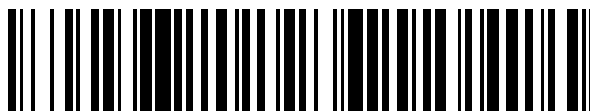


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 616**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/717** (2006.01)

**A61K 31/728** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2005 E 05821259 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 1811959**

54 Título: **Composiciones oftálmicas y métodos para tratar los ojos**

30 Prioridad:

**16.11.2004 US 990811**

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

**11.11.2015**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 DUPONT DRIVE  
IRVINE, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**VEHIGE, JOSEPH, G.;  
SIMMONS, PETER, A. y  
CHANG-LIN, JOAN-EN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 550 616 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 oftálmicas y métodos para tratar los ojos

**Antecedentes de la invención**

5 La presente invención se refiere a composiciones oftálmicas y a métodos útiles para tratar los ojos. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones oftálmicas incluyendo mezclas de componentes que son efectivas para proporcionar protección deseada a las superficies oculares de ojos humanos o animales, y a métodos para tratar ojos humanos o animales usando composiciones oftálmicas, por ejemplo, las presentes composiciones oftálmicas.

10 Los ojos de los mamíferos, tales como ojos humanos y de otros mamíferos (animales), ventajosamente están lubricados adecuadamente para proporcionar confort a los ojos y para proporcionar más efectivamente visión clara, buena. Habitualmente, dicha lubricación se obtiene naturalmente a partir de una película lacrimonal, que se forma sobre la superficie ocular externa expuesta del ojo. Esta película lacrimonal es un fluido complejo que normalmente se repone continuamente por las glándulas lacrimonal, meibomiana, y otras, y cuando está intacta proporciona la hidratación y nutrientes esenciales a la superficie ocular. Además de recubrir y proteger la delicada superficie ocular, la interfase película lacrimonal/aire también sirve como la superficie refractaria inicial del ojo. Sin embargo, en muchos casos, esta película lacrimonal no está presente en una cantidad suficiente, y puede resultar una afección conocida como "ojo seco".

20 Se ha sugerido un número relativamente grande de composiciones para uso en el tratamiento y gestión del síndrome del ojo seco. Por ejemplo, se han usado lágrimas artificiales, que son materiales que tienen composiciones químicas que mimetizan o se parecen al funcionamiento de las lágrimas naturales. Dichas lágrimas artificiales requieren frecuentemente un uso muy frecuente ya que se pierden rápidamente del ojo. Además, aunque humedecen el ojo, su valor en la lubricación del ojo es de alguna manera menor del deseado. Se han sugerido composiciones que incluyen lubricantes específicos. Por ejemplo, se han usado en los ojos varias composiciones que incluyen carboxi metilcelulosas (CMC).

25 En condiciones normales, la superficie ocular de un ojo humano o animal está bañada en lágrimas de una fuerza osmótica normal, por ejemplo, sustancialmente isotónica. Si está fuerza osmótica se incrementa, las células en la superficie ocular están expuestas a un entorno hiperosmótico o hipertónico que resulta en una reducción adversa en el volumen celular debido a pérdida de agua trans-epitelial, y otros cambios no deseados. Los mecanismos compensatorios son limitados, en muchos aspectos, dando lugar al compromiso de la superficie ocular y malestar. Por ejemplo, las células pueden intentar equilibrar la presión osmótica incrementando la concentración de electrolitos interna. Sin embargo, a niveles elevados de electrolitos, el metabolismo celular se altera de muchas maneras, incluyendo la reducción de la actividad enzimática y daño en la membrana. Además, se ha mostrado que un entorno hipertónico es pro-inflamatorio para la superficie ocular.

35 Las células de muchas formas de vida pueden compensar las condiciones hipertónicas a través de la acumulación natural o fabricación de los denominados "solutos compatibles", que funcionan como electrolitos para equilibrar la presión osmótica sin interferir con el metabolismo celular como los electrolitos. Los solutos compatibles o agentes solutos compatibles, generalmente, no están cargados, pueden mantenerse en una célula viva, por ejemplo, una célula ocular, tienen un peso molecular relativamente pequeño y son si no compatibles con el metabolismo celular. Los solutos compatibles también se consideran osmoprotectores ya que pueden permitir el metabolismo celular y/o aumentar la supervivencia celular en condiciones hipertónicas que de otra manera serían restrictivas.

