

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 068**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2010 E 10772444 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2424535**

54 Título: **Métodos y composiciones para el tratamiento del ojo seco**

30 Prioridad:

28.04.2009 US 173351 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2015

73 Titular/es:

**ZAGON, IAN S. (33.3%)
589 Cook Court
Hummelstown, Pennsylvania 17036, US;
MCLAUGHLIN, PATRICIA J. (33.3%) y
SASSANI, JOSEPH W. (33.3%)**

72 Inventor/es:

**ZAGON, IAN S.;
MCLAUGHLIN, PATRICIA J. y
SASSANI, JOSEPH W.**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 537 068 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

Métodos y composiciones para el tratamiento del ojo seco

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al tratamiento del ojo seco. En particular, la invención se refiere a formulaciones para su uso en el tratamiento del ojo seco basadas en la aplicación tópica de antagonistas opioides tales como naltrexona, naloxona o una sal de las mismas.

10

Antecedentes de la invención

El ojo seco es un trastorno de la película lagrimal debido a una deficiencia lagrimal o a una excesiva evaporación lagrimal que provoca daños a la superficie ocular interpalpebral asociado con síntomas de molestias oculares (Smith, *The Ocular Surface* 5(2): 03-107 (2007)). La sequedad crónica conduce a dolor e irritación que frecuentemente debilita al sujeto, impidiendo el desempeño de actividades diarias normales tales como leer, conducir, entre otras cosas. La frecuencia del ojo seco aumenta con el envejecimiento de la población. Aproximadamente 4,9 millones de americanos de 50 años y mayores tienen ojo seco, y muchos más tienen síntomas menos graves que sólo pueden percibirse durante el contacto con factores contribuyentes adversos tales como baja humedad o el uso de lentes (Smith, 2007), así como los 21 millones de individuos con diabetes. El número de mujeres afectadas con ojo seco parece superar al de los hombres.

Actualmente el ojo seco incluye dos clases principales: el ojo seco por falta de secreción lagrimal acuosa (ADDE, por las siglas en inglés *Aqueous Deficient Dry Eye*) y ojo seco evaporativo (EDE, por las siglas en inglés *Evaporative Dry Eye*). El ADDE se refiere principalmente a un déficit de secreción lagrimal reflejo, pero también incluye un déficit de secreción acuosa no refleja por parte de la conjuntiva. El ADDE tiene dos subclases principales, el ojo seco del síndrome de Sjögren (SSDE, por las siglas en inglés *Sjogren Syndrome Dry Eye*) y el ojo seco no del SS. El EDE puede ser intrínseco, en el que el ojo seco se debe a una enfermedad intrínseca que afecta a las estructuras o a la dinámica del párpado, o extrínseca, en la que la enfermedad de la superficie ocular se produce debido a alguna exposición extrínseca, tal como a conservantes farmacológicos tópicos, al uso de lentes o a un déficit de vitamina A. Véase la revisión de Lemp, *The Ocular Surface* 5(2): 75-92 (2007).

Los factores de riesgo confirmados para el desarrollo del ojo seco incluyen sexo femenino, edad avanzada, terapia postmenopáusica con estrógenos, diabetes mellitus, una dieta baja en ácidos grasos esenciales omega 3 o que tiene una alta proporción de ácidos grasos omega 6 respecto a omega 3, cirugía refractiva, déficit de vitamina A, radioterapia, trasplante de médula ósea, hepatitis C, ciertas clases de medicaciones sistémicas y oculares incluyendo antihistamínicos (Smith, 2007). Otros factores de riesgo pueden incluir VIH, infección por el virus linfotrópico de linfocitos T humanos de tipo I, enfermedades del tejido conectivo, quimioterapia sistémica para el cáncer, y algunas otras medicaciones (Smith, 2007).

Las terapias actuales para el ojo seco incluyen suplemento de lágrima (por ejemplo, lubricantes), retención de lágrima, estimulación de lágrima, sustitutos de lágrima, terapia anti inflamatoria, y ácidos grasos esenciales, como se explica en un artículo de revisión (Pflugfelder, *The Ocular Surface* 5(2); 163-178, 2007). Los lubricantes sin receta médica son los más frecuentemente prescritos por especialistas de la visión, sin embargo los lubricantes sólo ofrecen alivio temporal, pueden ser costosos, y necesitan tomarse de por vida. La causa del ojo seco no se trata con lubricantes.

ZAGON IS ET AL.: "Prevention of exuberant granulation tissue and neovascularization in the rat cornea by naltrexone", *ARCH OPHTHALMOL.*, vol. 126, n° 4, 2008, páginas 501-506, describen que la naltrexona tópica normaliza la cicatrización de heridas en la córnea y previene la neovascularización usando un modelo mínimamente invasivo en ratas diabéticas.

Sumario de la invención

En una realización, la presente invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del ojo seco, que contiene una cantidad eficaz de un antagonista opioide y un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración tópica. En una realización preferida, el antagonista opioide proporcionado en la composición es la naltrexona. En otra realización específica, el antagonista opioide que se administra es la naloxona.

60 **Breve descripción de los dibujos**

Figuras 1A-1B. Pesos corporales (1A) y niveles de glucosa (1B) de ratas que se convirtieron en diabéticas con STZ (Diabético) o de animales no tratados que recibieron vehículo (Normal). (1A) Los pesos corporales se registraron en el momento de la inyección de STZ (semana 0), y después de eso cada 2 semanas (1B). Se registraron los niveles de glucosa en sangre después de 1, 4 y 8 semanas de la administración de STZ. Los datos se expresan como media \pm ETM para 15 animales normales y 25 diabéticos en cada momento. Significativamente diferente respecto a

las ratas normales a $p < 0,001$ (***).

Figuras 2A-2B. Ensayo de Schirmer (2A) y sensibilidad corneal (2B) medida a intervalos semanales tras la inducción con STZ. Los datos se expresan como media \pm ETM para 15 animales normales y 25 animales diabéticos en cada momento. Significativamente diferente respecto a las ratas normales a $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), o $p < 0,001$ (***).

