimal existente y reemplazan la película lagrimal, o al menos la capa acuosa media, con una solución acuosa. Estas soluciones carecen de la estructura de la película lagrimal intacta y también difieren de la capa acuosa normal de la película lagrimal.

10 En general, la anterior cantidad de líquido que es aplicada de acuerdo con la invención es aplicada durante un ciclo de parpadeo, es decir, entre parpadeos. Sin embargo, el fluido puede ser aplicado durante un período de tiempo durante el cual se producen uno o más parpadeos. Preferiblemente, el fluido se aplica durante un intervalo de 5 a 10 segundos o menos.

15 El fluido es administrado en forma de gotitas dispersas en aire (niebla), en particular en forma de una fina niebla de gotitas de líquido discretas en las cuales el tamaño medio de las gotitas de fluido está entre aproximadamente 5 y 150 micrómetros de diámetro. Se ha hallado que una fina niebla compuesta de gotitas de este intervalo de tamaños, preferiblemente entre aproximadamente 0,1% y 1% del volumen de la lágrima por gotita, proporciona una hidratación óptima de la película lagrimal e hidratación de la superficie del ojo. Preferiblemente, el tamaño medio de las gotitas de líquido es inferior a 100 micrómetros, y más preferiblemente inferior a 75 micrómetros. Muy preferiblemente, las gotitas tienen un diámetro de entre 10 y 50 micrómetros, siendo el intervalo más preferido entre 15 y 30 micrómetros de diámetro. Las gotitas mayores de aproximadamente 100 micrómetros de diámetro tienden a vaporizarse de forma incompleta y caerán y producirán mojadura indeseable de la cara y sobre las superficies horizontales. Generalmente se considera que las gotitas menores de aproximadamente 20 micrómetros de diámetro so inhalables y pueden ser aspiradas hacia las vías respiratorias superiores e inferiores. Esto es aceptable cuando se administra a la superficie del ojo una sustancia que no es potencialmente dañina para el sistema respiratorio, tal como el agua.

25 El fluido que es administrado a la superficie del ojo de acuerdo con la invención es un fluido a base de agua. Para hidratar el ojo, el fluido es preferiblemente un fluido acuoso que tiene un pH de neutro a ligeramente ácido, por ejemplo entre aproximadamente 7 y aproximadamente 6,5. Preferiblemente, el fluido tiene una baja concentración de solutos, menor que la de la película lagrimal normal. De acuerdo con una realización preferida de la invención, la presión osmótica del fluido es inferior a 350 mOsm y muy preferiblemente inferior a 311 mOsm.

30 Se prefiere además que el agua sea hipoalergénica y esté sustancialmente libre de conservantes y otros compuestos químicos que presenten un potencial de irritar la superficie del ojo.

35 El fluido acuoso administrado a la superficie del ojo consiste esencialmente en agua. El agua puede contener cantidades traza de minerales. Lo más preferido, sin embargo, es que la cantidad de minerales en el fluido sea tan pequeña como sea posible. El agua está libre de constituyentes tales como lubricantes, conservantes, agentes tamponantes y tensioactivos.

40 En otra realización, la invención es un kit para administrar una dosis controlada de entre 0,5 y menos de 10  $\mu$ l y muy preferiblemente menos de 5  $\mu$ l. En la realización más preferida, la dosis controlada está entre 1 y 2  $\mu$ l de fluido. De acuerdo con la invención, el kit contiene un recipiente, un fluido acuoso dentro del recipiente, y un accionador que suministra una rociadura o niebla fina de fluido en la dosis antes descrita. Se prefiere que la niebla se componga de gotitas discretas que tengan un tamaño medio de aproximadamente 5 a 150 micrómetros de diámetro, muy preferiblemente menor de 100 micrómetros, incluso más preferiblemente menor de 75 micrómetros, muy preferiblemente menor de entre 10 y 50 micrómetros, siendo el intervalo más preferido entre 15 y 30 micrómetros de diámetro. El kit puede contener además instrucciones para aplicar la dosis controlada del fluido acuoso a la superficie del ojo. Preferiblemente, el recipiente del kit está herméticamente cerrado, de manera que se pueda utilizar para múltiples aplicaciones del fluido acuoso a lo largo de un período desde varios días hasta meses, sin necesidad de incluir un conservante en el fluido.