40 Por ejemplo, existe una clase de organismos denominados halófilos que habitan entornos hipersalinos tales como lagos salados, cuencas marinas profundas, y estanques de evaporación creados artificialmente. Estos organismos pueden ser eucariotas o procariotas, y tienen mecanismos para sintetizar y/o acumular una variedad de agentes solutos compatibles, incluyendo polioles, azúcares, y aminoácidos y sus derivados tales como glicina, betaína, prolina, ectoína, y semejantes.

45 La glicerina (glicerol) es un agente osmótico ampliamente usado que se ha identificado como un soluto compatible en una variedad de células de varias especies diferentes. También se considera como un humectante y lubricante oftálmico. En los EEUU, se aplica tópicamente a la superficie ocular para aliviar la irritación a concentraciones de hasta 1%, y se ha usado a concentraciones más altas para impartir fuerza osmótica en medicaciones con receta. Dado su pequeño tamaño y origen biológico, debería cruzar fácilmente las membranas celulares, y recientemente se han identificado canales de transporte en algunos tipos celulares para facilitar el movimiento del glicerol.

50 Aunque el glicerol puede servir como el único soluto compatible, puede ser excesivamente móvil, esto es, cruzar las membranas demasiado libremente, para proporcionar un beneficio prolongado en determinados sistemas. Un ejemplo es la película lacrimonal humana en la que los niveles naturales de glicerol son bajos. Cuando se aplica una preparación tópica, es probable que la migración en la célula ocurra bastante rápidamente. Sin embargo, al disminuir la concentración en la lágrima, el glicerol puede perderse con el tiempo desde la célula a la película lacrimonal, limitando la duración del beneficio.

Otra clase principal de compuestos con propiedades osmoprotectoras en una variedad de tejidos es determinados aminoácidos. En particular, se ha mostrado que la betaína (trimetil glicina) es captada activamente por las células renales en respuesta a un pulso osmótico, y la taurina se acumula por las células oculares en condiciones hipertónicas.

- 5 Todavía existe una necesidad de proporcionar composiciones oftálmicas, por ejemplo, lágrimas artificiales, gotas oculares y semejantes, que sean compatibles con las superficies oculares de los ojos humanos o animales y que sean ventajosamente efectivas para permitir que dichas superficies oculares toleren mejor las condiciones hipertónicas.

10 Las composiciones hipotónicas se han usado en los ojos como un método para contrarrestar los efectos de las condiciones hipertónicas. Estas composiciones inundan efectivamente la superficie ocular con agua, que entra rápidamente en las células cuando se suministra como una lágrima artificial hipotónica. Debido a la rápida movilidad del agua en y fuera de las células, sin embargo, cualquier beneficio de una composición hipotónica tendrá una vida extremadamente corta. Además, se ha demostrado que el mover las células de un entorno hipertónico a un entorno isotónico o hipotónico regula a la baja los mecanismos de transporte para que las células acumulen solutos compatibles. Así, el uso de una lágrima artificial hipotónica reduce la capacidad de las células de soportar la hipertonicidad cuando vuelve poco después de la instilación de gotas.

15 La observación clínica de que agentes tales como carboxi metilcelulosa de sodio (CMC) y hialuronato de sodio (SH) son útiles para el tratamiento de signos y síntomas del síndrome o enfermedad del ojo seco está bien establecida. También se ha mostrado que estos dos agentes polianiónicos son particularmente útiles en condiciones en las que existe el compromiso corneal inducido (CMC y procedimientos quirúrgicos LASIK) o agresión corneal alérgica (SH y úlceras en escudo en alergia).

20 Además, la película lacrimal del ojo humano o animal que se presume normal puede tener niveles elevados (detectables) de Proteína Básica Mayor (MBP) mientras se creía previamente que esta proteína sólo se expresaba en condiciones de alergia con implicación eosinofílica (alergia de fase tardía). Ahora se reconoce que MBP se produce por los Mastocitos (MC) así como los eosinófilos, que se sabe que residen comúnmente en los tejidos de la superficie ocular y se reconoce que se des-granulan, liberando MBP y otros compuestos catiónicos, bajo estimulación antigénica, trauma mecánico, y otras condiciones.

25 Otro grupo de proteínas catiónicas activas en la superficie ocular son una o más de las defensinas, que normalmente son parte del sistema de defensa antimicrobiano del cuerpo. Las defensinas se encuentran a niveles incrementados en la película lacrimal de pacientes con ojo seco, y pueden tener directamente o a través de la interacción con otras sustancias efectos adversos en la salud de la superficie ocular.