Figuras 3A-3B. Ensayo de Schirmer (3A) y sensibilidad corneal (3B) de ratas a las que se dio 1 gota de NTX tópica (DB NTX) o vehículo (DB VE), así como de animales no tratados sometidos a vehículo (Normal), en la córnea. Los datos se expresan como media \pm ETM para 5-10 ratas/grupo en cada momento. Significativamente diferente respecto a las ratas normales a $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), o $p < 0,001$ (***), y ratas DB que reciben NTX a $p < 0,05$ (+), $p < 0,01$ (++) o $p < 0,001$ (+++).

Figuras 4A-4B. Ensayo de Schirmer (4A) y sensibilidad corneal (4B) de ratas a las que se dio NTX tópica (DB NTX) o vehículo (DB VE), así como de animales no tratados sometidos a vehículo (Normal) durante un día (c.v.d.), en la córnea. Los datos se expresan como media \pm ETM para 6-11 animales/grupo en cada momento. Significativamente diferente respecto a las ratas Normales a $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), o $p < 0,001$ (***), y ratas DB que reciben NTX a $p < 0,05$ (+), $p < 0,01$ (++) o $p < 0,001$ (+++).

Figuras 5A-5B. Ensayo de Schirmer (5A) y sensibilidad corneal (5B) de ratas a las que se dio NTX tópica (DB NTX) o vehículo (DB VE), así como de animales no tratados sometidos a vehículo (Normal), durante 5 días (c.v.d.) en la córnea. Los datos se expresan como media \pm ETM para 5-10 ratas/grupo en cada momento. Significativamente diferente respecto a las ratas normales a $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), o $p < 0,001$ (***), y ratas DB que reciben NTX a $p < 0,05$ (+), $p < 0,01$ (++) o $p < 0,001$ (+++).

Figuras 6A-6B. Ensayo de Schirmer (6A) y sensibilidad corneal (6B) de ratas a las que se dio 1 gota de NTX insulina tópica (DB INS) o vehículo (DB VE), así como de animales no tratados sometidos a vehículo (Normal), en la córnea. Los datos se expresan como media \pm ETM para 5-10 ratas/grupo en cada momento. Significativamente diferente respecto a las ratas normales a $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), o $p < 0,001$ (***), y ratas DB que reciben insulina a $p < 0,05$ (+).

Figura 7. Producción de lágrima de ratas normales con ojo seco (panel superior) y ojo "húmedo" (panel inferior). Los animales se midieron al inicio, y se les dio 1 gota de clorhidrato de naltrexona (NTX) 10^{-6} M tópico. La línea negra horizontal representa la media inicial para las comparaciones. Los datos se expresan como media (ETM) para 7 ratas por grupo en cada momento excepto a las 48 horas en el que $n=3$ ratas. Significativamente diferente respecto a los valores iniciales a $p < 0,05$ (*) o $p < 0,001$ (***).

Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente se ha descubierto que cuando un antagonista opioide, tal como el clorhidrato de naltrexona, se usa a concentraciones apropiadas, invierte rápidamente las condiciones del ojo seco con tan solo una aplicación tópica diaria, y este efecto puede durar más de 2 días. En consecuencia, la presente invención proporciona composiciones terapéuticas para su uso en el tratamiento del ojo seco basadas en el uso de la naltrexona y otros antagonistas opioides.

Los antagonistas opioides, tales como la naltrexona y la naloxona, se conocen como antagonistas de un receptor opioide y se usan principalmente en el tratamiento de la drogodependencia (por ejemplo, opioides), alcoholismo y tabaquismo. El nombre IUPAC de la naltrexona es 17-(ciclopropilmetil)-4, 5 α -epoxi-3, 14-dihidroximorfinan-6-ona. La naltrexona se puede describir como una oximorfona sustituida, donde el sustituyente metilo de la amina terciaria se reemplaza por metilciclopropano. La naloxona se conoce también como dihidroximorfinan-6-ona. Para los fines de la presente invención, tanto la naltrexona como la naloxona, así como las sales de las mismas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, clorhidrato de naltrexona y clorhidrato de naloxona) son adecuadas para su uso en el tratamiento del ojo seco.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que niveles elevados de opioides en pacientes con ojo seco deprimen la neurotransmisión en los nervios que regulan la secreción de lágrimas. La naltrexona interrumpe el efecto depresivo ejercido por interacciones opioide-receptor opioide, liberando de este modo a las glándulas para secretar lágrimas. Además, el exceso de algunos opioides (Met-enkefalina) al menos en algunos individuos que padecen ojo seco actúa como un factor de crecimiento (denominado factor de crecimiento opioide) y deprime la proliferación celular de células glandulares. La naltrexona interrumpe la interconexión de los opioides respecto a los receptores opioides clásicos, bloqueando de esta manera la acción inhibitoria de este sistema opioide sobre la neurotransmisión, así como bloqueando el factor de crecimiento opioide respecto a su receptor opioide no clásico, el receptor del factor de crecimiento opioide, y estimulando la proliferación celular de las células secretoras.

De acuerdo con la presente invención, el uso terapéutico en el tratamiento del ojo seco implica la identificación de un

sujeto que padece síntomas de ojo seco, y la administración a los ojos de dicho sujeto de una cantidad eficaz de naltrexona u otros antagonistas opioides.

5 Los sujetos que contempla la presente invención incluyen cualquier sujeto mamífero, particularmente sujetos humanos, perros, gatos y caballos. A pesar de que el ojo seco puede producirse en pacientes diabéticos, una amplia población de individuos normales, no diabéticos, también padece ojo seco. La composición de la presente invención puede tratar sujetos tanto diabéticos como no diabéticos.

10 Los síntomas del ojo seco pueden incluir sequedad, sensación arenosa, ardor, enrojecimiento, costras en las pestañas, picor no relacionado con alergia, pegajosidad, y ojos pegados sin poder abrirlos por las mañanas.

15 Por "tratamiento del ojo seco" se entiende incluir un alivio parcial o completo de todos o alguno de los síntomas del ojo seco, y/o la prevención o inhibición de los síntomas del ojo seco. El tratamiento incluye, pero sin limitación, por ejemplo, la promoción de la secreción inicial lacrimal.

20 Una composición que contiene un antagonista opioide, tal como naltrexona o naloxona, se puede administrar por vía tópica al ojo u ojos de un sujeto que padece ojo seco. La administración tópica incluye aplicación directa, colocación, o difusión sobre o alrededor del ojo, por ejemplo, mediante el uso de un aplicador, tal como una toallita, unas lentillas, un cuentagotas o un aerosol.

