

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 473**

51 Int. Cl.:

A61K 31/498 (2006.01) **A61K 9/08** (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01) **A61P 27/02** (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01) **A61K 8/49** (2006.01)

A61K 31/4168 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 33/20 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10838277 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2515917**

54 Título: **Composiciones y métodos para el blanqueamiento del ojo**

30 Prioridad:

17.12.2009 US 287548 P

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

10.11.2015

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:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 550 473 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 y métodos para el blanqueamiento del ojo

5 Antecedentes de la invención

Los receptores adrenérgicos median respuestas fisiológicas a las catecolaminas, norepinefrina y epinefrina, y son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G que tienen siete dominios transmembránicos.

10 Estos receptores, que se dividen farmacológicamente en tipos de receptores α -1, α -2 y β -adrenérgicos, se implican en diversas funciones fisiológicas que incluyen funciones de los sistemas cardiovascular y nervioso central. Los receptores α -adrenérgicos median funciones excitatorias e inhibitorias: los receptores α -1 adrenérgicos son típicamente receptores post-sinápticos excitatorios que generalmente median las respuestas en un órgano efector, mientras que los receptores α -2 adrenérgicos se encuentran postsinápticamente, así como presinápticamente, donde ellos inhiben la liberación de neurotransmisores. Los receptores α -adrenérgicos median, además, la constricción vascular.

15 Los receptores α -2 adrenérgicos actualmente se clasifican en tres subtipos basado en su caracterización farmacológica y molecular: α -2A /D (α -2A en humano y α -2D en rata); α -2B; y α -2C (Bylund y otros., Pharmacol. Rev. 46:121-136 (1994); y Hein y Kobilka, Neuropharmacol. 34:357-366 (1995)). Los subtipos α -2A, α -2B, y α -2C aparecen para regular la contracción arterial y/o venular en algunos lechos vasculares, y los subtipos α -2A y α -2C median además la inhibición por retroalimentación de la liberación de norepinefrina de las terminaciones del nervio simpático.

20 El ojo humano tiene muchos receptores α -2 adrenérgicos. Los agonistas de estos receptores pueden tener un efecto sobre la apariencia de un ojo, causando la reducción del tamaño del lumen de las arteriolas pobladas de receptores α -2 y, particularmente, las arteriolas terminales. Esto puede resultar en vasoconstricción, y más particularmente en la reducción de tamaño del lumen de microvasos, lo que a su vez puede aumentar el grado de constricción de los microvasos por unidad de área de superficie, y por lo tanto, mejorar la apariencia cosmética de los ojos. Los ojos más blancos son tradicionalmente un símbolo social de ojos naturales sanos, e higiene y salud general excelente.

25 Aunque algunos compuestos pueden ser agonistas de ambos receptores α -1 y α -2, hay muchos compuestos que tienen actividad selectiva del agonista α -2, lo que significa que se unen preferentemente a receptores α -2 adrenérgicos. Ellos incluyen la brimonidina (que se ha usado para reducir la presión intraocular en sujetos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular), guanfacina (que se ha usado para controlar la presión sanguínea alta), dexmedetomidina (que se ha usado como un sedante, analgésico, simpaticolítico y ansiolítico), y dopametilololol (que se ha usado como un antihipertensivo adrenérgico de acción central).

30 Sin embargo, los agonistas selectivos de receptores α -2 adrenérgicos, cuando se usan a dosis convencionales de 0,1 % o superior, se asocian con una serie de efectos secundarios indeseables, tales como la hiperemia de rebote. Estos efectos se pueden asociar con una estimulación de intercambio de los receptores α -1 adrenérgicos, como la selectividad de α -2 es una relación de la actividad de los receptores α -2/ α -1.

35 Así, existe una necesidad de nuevas composiciones y métodos que pueden mejorar la apariencia cosmética de los ojos mediante la obtención del blanqueamiento del ojo con efectos secundarios reducidos o eliminados.

40 El documento WO 2010/014552 se refiere a composiciones tópicas y en aerosol para inducir vasoconstricción con baja incidencia de hiperemia de rebote. Las composiciones comprenden agonistas altamente selectivos de los receptores alfa-2 adrenérgicos. Hong y otros.: "Effect of prophylactic brimonidine instillation on bleeding during strabismus surgery in adults" Am J Ophthalmol., 2007 Sep; 144(3):469-70 investiga los efectos de la instilación preoperatoria de 0,15 % brimonidina- purite en el sangrado intraoperatorio y la hemorragia subconjuntival postoperatoria durante la cirugía de estrabismo en sujetos adultos. WO 01/60347 se refiere al uso de la brimonidina para el tratamiento del dolor ocular. US 2004/216749 se refiere a un método para minimizar el reflujo de sangre de una vena episcleral durante una cirugía ocular interna ab que incluye el avance de un aplicador de una cámara anterior a través de la malla trabecular hacia el canal de Schlemm, y administrar un agente vasoconstrictor a aproximadamente el canal de Schlemm para minimizar el reflujo de sangre. Las gotas oculares Alphagan® contienen tartrato de brimonidina al 0,2 % p/v (2 mg/ml). Este producto se indica para la reducción de la presión intraocular (IOP) elevada en sujetos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

45 ABELSON M B y otros: "Tolerance and absence of rebound vasodilation following topical ocular decongestant usage." OPHTHALMOLOGY NOV 1984, vol. 91, núm. 11 describe que 0,2 % nafazolina HCl y 0,5 % tetrahidrozolina HCl tienen capacidad de blanqueamiento de ojos. Estos no producen vasodilatación de rebote.