30 Existen tratamientos reconocidos designados para reducir la probabilidad de des-granulación de MC, la mayor parte de los cuales se usan en la superficie ocular conjuntamente con el tratamiento de conjuntivitis alérgica estacional o perenne. Sin embargo, una vez ocurre la des-granulación, no hay tratamientos reconocidos para absorber, aclarar o desactivar los mediadores catiónicos liberados incluyendo MBP. La irrigación salina diluiría los agentes pero no es práctica en la mayor parte de los casos. También, datos recientes indican que hay MBP detectable en la superficie ocular incluso en ojos no alérgicos, lo que significa que puede ocurrir una super abundancia de MBP y daño potencial en la superficie ocular de bajo grado en individuos en cualquier tiempo dado.

35 Sería ventajoso proporcionar composiciones oftálmicas que sean efectivas para mitigar frente a o reducir los efectos adversos de materiales catiónicos, por ejemplo, policatiónicos en las superficies oculares de los ojos humanos o animales.

### Resumen de la invención

40 Se han descubierto nuevas composiciones oftálmicas para tratar los ojos. Las presentes composiciones tratan los ojos muy efectivamente, por ejemplo, ojos que padecen o son susceptibles a enfermedades/afecciones, tales como, sin limitación, síndrome del ojo seco, entornos de baja humedad, y estrés/trauma, por ejemplo, debido a procedimientos quirúrgicos y semejantes. En particular, estas composiciones serían útiles para mitigar los efectos dañinos de una película lacrimal hipertónica, independientemente de la causa. Las presentes composiciones son relativamente directas, pueden fabricarse fácilmente y de forma rentable, y pueden administrarse, por ejemplo, administrarse tópicamente, en una superficie ocular de un ojo muy convenientemente.

45 En un aspecto amplio de la presente invención, se proporcionan composiciones oftálmicas que comprenden un componente vehicular acuoso y una cantidad eficaz de un componente de tonicidad que comprende un material seleccionado de componentes de eritritol y mezclas de los mismos. En una realización adicional, el componente de tonicidad comprende un material seleccionado de combinaciones de al menos dos agentes solutos compatibles diferentes.

50 En otro aspecto amplio de la invención, se proporcionan composiciones oftálmicas que comprenden un componente vehicular acuoso y una cantidad eficaz de un componente de tonicidad que comprende un material seleccionado de componentes de xilitol y mezclas de los mismos. La osmolalidad de dichas composiciones es frecuentemente más

alta o mayor que isotónico, por ejemplo, en un intervalo de al menos 310 a aproximadamente 600 o aproximadamente 1.000 mOsmoles/kg.

5 En un aspecto amplio adicional de la invención, se proporcionan composiciones oftálmicas que comprenden un componente vehicular acuoso y una cantidad eficaz de un componente de tonicidad que comprende un material seleccionado de componentes de carnitina y mezclas de los mismos. En una realización particularmente útil, la composición tiene una osmolalidad no isotónica.

10 En cada uno de los aspectos de la invención indicados anteriormente, las presentes composiciones tienen ventajosamente constituyentes químicos de manera que el material o la mezcla de soluto compatible orgánico incluido en el componente de tonicidad es efectivo, cuando la composición se administra en un ojo, para permitir que una superficie ocular del ojo tolere mejor una condición hipertónica en la superficie ocular respecto a una composición idéntica sin el material o la mezcla de agentes solutos compatibles orgánicos.

15 Un aspecto amplio todavía adicional de la invención proporciona composiciones oftálmicas que comprenden un componente vehicular, un componente de tonicidad y un componente polianiónico. El componente de tonicidad está presente en una cantidad efectiva para proporcionar a la composición una osmolalidad deseada, y comprende material componente como se describe anteriormente. El componente polianiónico está presente en una cantidad, cuando la composición se administra a un ojo humano o animal, para reducir al menos un efecto adverso de un material catiónico, por ejemplo, policatiónico en una superficie ocular de un ojo humano o animal respecto a una composición idéntica sin el componente polianiónico. Este material catiónico puede ser de cualquier fuente, por ejemplo, puede ser endógeno, un contaminante medioambiental, o como una consecuencia no deseada de aplicar un agente al ojo, por ejemplo una disolución preservada o producto de limpieza de lentes de contacto. En una realización muy útil, el ácido hialurónico no es el único componente polianiónico. Otros componentes polianiónicos son más adecuados para uso en las presentes composiciones, por ejemplo, son más adecuados que el ácido hialurónico o sus sales para administración tópica a una superficie ocular de un ojo humano o animal. En otra realización de la presente invención, la composición tiene una osmolalidad en un intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 600 ó aproximadamente 1.000 mOsmoles/kg.