25 Para una administración tópica conveniente se formula una composición que contiene un antagonista opioide. Las formas de la composición incluyen, pero sin limitación, soluciones, pomadas, geles, emulsiones, suspensiones, protectores de gel, y similares.

30 En una realización, la naltrexona u otro antagonista opioide se incluyen en un excipiente cremoso con base acuosa, que se puede aplicar al ojo a la hora de dormir, pero también puede aplicarse a cualquier hora a lo largo del día.

35 En otra realización, se formula una composición que contiene un antagonista opioide, tal como naltrexona o naloxona, como una solución o suspensión y se aplica por vía tópica en forma de gotas oculares. Se puede usar cualquier solución adecuada para la aplicación tópica en la cual un antagonista opioide (tal como naltrexona o naloxona) sea soluble; por ejemplo, agua estéril, tampón fosfato de Sorenson. En una realización, la composición puede incorporarse en soluciones de gotas oculares para lentillas, soluciones para limpiar lentillas, o soluciones para guardar lentillas.

40 En otras realizaciones, se prepara una composición que contiene un antagonista opioide que tiene propiedades tales como liberación sostenida o estabilidad mejorada. Por ejemplo, para conseguir una liberación sostenida, se puede aplicar al ojo por vía tópica una composición de matriz polimérica que contenga naltrexona.

45 Las composiciones que contienen un antagonista opioide pueden incluir ingredientes, aditivos o vehículos adicionales adecuados para su uso en contacto sobre o alrededor del ojo sin toxicidad indebida, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica, y similares. Cuando sea apropiado, a la formulación pueden añadirse aditivos tales como disolventes, bases, adyuvantes en solución, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de tamponamiento, agentes de ajuste de la isotonicidad, agentes calmantes, conservantes, correctores, agentes aromatizantes, agentes colorantes, excipientes, agentes aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, agentes que promueven la absorción, agentes dispersantes, conservantes, agentes solubilizantes, y similares.

50 Las composiciones que contienen el antagonista opioide de la presente invención pueden incluir otros agentes activos para el tratamiento del ojo seco, incluyendo, pero sin limitación, agentes antiinfecciosos, antibióticos, agentes antivirales, fármacos antiinflamatorios, agentes antialérgicos incluyendo antihistamínicos, vasoconstrictores, vasodilatadores, anestésicos locales, analgésicos, agentes que disminuyen la presión intraocular, inmunorreguladores, antioxidantes, vitaminas y minerales, proteasas y peptidasas que descomponen los opioides endógenos, y similares.

55 Una composición que contiene un antagonista opioide de la presente invención se administra al sujeto que lo necesita en una cantidad eficaz para tratar la afección del ojo seco. La cantidad eficaz de la composición para un individuo particular puede depender de la gravedad de la afección del individuo, del tipo de formulación que se aplica, de la frecuencia de la administración, y de la duración del tratamiento. De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que la administración de un antagonista opioide, tal como, por ejemplo, naltrexona, incluso a concentraciones relativamente bajas en gotas líquidas, por ejemplo, al menos 10^{-7} M, al menos de $0,5$ a 1×10^{-6} M, al menos de $0,5$ a 1×10^{-5} M, al menos de $0,5$ a 1×10^{-3} M, o cualquier concentración que se encuentre en un intervalo entre estos valores (por ejemplo, de 10^{-7} M a 10^{-3} M), invierten las condiciones del ojo seco con tan solo una, o de una a dos, aplicaciones diarias y lo hace rápidamente. Por ejemplo, la naltrexona administrada en una o dos gotas (10^{-6} M) invierte las condiciones del ojo seco rápidamente en una hora aproximadamente, y el efecto terapéutico dura 48 horas, mientras que el efecto terapéutico de la naltrexona administrada en cuatro gotas (10^{-6} M) durante un período de 12 horas dura al menos 72 horas.

La presente invención se ilustrará adicionalmente, pero sin limitación, a través de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1. Un modelo de ojo seco en rata.

5 **Métodos**

ANIMALES E INDUCCION DE DIABETES

10 Se obtuvieron ratas macho Sprague-Dawley (~245 g) en los Laboratorios Charles River (Wilmington, MA) y se instalaron en condiciones de laboratorio convencionales. Todas las investigaciones se realizaron conforme a las regulaciones de la ARVO, el National Institutes of Health, y las directrices del Department of Comparative Medicine of The Pennsylvania State University.

15 La diabetes tipo I se indujo de acuerdo con procedimientos publicados previamente (Zagon et al., *Diabetes*. 2002; 51: 3055-3062, Klocek et al., *J Ocular Pharmacol Therapeutics*. 2007; 23:89-102; Zagon et al., *Arch Ophthalmol*. 2007; 125: 1082-1088). Resumiendo, se administró una inyección intraperitoneal (i.p.) de 40 mg/kg de estreptozotocina (STZ, Sigma, St. Louis, MO) en tampón citrato 0,5 mol/l (pH 4,5) enfriado con hielo. Veinticuatro horas después se inyectó una segunda dosis de STZ (40 mg/kg). Este régimen produjo diabetes insulino deficiente en el 100% de los animales al cabo de 48 a 72 horas: estos animales se denominaron ratas DB (n=25). Quince animales que no recibieron STZ, pero que recibieron una inyección de tampón citrato, se consideraron Normales.

20 Los niveles de glucosa en sangre se controlaron de la vena de la cola usando un glucómetro True Track Smart System (Home Diagnostics, Inc., Ft. Lauderdale, FL) inmediatamente antes de recibir la STZ y después de 1, 4 y 8 semanas de la inyección de STZ. Los niveles de glucosa de >400 mg/dl se consideraron el nivel de glucosa en sangre mínimo compatible con un estado diabético estable no tóxico.

ENSAYO DE SCHIRMER

30 La secreción de lágrima se midió con tiras de Schirmer (Alcon Laboratories, Inc., Ft Worth TX). Una tira Schirmer convencional de 17 mm de longitud se insertó en el saco inferior durante 1 minuto. La longitud de la tira humedecida se midió al milímetro más próximo. Cinco minutos antes de la administración de la tira de Schirmer, los animales recibieron Solución Oftálmica de Clorhidrato de Proparacáina al 0,5% (Akorn, Inc., Buffalo Grove, IL). El ensayo comenzó 1 hora después de que se administrara la última gota de NTX o vehículo, y continuó cada 24 horas a partir de ese momento.