50 Resumen de la presente invención

55 La presente invención proporciona el uso de composiciones para aumentar la blancura cosmética de un ojo, y métodos para lograr el blanqueamiento cosmético del ojo que usan bajas concentraciones de brimonidina agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico.

En la invención, la concentración de la brimonidina es de 0,01 % a 0,025 %; preferentemente de 0,01 % a 0,02 % en peso por volumen de la composición.

5 En algunos aspectos, la composición puede contener además otros agonistas selectivos del receptor α -2 adrenérgico seleccionados del grupo que consiste de apraclonidina, mivazerol, clonidina, alfa dopametilololol, guanfacina, dexmedetomidina, (+)-(S)-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona, 1-[(imidazolidin-2-il)imino]indazol, y mezclas de estos compuestos.

10 Las composiciones y métodos de la invención se pueden usar para blanquear ojos sanos y/o para reducir la hiperemia en un ojo que se deba a una enfermedad o una afección.

15 La reducción en el enrojecimiento y aumento adicional en la blancura se puede medir en una de las siguientes escalas, tales como la escala McMonnies/Chapman-Davies (MC-D); la escala del Instituto para la Investigación del Ojo (IER, anteriormente conocido como escala CCLRU); la escala Efron; y una escala validada de enrojecimiento bulbar (VBR) desarrollada en el Centro de Investigación de Lentes de Contacto. (*The Use of Fractal Analysis and Photometry to Estimate the Accuracy of Bulbar Redness Grading Scales*, Marc M. Schulze y otros, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2008; 49:1398-1406). Alternativamente, la invención describe también una escala modificada que puede medir con mayor precisión la reducción en el enrojecimiento y el aumento adicional en la blancura.

20 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es una representación gráfica de los efectos de activar los receptores α -1 adrenérgicos;

25 La Figura 2 es una representación gráfica de los efectos de activar preferentemente los receptores α -2 adrenérgicos;

La Figura 3 es una representación visual de tres matices diferentes de blancura;

30 La Figura 4A es una fotografía del ojo de un sujeto con hiperemia;

La Figuras 4B-4D son fotografías de ojos de individuos sanos;

La Figura 5 es una representación visual de la escala de "enrojecimiento" de la invención;

35 La Figura 6A es una fotografía del ojo de un sujeto antes de la administración de 0,025 % brimonidina;

La Figura 6B es una fotografía del mismo ojo como en la Figura 6A después de la administración de 0,025 % brimonidina;

40 La Figura 7 es una fotografía del ojo de un paciente infantil después de la administración de 0,025 % brimonidina;

La Figura 8 es una fotografía de los ojos de un sujeto, se administró 0,025 % brimonidina en el ojo izquierdo; el ojo derecho es el control;

45 La Figura 9 es una fotografía de los ojos de un sujeto, se administró 0,025 % brimonidina en ambos ojos;

La Figura 10 es una fotografía de los ojos de un sujeto, se administró 0,025 % de brimonidina en el ojo derecho; el ojo izquierdo es el control;

50 La Figura 11A es una fotografía de fondo de ojos de un sujeto antes de la administración de 0,025 % brimonidina en el ojo derecho;

La Figura 11B es una fotografía de los ojos del mismo sujeto como en la Figura 11A; se administró 0,025 % brimonidina en el ojo derecho; el ojo izquierdo es el control;

55 La Figura 12 es una fotografía de los ojos de un sujeto, se administró 0,025 % brimonidina en el ojo derecho; el ojo izquierdo es el control;

60 La Figura 13 es una fotografía de los ojos de un sujeto antes de la administración de 0,025 % brimonidina en el ojo derecho;

La Figura 14A es una fotografía del ojo derecho del mismo sujeto como en la Figura 13; se administró después 0,025 % brimonidina en el ojo derecho; y

65 La Figura 14B es una fotografía del ojo izquierdo del mismo sujeto como en la Figura 13; no se administró brimonidina en el ojo izquierdo.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

5 Para los propósitos de la presente invención, los términos a continuación se definen como sigue.

El término "agonistas selectivos de los receptores α -2 adrenérgicos" abarca todos los agonistas de los receptores α -2 adrenérgicos que tienen una afinidad de unión de 100 veces o más por los receptores α -2 sobre los α -1 adrenérgicos.

10 El término "concentraciones bajas" se refiere a concentraciones de entre 0,01 % a 0,025 %; y preferentemente de 0,01 % a 0,02 % en peso por volumen de la composición.

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

20 Como se usa en la presente, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Modalidades de la invención

25 Se encontró sorprendentemente e inesperadamente que la brimonidina agonista selectiva del receptor alfa-2 (α -2) adrenérgico (que se mencionan indistintamente como "agonistas α -2" a través de la solicitud) en concentraciones suficientemente bajas permite una mejoría significativa en la hemodinámica del tejido y se puede usar para el blanqueamiento cosmético de los ojos con efectos secundarios reducidos o eliminados.