45 En la Figura 1 se muestra esquemáticamente una realización preferida del kit de la invención. La Figura 1 muestra un estuche tal como una caja 101 para contener un recipiente rígido, preferiblemente metálico, herméticamente cerrado 102, dentro del cual se encuentra una bolsa interna flexible herméticamente cerrada 103, que contiene un fluido a dispensar. Hay un agente de presurización 104 tal como aire comprimido o nitrógeno entre el recipiente herméticamente cerrado 102 y la bolsa flexible 103, y un accionador 105 que permite que la dosis apropiada del fluido de la bolsa 103 escape cuando se le pulsa. El kit contiene además instrucciones (no mostradas) para administrar una dosis predeterminada del fluido al ojo.

La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitantes.

55 Ejemplo 1

Se mide el volumen de la película lagrimal en el ojo de tres personas adultas y se establece como promedio en 2,26  $\mu$ l. Los sujetos son tratados después mediante la administración a la superficie de sus ojos de una fina niebla

con tamaño medio de gota entre 50 y 100 micrómetros, con un volumen total de entre 2 a 5  $\mu\text{l}$  durante un intervalo de 10 segundos por ojo. Después de la administración, se mide nuevamente el volumen de lágrima, y se establece como promedio en 2,96  $\mu\text{l}$ .