35 *SENSIBILIDAD CORNEAL*

La sensibilidad corneal se determinó mediante un estesiómetro (Estesiómetro Cochet-Bonnet, Boca Raton, FL). Los valores (g/mm²) se determinaron directamente del protocolo (y la tabla de conversión) suministrada por el fabricante.

40 Las mediciones de la sensibilidad se realizaron antes del ensayo de Schirmer.

OBSERVACIONES CON LÁMPARA DE HENDIDURA

45 Para examinar la patología y morfología global general (por ejemplo. edema corneal, cicatrices), las observaciones se llevaron a cabo con una lámpara de hendidura portátil (Zeiss HSO 10 Hand Slit Lamp, Dublin, CA).

ADMINISTRACIÓN TÓPICA DE NALTREXONA

50 El clorhidrato de naltrexona (Sigma-Aldrich, Indianápolis, IN) se preparó en Vigamox (solución oftálmica de clorhidrato de moxifloxacina, Alcon, Inc. Ft. Worth, TX) a una concentración de 10⁻⁵ M. Se administró una sola gota de NTX (0,05 ml) en la córnea central del ojo derecho, separando del ojo la parte inferior del párpado para impedir la salida de líquido sobrante. La NTX o el vehículo se administraron una vez a las 07:00 horas, o a las 07:00, 11:00, 14:00, 17:00 horas durante 1 a 5 días, comenzando a la 9ª semana después de la inducción de la diabetes.

55 *ADMINISTRACIÓN TÓPICA DE INSULINA*

La insulina bovina (Sigma-Aldrich) se preparó en Vigamox (Alcon), y se utilizó a una concentración de 1 U, administrándose una sola gota en la córnea central del ojo de acuerdo con Zagon et al. (*Arch Ophthalmol* 2007; 125: 1082-1088). La insulina o el vehículo se aplicaron por vía tópica a las 08:00 horas.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

65 Para las mediciones de los pesos corporales y de la glucosa, se utilizó el ensayo de la t de Student bilateral. Con las mediciones del ensayo de Schirmer y del estesiómetro, se empleó el análisis unidireccional de la varianza con el ensayo posterior de Newman-Keuls porque las mediciones se llevaron a cabo sobre una muestra aleatoria de dos

tercios de las ratas en cada grupo.

Resultados

5 *INDUCCIÓN DE DIABETES*

10 Todas las ratas pesaron 245 ± 6 g en el momento de las inyecciones de STZ (Fig. 1A). Las ratas normales ganaron aproximadamente 216 g en el transcurso de 8 semanas. Las ratas del grupo DB fueron comparables en cuanto al peso corporal con los animales Normales hasta 2 semanas después de la inyección de STZ. En este momento, el grupo DB tenía una reducción del 10% ($p < 0,001$) en cuanto al peso corporal con respecto a los animales normales. Las ratas DB pesaron significativamente menos (aproximadamente 17-29%) que las ratas normales comenzando en la semana 2 y continuando a lo largo del transcurso de las 8 semanas de estudio.

15 Las lecturas iniciales de la glucosa fueron 131 ± 8 mg/dl para todas las ratas (Fig. 1B), y estos valores se mantuvieron a lo largo del estudio en el grupo normal. Las ratas que recibieron STZ se convirtieron en hiperglucémicas a los 5 días (Fig. 1B), y tuvieron niveles de glucosa mayores de 520 mg/dl durante todo el experimento.

20 *TRANSCURSO TEMPORAL DE LA PRODUCCIÓN DE LÁGRIMA Y SENSIBILIDAD CORNEAL*

25 La producción de lágrima medida con el ensayo de Schirmer (Fig. 2A), y la sensibilidad corneal determinada con un estesiómetro (Fig. 2B), en ratas DB fueron comparables a las de los animales Normales durante las 4 primeras semanas después de las inyecciones de STZ. A partir de la semana 5, y continuando después de eso, las ratas DB tuvieron disminuciones de 40-47% en las puntuaciones de Schirmer y una reducción de 1,5-1,9 veces en la sensibilidad corneal.

PRODUCCIÓN DE LÁGRIMA Y TRATAMIENTO TÓPICO CON NALTREXONA.

30 La administración tópica de 1 gota de NTX restableció la secreción de lágrima en la rata DB al cabo de 1 hora (Fig. 3A). Las ratas Normales y DB NTX tuvieron puntuaciones de Schirmer comparables, mientras que las ratas DB VE presentaron una producción de lágrima inicial que se redujo en más del 39% en cada grupo. La producción de lágrima de las ratas DB sometidas a una 1 gota de NTX fue similar a la de los animales Normales durante al menos 48 horas después de la administración. Sin embargo, en las ratas DB VE se redujeron en un 29-43% en relación a las ratas Normales y a las DB NTX tanto a las 24 como a las 48 horas.

35 Las ratas DB que recibieron tratamiento tópico con NTX durante 1 (Fig. 4) o 5 (Fig. 5) días, c.v.d. (cuatro veces al día), tuvieron puntuaciones de Schirmer que fueron comparables a las de las ratas Normales comenzando 1 hora después de finalizar la exposición al fármaco y se prolongó durante al menos 3 días después de ese momento (Figs. 4, 5). Sin embargo, los animales DB que recibieron vehículo estéril (es decir, el grupo DB VE) tuvieron puntuaciones de producción de lágrima que se redujeron en relación tanto al grupo Normal como al grupo DB NTX en un 32-53%. Noventa y seis horas después de finalizar la administración de NTX, de 1 o 5 días (c.v.d), los efectos de NTX se habían atenuado por lo que la producción de lágrima en el grupo DB NTX se redujo en un 22-59% en relación a los animales Normales, y tuvieron niveles similares de lágrimas que el grupo DB VE. Las mediciones del ensayo de Schirmer del grupo DB NTX se mantuvieron significativamente reducidas en relación a los animales Normales durante al menos después de 3 a 6 días de finalizar el tratamiento con NTX.