30 De este modo, en un aspecto, la invención proporciona el uso de composiciones y métodos para aumentar la blancura del ojo. En una modalidad, la invención proporciona métodos y

El uso de composiciones para obtener el blanqueamiento del ojo en ojos sanos, por encima y además de la reducción de la hiperemia debido a una enfermedad o una afección.

35 Los métodos y el uso de composiciones reivindicados actualmente pueden aumentar la blancura de varios matices del ojo además de los valores iniciales de un ojo en particular. Este aumento de blancura puede ser importante por razones cosméticas u otras. Un ojo normal sano tiene un cierto nivel de fondo de blancura, que varía ligeramente de una persona a otra. La blancura reducida de la esclerótica es frecuentemente vista como cosméticamente menos deseable, y puede ser un indicador de fatiga, falta de sueño, falta de sobriedad, consumo del fármaco, labilidad emocional y mala salud general. La esclerótica más blanca es frecuentemente vista como más cosméticamente deseable, asociada con una mejor higiene y/o salud, y un estilo de vida más limpio y saludable.

40 Sin estar ligados a una teoría específica, la presente invención puede lograr este blanqueamiento adicional a través de la vasoconstricción microvascular de los vasos y, particularmente, los microvasos de la capa blanca del ojo (es decir, la esclerótica). Adicionalmente, las composiciones y métodos de la presente invención pueden afectar la vasoconstricción de la episcleral suprayacente y/o los microvasos del tejido conjuntival que además puede estar implicado en el blanqueamiento del ojo. Se cree que este efecto es similar al blanqueamiento de los dientes, donde la cuantificación en la escala de clasificación incluye una mejoría relativa a un valor inicial estimado, donde blanqueamiento más allá de los valores iniciales se refiere como "blanqueo".

50 En la invención, la concentración de brimonidina es de 0,01 % a 0,025 %; y preferentemente de 0,01 % a 0,02 % en peso por volumen de la composición.

55 El uso de composiciones y métodos en algunos aspectos abarcan todas las formas isoméricas del agonista del receptor α -2 adrenérgico descrito, sus mezclas racémicas, formas enol, formas solvatadas y no solvatadas, análogos, profármacos, derivados, que incluyen pero sin limitarse a los ésteres y éteres, y sales farmacéuticamente aceptables, incluso las sales de adición ácida. Los ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sales son clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico, tartárico y otros ácidos carboxílicos minerales bien conocidos por expertos en la técnica. Las sales se pueden preparar al poner en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de forma convencional. Las formas de base libre se podrían regenerar por el tratamiento de la sal con una solución adecuada de base acuosa diluida tal como hidróxido acuoso diluido, carbonato potásico, amoníaco, y bicarbonato sódico. Las formas de base libre difieren un tanto de sus formas de sales respectivas en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, pero las sales ácidas son equivalentes a sus formas de base libre respectivas para los propósitos de la invención. (Ver, por ejemplo S. M. Berge, y otros, "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 66: 1-19 (1977) que se incorpora en la presente descripción como referencia).

Mientras que un isómero particular, sal, análogo, profármaco u otro derivado de brimonidina funciona como un agonista α -2 altamente selectivo, se puede usar en algunos aspectos de la presente invención.

5 El receptor selectivo α -2 adrenérgico es brimonidina o su sal. En una modalidad más preferida, el agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico es la sal de tartrato de brimonidina.

Composiciones y Métodos de la Invención

10 En una modalidad, la invención proporciona el uso de una composición que comprende una dosis baja de brimonidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, para uso en el aumento de la blancura del ojo.

15 La concentración del agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico está más abajo de la concentración a la que los receptores α -1 adrenérgicos se activan suficientemente para provocar consecuencias vasoconstrictoras isquémicas adversas.

20 En una modalidad preferida, la invención proporciona el uso de una composición acuosa para usar para aumentar la blancura de un ojo, que comprende entre 0,01 % a 0,025 % en peso por volumen de brimonidina y entre 0,1 a 0,5 % en peso por volumen de cloruro de potasio, en donde el pH de dicha composición está entre 7,0 y 8,0, y en donde dicha composición se formula para una administración tópica.

Las composiciones se formulan preferentemente para un mamífero, y con mayor preferencia, para un ser humano.

25 Las composiciones incluyen además cloruro de potasio (KCl) y su concentración está entre 0,1 a 0,5 % en peso por volumen.

En otro aspecto preferido, las composiciones incluyen además calcio (es decir, Ca^{2+}). El término "calcio" incluye, pero no se limita a, sal de calcio. Preferentemente, el calcio es cloruro de calcio (CaCl_2).

30 En una modalidad más preferida, la brimonidina tiene KCl en un intervalo de concentración del 0,25 % en peso por volumen. La concentración mayor de KCl puede contribuir a una duración más prolongada de la acción de las composiciones de la invención.

35 En otra modalidad preferida, las composiciones comprenden además un estabilizador de solubilidad que contiene preferentemente un componente aniónico, tales como conservantes de la clase del peróxido. El estabilizador de solubilidad le permite a uno obtener una mayor penetración de las membranas lipofílicas. En una modalidad preferida, el estabilizador de solubilidad comprende un complejo estabilizado oxiclora, clorita, y perborato sódico.