Ejemplo 2

- 5 Se obtienen muestras de la película lagrimal de tres personas adultas y se las somete a cromatografía HPLC para determinar el nivel de línea base de proteínas y otros componentes de la película lagrimal. Después se hidrata uno de los ojos de cada uno de los sujetos mediante la administración de una gota estándar de lágrimas artificiales de entre 25 y 50  $\mu\text{l}$ . A continuación, se toman muestras de la película lagrimal de los tres ojos tratados y se someten a cromatografía HPLC. Después de obtener el segundo grupo de muestras, se hidrata el ojo contrario de cada uno de los sujetos mediante la administración de las mismas lágrimas artificiales pero en una fina niebla hecha de gotitas que tienen un tamaño entre 50 y 100 micrómetros, constituyendo un volumen total de alrededor de 5  $\mu\text{l}$ . A continuación se toman muestras de la película lagrimal de los ojos tratados con neblina y se las somete a cromatografía HPLC. También se someten a cromatografía HPLC las lágrimas artificiales.
- 10
- 15 La cromatografía HPLC inicial proporciona un perfil de los componentes que se encuentran en la película lagrimal normal. Se encontró que contenía diversos lípidos, moco, proteínas y electrolitos.
- La cromatografía HPLC posterior a la hidratación por una sola gota grande revela que la mayoría, si no la totalidad, de los lípidos y el moco permanecen en la película lagrimal. Las proteínas y electrolitos que están presentes en la película lagrimal normal ya no están presentes y la película lagrimal tiene un perfil cromatográfico similar a la de las lágrimas artificiales, menos los lípidos y el moco.
- 20 La cromatografía HPLC posterior a la hidratación por la niebla fina revela que los lípidos y el moco permanecen en la película lagrimal. Se demuestran mediante la cromatografía que las proteínas y electrolitos que están presentes en la película lagrimal normal permanecen en la película lagrimal después de la hidratación por la niebla fina.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un método no terapéutico para hidratar el ojo, comprendiendo el método administrar un fluido acuoso consistente en agua y, opcionalmente, cantidades traza de minerales, sobre la superficie del ojo en forma de una niebla consistente en gotitas de fluido acuoso dispersas en aire que tienen un diámetro medio de entre 5 y 150  $\mu\text{m}$  (micrómetros), en donde la cantidad del fluido acuoso está entre 0,5 y 10  $\mu\text{l}$ .
2. El método según la reivindicación 1, en donde el fluido acuoso tiene una osmolaridad inferior a la de la capa acuosa normal de la película lagrimal.
3. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde la osmolaridad del fluido acuoso es inferior a 311 mOsm.
- 10 4. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el pH del fluido acuoso está entre 7 y 6,5.
5. El método según la reivindicación 4, en donde el pH es 6,5.
6. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el fluido acuoso es administrado durante un intervalo de 5 segundos.
- 15 7. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde se administran sobre la superficie del ojo entre 0,5 y 10  $\mu\text{l}$ .
8. El método según la reivindicación 7, en donde se administran sobre la superficie del ojo entre 0,5 y 6  $\mu\text{l}$ .
9. El método según la reivindicación 8, en donde se administran sobre la superficie del ojo entre 2 y 5  $\mu\text{l}$ .
- 20 10. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la niebla es administrada desde un dispositivo que comprende un recipiente cerrado, un fluido acuoso consistente en agua y, opcionalmente, cantidades traza de minerales, dentro de dicho recipiente, y un accionador para suministrar una niebla del fluido acuoso desde dicho recipiente, y en donde el fluido acuoso es administrado a la superficie del ojo durante un intervalo de 5 segundos o menos.
- 25 11. El método según la reivindicación 10, en donde el dispositivo comprende además una bolsa flexible cerrada que contiene dicho fluido acuoso dentro de dicho recipiente y un agente de presurización entre dicho recipiente y dicha bolsa.
- 30 12. Un kit hidratante ocular que comprende un recipiente cerrado, un fluido acuoso consistente en agua y, opcionalmente, cantidades traza de minerales, dentro de dicho recipiente, y un accionador que rocía una niebla de dicho fluido acuoso desde dicho recipiente sobre la superficie del ojo, consistiendo dicha niebla en gotitas de fluido acuoso dispersas en aire que tienen un diámetro medio entre 5 y 150  $\mu\text{m}$  (micrómetros) en una dosis controlada de entre 0,5 y 10  $\mu\text{l}$ .
13. El kit según la reivindicación 12, que comprende además una bolsa flexible cerrada dentro de dicho recipiente, la cual bolsa contiene dicho fluido acuoso, y un agente de presurización entre dicho recipiente y dicha bolsa.
14. El kit según las reivindicaciones 12 ó 13, en donde el accionador administra de manera controlable entre 0,5 y 10  $\mu\text{l}$  del fluido acuoso a una superficie de 2  $\text{cm}^2$  en 5 segundos o menos.
- 35 15. El kit según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, que comprende además un estuche que alberga dicho recipiente cerrado e instrucciones para aplicar el fluido acuoso a la superficie del ojo.
16. El kit según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en donde la niebla consiste en gotitas del fluido acuoso que tienen un diámetro medio de menos de 100 micrómetros.
17. El kit según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en donde el recipiente es un recipiente rígido.
- 40 18. El kit según la reivindicación 17, en donde el recipiente rígido es metálico.

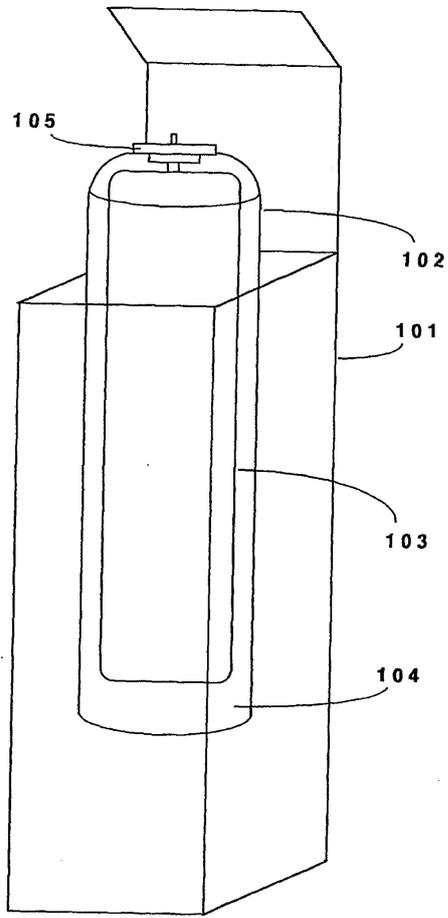


FIGURA 1