SENSIBILIDAD CORNEAL Y TRATAMIENTO TÓPICO CON NALTREXONA

50 La administración tópica de 1 gota de NTX restableció la sensibilidad corneal de las ratas DB al cabo de 1 h (Fig. 3B) y se prolongó durante el período completo de 96 horas del experimento, teniendo las ratas Normales y DB NTX mediciones comparables; las ratas DB VE tuvieron una disminución de 2,3 veces en la sensibilidad respecto a los grupos Normal y DB NTX. Sin embargo, las ratas DB VE tuvieron una reducción en la sensibilidad corneal de 1,4 a 1,8 veces respecto a las ratas normales y DB NTX durante las 96 horas de duración del estudio.

55 Por el contrario, las ratas DB que recibieron tratamiento tópico con NTX durante 1 o 5 días c.v.d. tuvieron puntuaciones de sensibilidad corneal que fueron comparables a las ratas Normales comenzando 1 h después de finalizar la exposición al fármaco y se prolongó durante al menos 4 días después de ese momento. (Fig. 4B, 5B). Sin embargo, los animales DB que recibieron el vehículo estéril (es decir, el grupo DB VE) tuvieron puntuaciones de sensibilidad que se redujeron en relación tanto al grupo Normal como al DB NTX de 1,5 a 2,0 veces. Ciento veinte (120) horas después de finalizar el día 1 de tratamiento con NTX (c.v.d.), el efecto de la NTX había desaparecido, por lo que la sensibilidad del grupo de ratas DB NTX se redujo en 1,8 veces con respecto a la de los animales Normales, y tuvo niveles de sensibilidad similares a los del grupo DB VE. Ciento noventa y dos (192) horas después de finalizar el día 5 de tratamiento con NTX (c.v.d.), la sensibilidad del grupo DB NTX se redujo en 1,9 veces con respecto a la de los animales Normales, y tuvo valores comparables a los del grupo DB VE. Doscientos dieciséis (216) horas después de finalizar el día 5 del régimen con NTX, la sensibilidad corneal permaneció 1,7 veces reducida en el grupo DB NTX respecto al grupo de animales Normales.

MEDICIONES NO INVASIVAS DE INTEGRIDAD CORNEAL

El examen con una lámpara de hendidura portátil durante y después de la administración de NTX no reveló ninguna anomalía de la superficie ocular en ningún animal.

5

PRODUCCIÓN DE LÁGRIMA Y SENSIBILIDAD CORNEAL: TRATAMIENTO TÓPICO CON INSULINA

La administración tópica de 1 gota de INS no tuvo efecto en la producción de lágrima en ratas DB (Fig. 6A). La puntuación de Schirmer para el grupo DB INS se redujo con respecto a la de las ratas Normales en un 35-58% al cabo de 1, 24 y 48 horas, mientras el grupo DB VE estuvo por debajo de lo normal en un 27-61%. Por consiguiente, los valores para los grupos DB INS y DB VE fueron comparables.

10

La sensibilidad corneal de las ratas DB que recibieron INS tópica no fue diferente a la de los animales Normales en cualquier momento (Fig. 6B). Sin embargo, las ratas tratadas con vehículo tuvieron reducciones en las puntuaciones de estesiometría que variaron de 1,3 a 1,8 veces respecto a las de los sujetos Normales y de 1,1 a 1,9 veces respecto al grupo DB INS. La sensibilidad corneal de las ratas normales y DB INS fue comparable a las 1, 24 y 48 horas.

15

Aunque en este ejemplo el modelo de ojo seco en rata era de tipo diabético, se cree que la naltrexona trata el ojo seco independientemente de la causa del ojo seco, por ejemplo, independientemente de si el ojo seco se produce por una lesión corneal en un individuo diabético o por otras causas en un individuo no diabético.

20

Ejemplo 2. Modelo de ojo seco en conejo

Se han establecido diversos modelos en conejo, incluyendo un modelo de ablación de la glándula lacrimal (*Invest. Ophthalmol. Vis Sci* 1988; 29: 374-8), un modelo de denervación lacrimal (*Current Eye Res* 1990; 18: 45S-66), y un modelo de ojo seco inducido por inflamación (*J. Ocul Pharmacol Ther* 2005; 21:139-48).

25

Se realizaron ensayos con naltrexona y naloxona en estos conejos (no diabéticos) después de que se indujera el ojo seco.

30

Ejemplo 3. Modelos de ojo seco en ratón

También se han establecido modelos experimentales de ojo seco en ratón, como se informa en (*Eye Contact Lens* 2005; 31: 175-8 and *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:4223-9).

35

Se realizaron ensayos con naltrexona y naloxona en estos ratones (no diabéticos) después de que se indujera el ojo seco.

Ejemplo 4.

Se realizaron ensayos de ojo seco con ratas macho Sprague-Dawley de 15-22 semanas de vida y se determinaron los efectos terapéuticos de antagonistas opioides. Como se muestra en la Fig. 7, el panel superior muestra que en ratas normales se produce ojo seco (comparando el estado inicial con el estado inicial inferior de un ojo "húmedo"). Cuando se administra una gota de NTX en una solución de VIGAMOX (Alcon Inc., Hünenberg, Suiza) a 10^{-6} M, el estado de ojo seco cambia al cabo de una hora. El ojo "húmedo" se mantuvo a las 24 y 48 horas, y volvió de nuevo al estado de ojo seco a las 72 horas. Además, como se observa en el panel inferior, la humedad de los animales con ojo "húmedo" no cambió con la adición de una gota de NTX. Todas estas mediciones usaron un ensayo denominado Ensayo de Schirmer, como se describe en el Ejemplo 1 (el mismo ensayo que el usado en seres humanos).

40

45

50

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para su uso en el tratamiento del ojo seco en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo la composición: una cantidad eficaz de un antagonista opioide y un vehículo farmacéuticamente aceptable,
en la que dicho antagonista opioide es naltrexona, naloxona, o una sal de las mismas.
2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición se formula como una solución.
- 10 3. La composición para su uso según la reivindicación 1 o 2, en la que dicho antagonista opioide se presenta en dicha composición a una concentración de al menos 10^{-7} M.
- 15 4. La composición para su uso según la reivindicación 1, 2 o 3, en la que dicho antagonista opioide se presenta en dicha composición a una concentración de al menos $0,5$ a 1×10^{-6} M.
5. La composición para su uso según la reivindicación 1 o 2, en la que la composición se administra al menos una vez al día o cada dos días a dicho sujeto.
- 20 6. La composición para su uso según la reivindicación 1, comprendiendo además la composición: al menos un ingrediente activo adicional para el tratamiento del ojo seco.
7. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición se administra al ojo u ojos de dicho sujeto por vía tópica.
- 25 8. La composición para su uso según la reivindicación 2, en la que dicha solución se administra al ojo u ojos de dicho sujeto por medio de gotas.
9. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición se formula como una pomada.