40 Aún en otro aspecto preferido, las composiciones comprenden inhibidores de óxido nitroso. En una modalidad preferida, los inhibidores de óxido nitroso se seleccionan del grupo que consiste de L-NOMBRE (L-N^G-nitroarginina metil éster), L-NIL (dihidrocloruro de N6-(1-Iminoetil)-L-lisina), L-NIO (dihidrocloruro de N5-(1-Iminoetil)-L-ornitina), y L-canavina, o combinaciones de estos. Preferentemente, la concentración de los inhibidores de óxido nitroso está entre 0,005 % y 0,5 % en peso por volumen.

45 En una descripción de la invención, las composiciones se suministran como soluciones oftálmicas en los ojos. La descripción contempla, además, composiciones tópicas que incluyen, pero sin limitarse a, geles y cremas. Pueden incluir además componentes no-terapéuticos adicionales, que incluyen conservantes, vehículos de suministro, ajustores de la tonicidad, amortiguadores, ajustores de pH, antioxidantes, y agua.

50 Los conservantes incluyen cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, o nitrato fenilmercúrico.

55 Los vehículos de entrega incluyen alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada. Es posible usar además una solución salina fisiológica como vehículo principal.

La tonicidad de los ajustores incluye, una sal tal como cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol o glicerina, u otro ajustador de la tonicidad aceptable farmacéuticamente u oftálmicamente.

60 Los amortiguadores y ajustores de pH incluyen amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de fosfato y amortiguadores de borato. Se entiende que los ácidos o bases se pueden usar para ajustar el pH de la composición según sea necesario.

65 Los antioxidantes incluyen metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

5 Para preparar las composiciones tópicas, se puede simplemente diluir, usando métodos conocidos en la técnica, las soluciones más concentradas de brimonidina. El método exacto de llevar a cabo las diluciones no es crítico. Se pueden usar cualquiera de los diluyentes usados comúnmente, que incluyen los conservantes descritos anteriormente en la solicitud, adecuados para soluciones tópicas.

En otras modalidades, las composiciones se pueden formular y liberar como intravenosas, por vía oral, en aerosol, y composiciones nebulizadas.

10 **Dosificaciones**

Las dosis adecuadas de las composiciones son dependientes de la concentración. La dosificación puede depender de la vía de administración. Las dosificaciones pueden depender además del grado de blanqueamiento deseado por un sujeto.

15 La presente invención se demuestra totalmente más completamente como referencia a los dibujos adjuntos.

20 La Figura (FIG) 1 es una representación gráfica de los efectos de activar los receptores α -1 adrenérgicos. Como se muestra en la FIG. 1, administrar los agonistas del receptor α -1 adrenérgico conduce a la constricción de la arteriola proximal (en el lado izquierdo de la FIG. 1) que a su vez disminuye el flujo de sangre a través de los capilares y provoca isquemia de los tejidos corriente abajo de la arteriola constreñida.

25 La FIG. 2 es una representación gráfica de los efectos de activar preferentemente los receptores α -2 adrenérgicos. Como se muestra en la FIG. 2, administrar los agonistas del receptor α -2 adrenérgico conduce a la constricción de la arteriola terminal, pre-capilar (es decir los vasos sanguíneos más pequeños) (en la izquierda de la FIG. 1) y la constricción de la vénula (en el lado derecho de la FIG. 2). La isquemia se disminuye en comparación con los receptores α -1 adrenérgicos estimulantes, porque la arteriola se abre y se dispone de un poco de oxígeno a los tejidos circundantes por medio del flujo a través de los vasos que conectan las arteriolas y las vénulas.

30 La FIG. 3 es una representación visual de tres matices diferentes de blancura. El ojo humano tiene un límite en su capacidad para discriminar matices de cambio de blancura. El cuadrado central se ajusta a RGB (255 255 255). El modelo de color RGB es un modelo de color aditivo en que se añade luz roja, verde y azul juntas de diversas maneras para reproducir una amplia matriz de colores. En el modelo de color RGB se describe un color mediante la indicación de cuanto color de rojo, verde, y azul se incluye. El color se expresa como un triplete RGB (*rgb*), cada componente del que puede variar de cero a un valor máximo definido. Si todos los componentes están en cero, el resultado es negro; si todos están al máximo, el resultado es el blanco totalmente saturado. RGB (255 255 255) representa el blanco completamente saturado.

35 En el cuadrado de la derecha, la blancura se ha reducido por 5, basado en una escala de oscuridad de 1 a 100, donde el fondo es 100. En el cuadrado a la izquierda, la blancura se ha reducido por 15. La resultante diferencial del matiz de la reducción por 5 está justo por encima del incremento del umbral de diferencia en el blanqueamiento detectable por la mayoría de los seres humanos con ojos normales sanos.

40 La FIG. 4a es una fotografía de un ojo de un paciente con hiperemia. La hiperemia (dilatación de los vasos de la conjuntiva, y menos frecuentemente la epiesclera subyacente y/o la esclerótica) enmascara la blancura de la esclerótica y es una causa común del aumento del enrojecimiento del ojo y una reducción de la blancura del ojo. El resultado es el clásico "ojo rojo". Sin embargo, en un nivel fisiológico más fundamental, la blancura de la esclerótica varía de un individuo a otro, aún en ausencia de patología. Esto se demuestra por las FIGs. 4b-4d, que son fotografías de los ojos de individuos sanos.

45 La FIG. 5 ilustra la nueva escala de acuerdo con la presente invención, que le permite a uno cuantificar el color de la esclerótica además de la eliminación de la hiperemia

Las FIGs 6-14B se explican en los ejemplos.

50 Los siguientes Ejemplos se proporcionan únicamente con propósitos ilustrativos.

EJEMPLOS

60 **Ejemplo 1**

Efecto de la brimonidina sobre el aumento de la blancura de un ojo

65 A un sujeto con glaucoma quien recibía tratamiento de Lumigan® (solución oftálmica al 0,03 % bimatoprost; una marca comercial de Allergan, Inc.), se le administró 0,025 % brimonidina para reducir el enrojecimiento y aumentar la blancura

del ojo. La FIG. 9A es una fotografía del ojo antes de la administración de 0,025 % brimonidina. La FIG. 9B es una fotografía del mismo ojo después de la administración de 0,025 % brimonidina.

5 Este Ejemplo demuestra que 0,025 % brimonidina resultó en una reducción significativa del enrojecimiento y aumento de la blancura del ojo.

Ejemplo 2

Efecto de la brimonidina sobre el aumento de la blancura del ojo

10

A un paciente infantil se le administró 0,025 % brimonidina para reducir el enrojecimiento y aumentar la blancura del ojo. La FIG. 10 es una fotografía del ojo después de la administración de 0,025 % brimonidina.

15 Este Ejemplo demuestra que 0,025 % brimonidina resultó en una reducción significativa del enrojecimiento y aumento de la blancura del ojo.

Ejemplo 3

Efecto de la brimonidina sobre el aumento de la blancura del ojo y la descongestión Nasal

20

A ocho (8) sujetos humanos se administró 0,025 % brimonidina. Los sujetos se administraron con el fármaco en un ojo y se les pidió después que se evaluaran a sí mismos en el espejo para ver si percibían una diferencia en la hiperemia conjuntival entre los ojos. Las evaluaciones se realizaron 5 minutos después de la administración y 4 horas después de la administración. Después de la evaluación de cuatro horas, el fármaco se re-administró.

25

Los resultados del experimento son los siguientes. En la evaluación inicial a los 5 min, ocho de los ocho sujetos informaron hiperemia disminuida y blancura aumentada en el ojo al que la brimonidina se administró. En la evaluación a las cuatro horas, ocho de los ocho sujetos informaron hiperemia disminuida y blancura aumentada en el ojo donde se administró la brimonidina. Además, en la evaluación de las cuatro horas, seis de los ocho sujetos informaron congestión nasal disminuida en el orificio nasal del mismo lado que el ojo en donde se administró el fármaco.

30

Las fotografías de los ojos de los sujetos se tomaron 5 minutos después de la re-administración de brimonidina a las 4 horas después de la administración inicial.

35

La FIG. 8 es una fotografía del sujeto #1, el fármaco se administró en el ojo izquierdo; el ojo derecho es el control;

La FIG. 9 es una fotografía del sujeto #2, el fármaco se administró en ambos ojos;

La FIG. 10 es una fotografía del sujeto # 3, el fármaco se administró en el ojo derecho; el ojo izquierdo es el control;

40

La FIG. 11A es una fotografía del sujeto #4, la fotografía es el valor inicial y se tomó antes de la administración del fármaco;

La FIG. 11B es una fotografía del sujeto # 4, el fármaco se administró en el ojo derecho; el ojo izquierdo es el control; y

45

La FIG. 12 es una fotografía del sujeto # 5, el fármaco se administró en el ojo derecho; el ojo izquierdo es el control.

50 Como se muestra en este Ejemplo, la administración de dosis bajas de brimonidina resultó en una reducción significativa del enrojecimiento y aumento de la blancura de los ojos. Adicionalmente, en varios sujetos, la administración de brimonidina en el ojo resultó en la reducción de la congestión nasal en el orificio nasal del mismo lateral que el ojo en el que se administró el fármaco.

Ejemplo 4

55 Efecto de la brimonidina sobre el aumento de la blancura cosmética de un ojo

Una mujer de 40 años de edad, con los ojos sanos se administró 1gtt (gota por minuto) de 0,025 % brimonidina en el ojo derecho durante tres minutos. La FIG. 13 es una fotografía de ambos ojos de la mujer antes de que el fármaco se administrara. La FIG. 14A es una fotografía de primer plano del ojo derecho y la FIG. 14B es una fotografía de primer plano del ojo izquierdo.

60

Este Ejemplo demuestra que el ojo derecho se blanqueó cosméticamente de forma notable después de la administración de 0,025 % brimonidina.