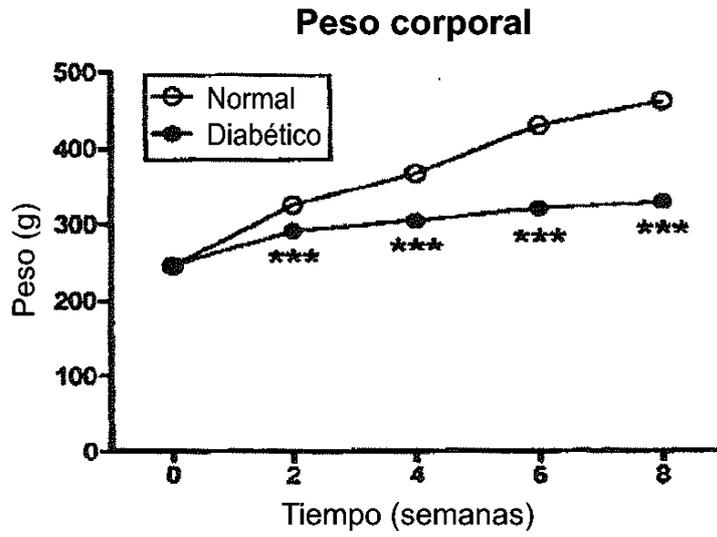


Figura 1A

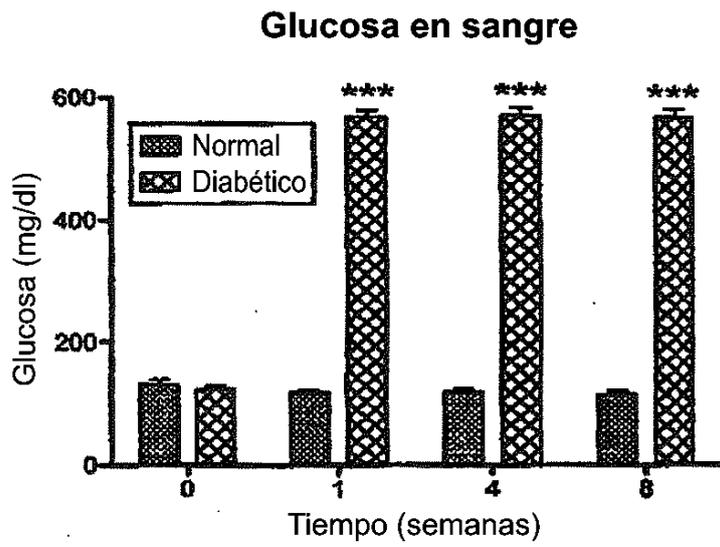


Figura 1B

Ensayo de Schirmer

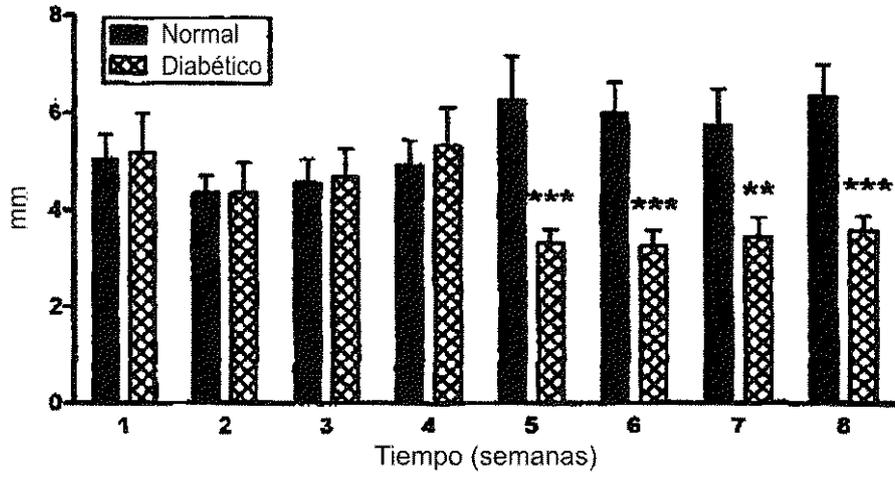


Figura 2A

Sensibilidad Corneal

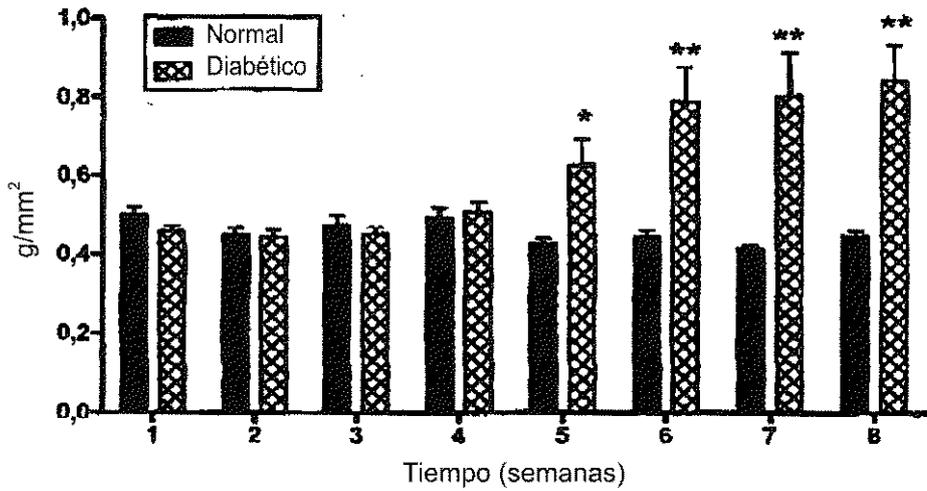


Figura 2B

1 gota de NTX

Ensayo de Schirmer

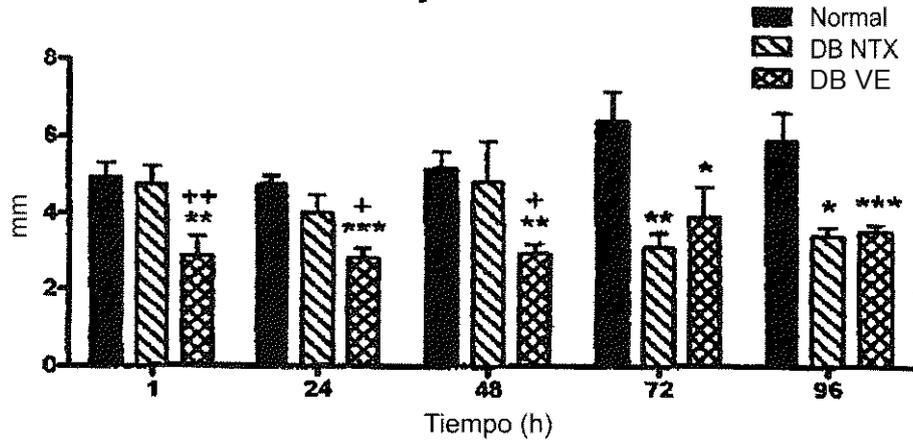


Figura 3A

Sensibilidad Corneal

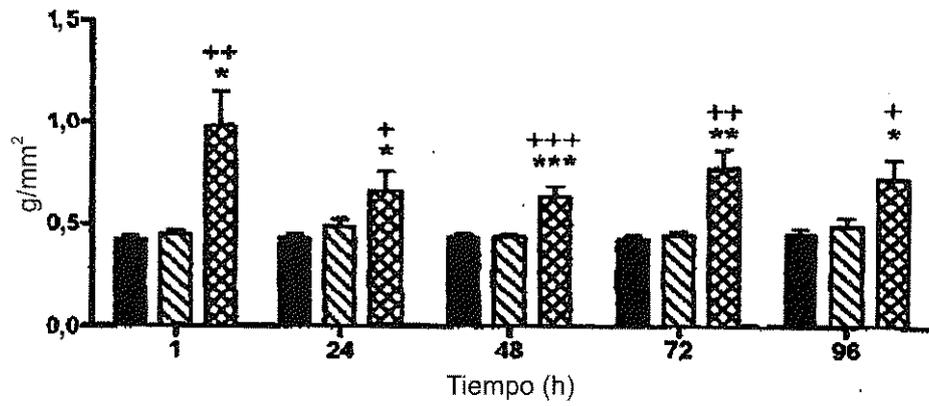


Figura 3B

NTX 1 Día C.V.D.

Ensayo de Schirmer

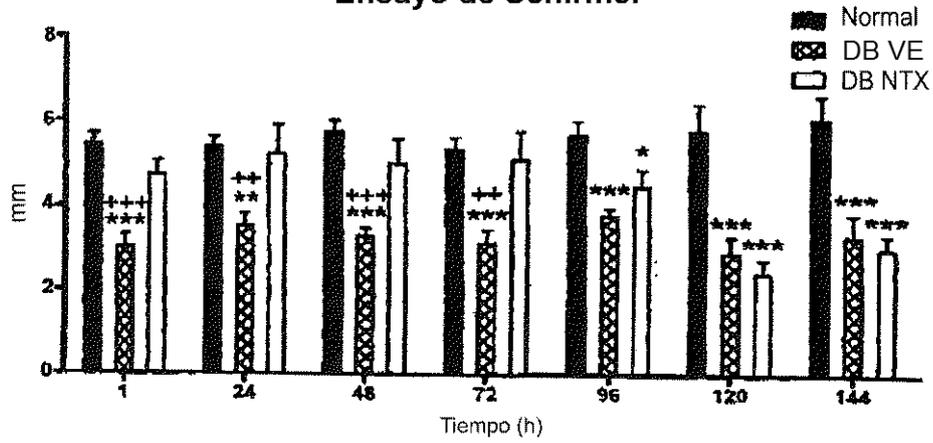


Figura 4A

Sensibilidad Corneal

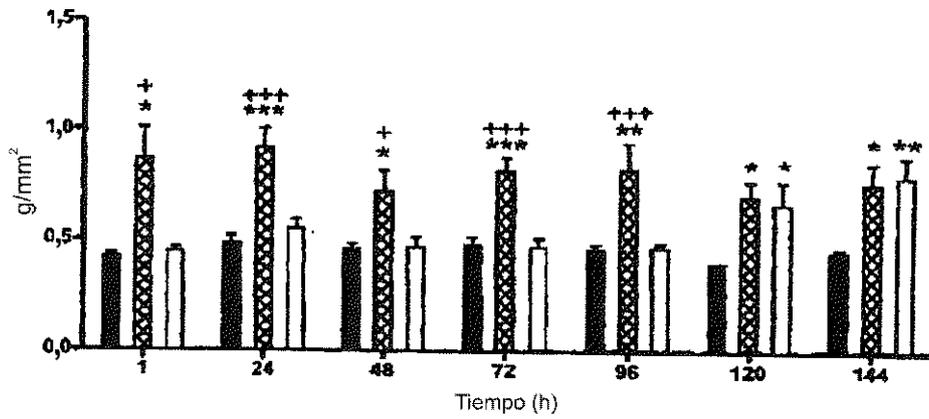


Figura 4B

NTX 5 Días C.V.D.