65

Reivindicaciones

1. Uso de una composición para aumentar la blancura cosmética del ojo, la composición comprende brimonidina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y entre 0,1 a 0,5 % en peso por volumen de cloruro de potasio, en donde dicha concentración de brimonidina está entre 0,01 % a 0,025 % en peso por volumen, y en donde el pH de dicha composición está entre 7,0 y 8.
2. Un método para mejorar la apariencia cosmética de un ojo mediante el aumento de la blancura del ojo, que comprende administrar al ojo una cantidad eficaz de la composición definida en la reivindicación 1.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Figura 1

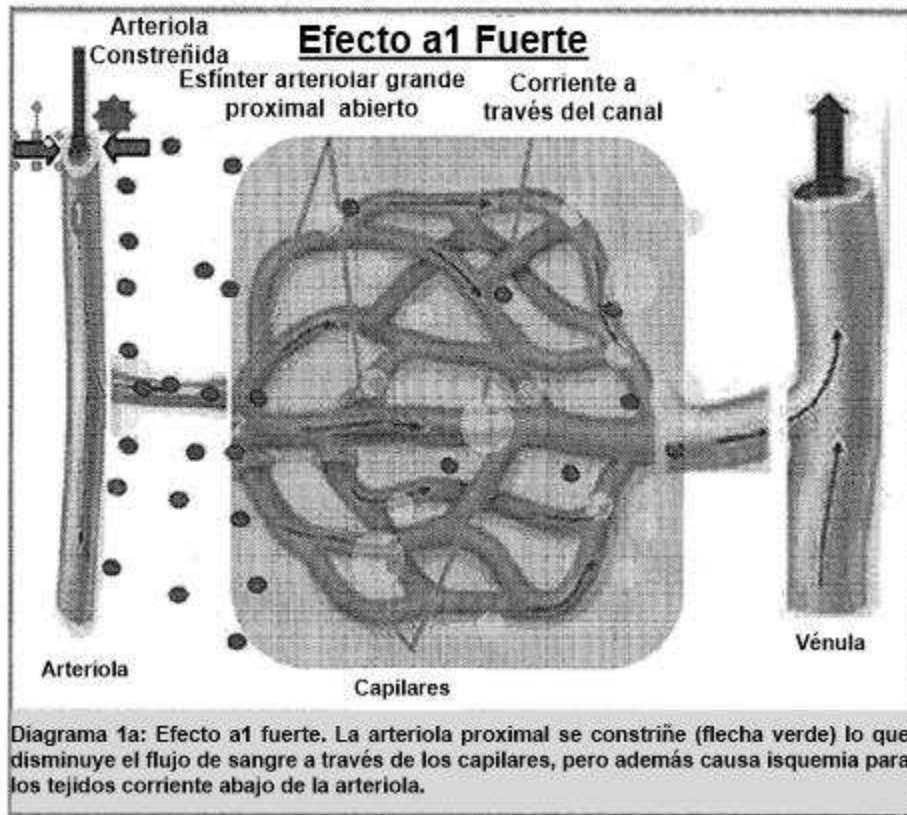


Figura 2

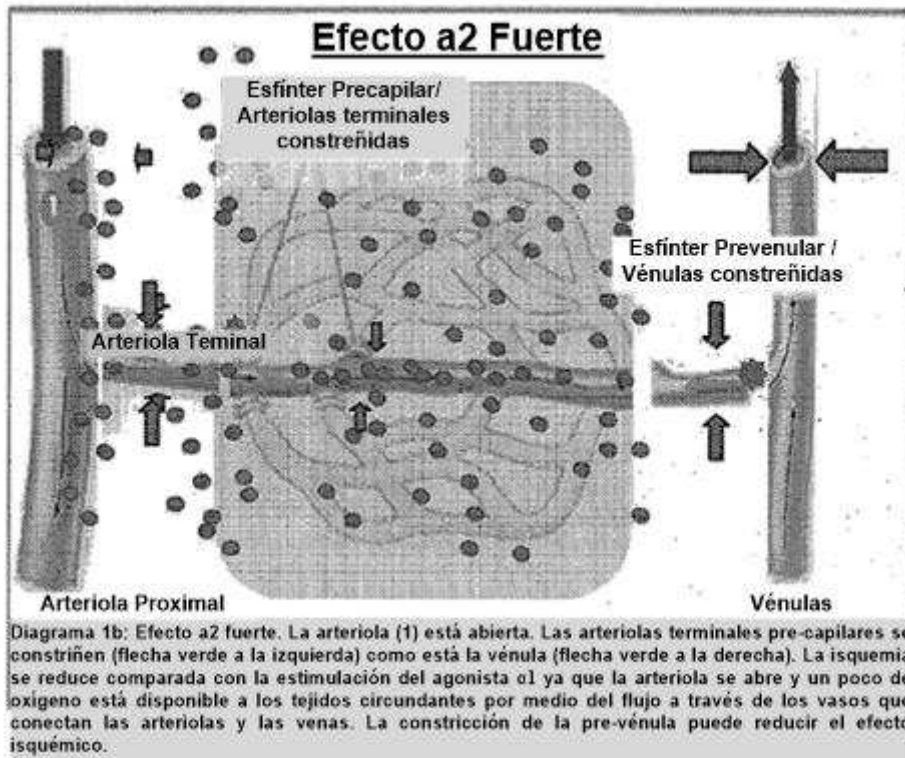


FIG. 3

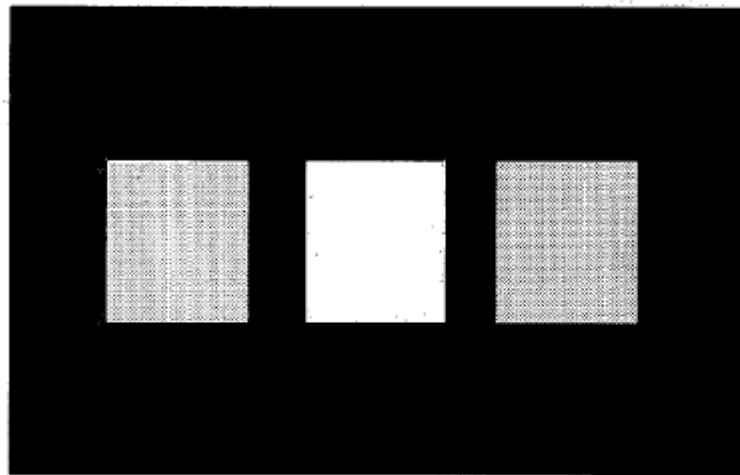


FIG. 4a

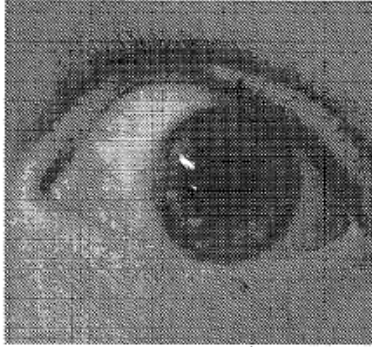


FIG. 4b

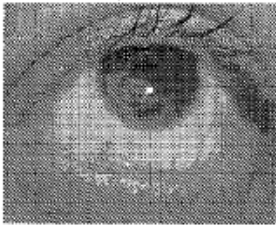


FIG. 4c

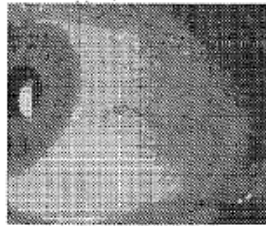


FIG. 4d

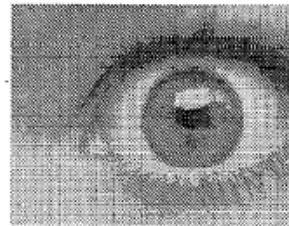


Figura 5



FIG. 6A

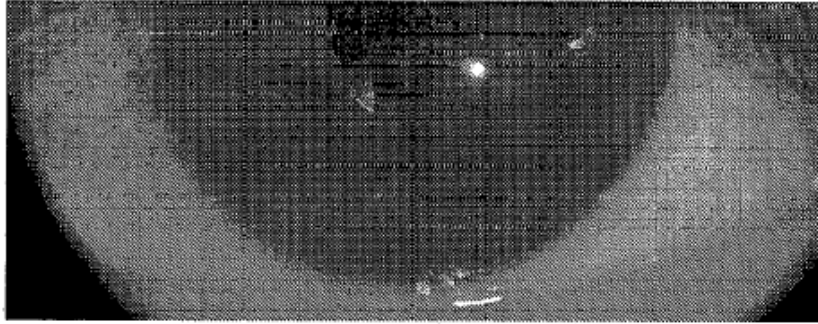


FIG. 6B

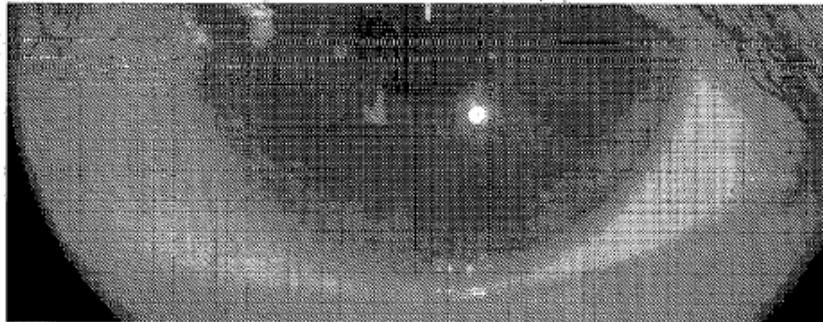


FIG. 7

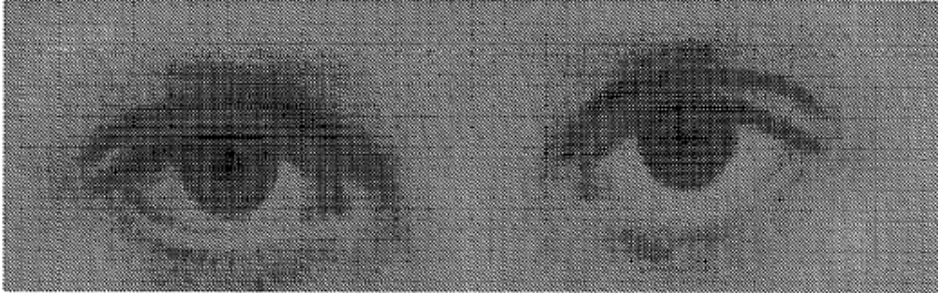


FIG. 8

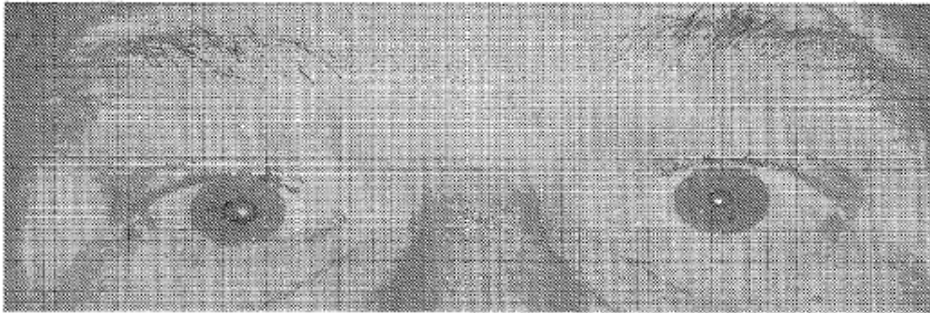


FIG. 9

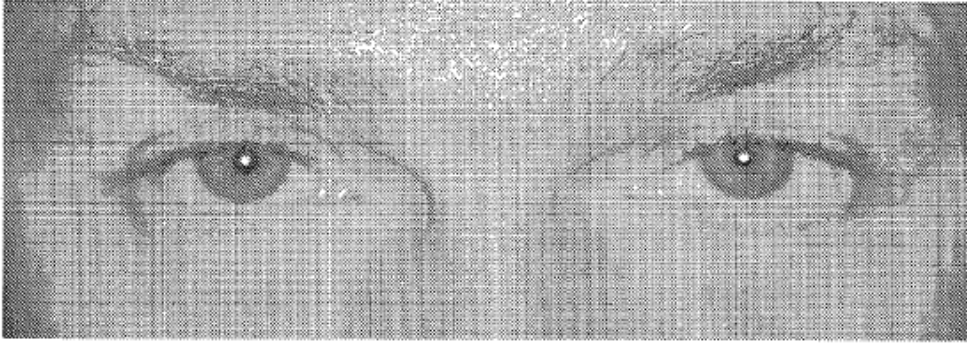


FIG. 10



FIG. 11A



FIG. 11B

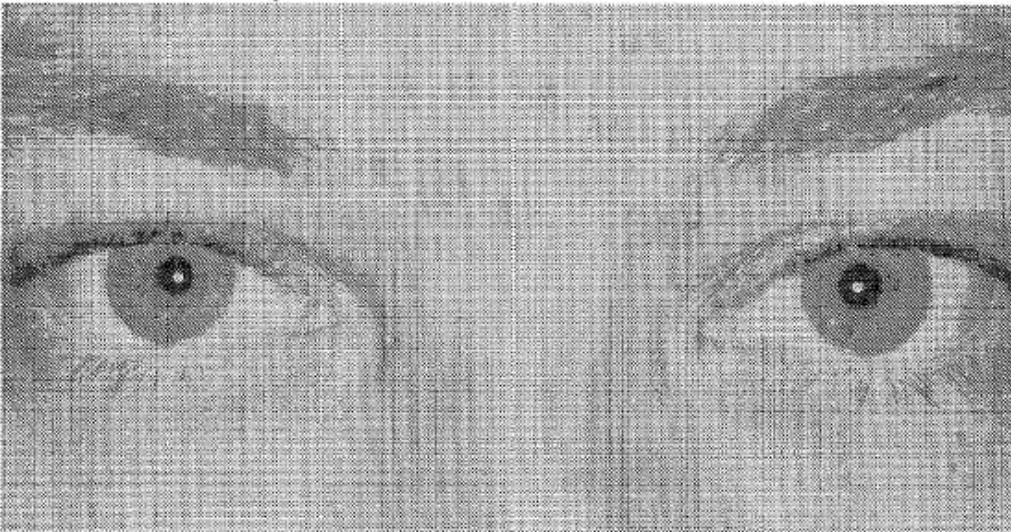


FIG. 12



FIG. 13



FIG. 14A

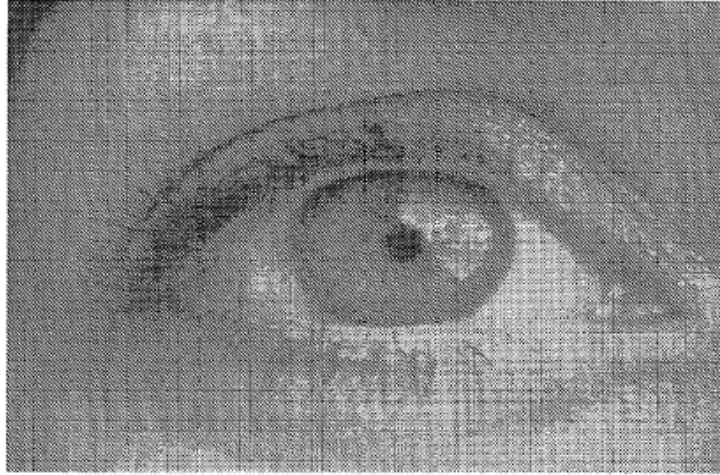


FIG. 14B