Ensayo de Schirmer

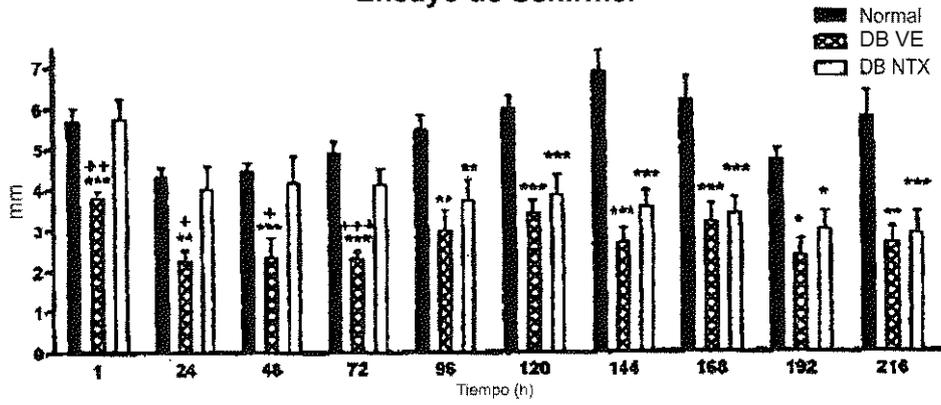


Figura 5A

Sensibilidad Corneal

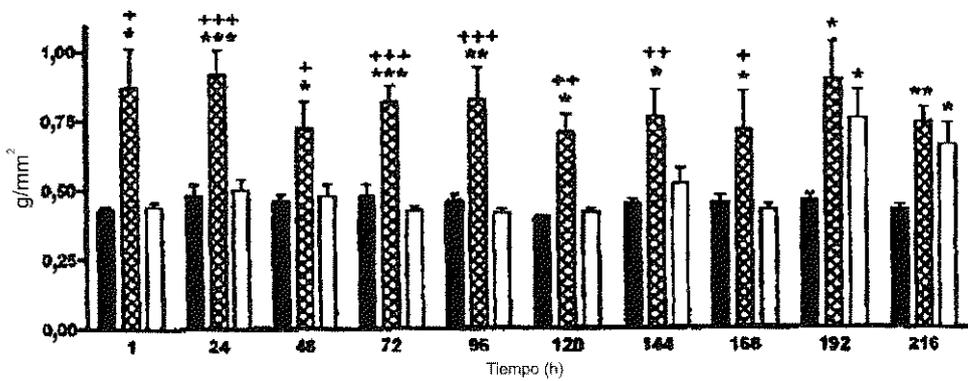


Figura 5B

1 gota de insulina

Ensayo de Schirmer

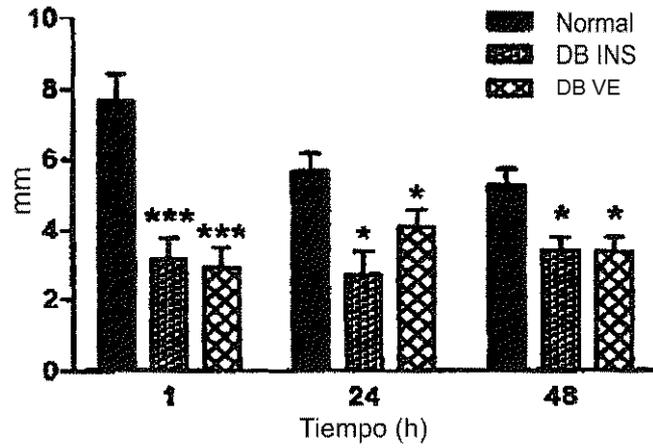


Figura 6A

Sensibilidad Corneal

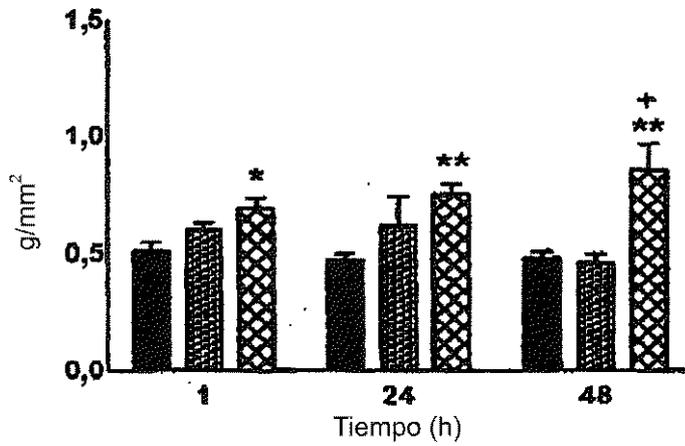


Figura 6B

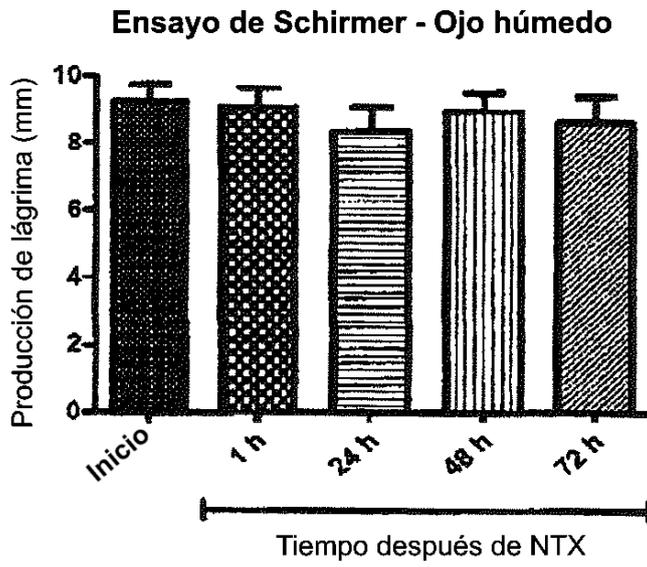
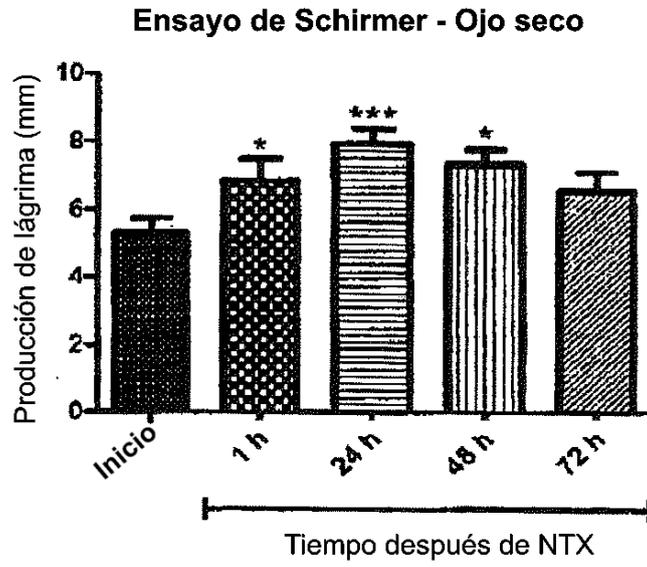


FIGURA 7