25 Un aspecto amplio adicional de la invención proporciona composiciones oftálmicas como se describen anteriormente y un componente polianiónico seleccionado de péptidos polianiónicos, análogos de péptidos polianiónicos, porciones de péptidos polianiónicos, polímeros sustituidos con carboximetilo de azúcares, que incluyen, pero no se limitan a, glucosa y los azúcares semejantes y mezclas de los mismos. Tales componentes polianiónicos están presentes en una cantidad eficaz, cuando las composiciones se administran a un ojo humano o animal, para reducir al menos un efecto adverso de una especie y/o sustancia catiónica, por ejemplo, policatiónica sobre una superficie ocular del ojo con relación a una composición idéntica sin el componente polianiónico.

30 También se describen en la presente memoria métodos para tratar los ojos humanos o animales, para colocar la invención en contexto pero no se reivindican como tales. Dichos métodos comprenden administrar una composición, por ejemplo, una composición según la presente invención, a un ojo humano o animal para proporcionar al menos un beneficio al ojo.

35 Cualquiera y todas las características descritas en la presente memoria y combinaciones de dichas características están incluidas en el alcance de la presente invención siempre que las características de cualquiera de dichas combinaciones no sean mutuamente inconsistentes.

40 Éstos y otros aspectos de la presente invención, son evidentes en la descripción detallada, dibujos adjuntos, ejemplos y reivindicaciones siguientes.

#### **Descripción breve de los dibujos**

La Fig. 1 es una presentación gráfica de la intensidad respecto a quinasas N-terminales de c-jun fosforiladas (p-JNK1 y p-JNK2) de determinadas composiciones oftálmicas.

45 La Fig. 2 es una presentación gráfica de la intensidad respecto a p-JNK1 y p-JNK2 de determinadas composiciones oftálmicas adicionales.

La Fig. 3 es una presentación gráfica de proporciones JNK Fosforilada:total para determinadas composiciones oftálmicas obtenidas usando el método Beadlyte.

50 La Fig. 4 es una presentación gráfica de Quinasa p38 MAP Fosfo:total para determinadas composiciones oftálmicas obtenidas usando el método Beadlyte.

La Fig. 5 es una presentación gráfica de Quinasa ERK MAP Fosfo:total para determinadas composiciones oftálmicas obtenidas usando el método Beadlyte.

La Fig. 6 es una presentación gráfica de un resumen de efectos dependientes de la concentración en resistencia eléctrica trans-epitelial (TEER) para varias composiciones oftálmicas.

La Fig. 7 es una presentación gráfica de los efectos en TEER de varias composiciones oftálmicas incluyendo composiciones que incluyen combinaciones de agentes solutos compatibles.

La Fig. 8 es una presentación gráfica de los efectos en TEER de varias composiciones oftálmicas adicionales incluyendo composiciones que incluyen combinaciones de agentes solutos compatibles.

## 5 Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida a composiciones oftálmicas útiles en el tratamiento de ojos humanos o animales. Como se ha indicado anteriormente, en un aspecto de la invención, se proporcionan composiciones que incluyen un componente vehicular acuoso y un componente de tonicidad que comprende un material seleccionado de componentes de eritritol y mezclas de los mismos, componentes de xilitol y mezclas de los mismos, o componentes de carnitina y mezclas de los mismos. Dichas composiciones incluyen ventajosamente una cantidad efectiva del material de manera que, cuando la composición se administra en un ojo, el material es efectivo para permitir que la superficie ocular de un ojo tolere mejor una condición hipertónica en la superficie ocular respecto a una composición idéntica sin el material.

Aunque tales composiciones pueden tener cualquier tonicidad u osmolalidad adecuada, por ejemplo, una osmolalidad hipotónica, osmolalidad sustancialmente isotónica o una osmolalidad hipertónica, las composiciones muy útiles tienen osmolalidades distintas de la osmolalidad isotónica, por ejemplo, mayores que la osmolalidad isotónica. En una realización, las presentes composiciones tienen osmolalidades en un intervalo de al menos aproximadamente 300 ó aproximadamente 310 a aproximadamente 600 ó aproximadamente 1.000 mOsmoles/kg.

Los polioles, tales como componentes de eritritol, componentes de xilitol y semejantes y mezclas de los mismos, son agentes de tonicidad/osmóticos efectivos, y pueden estar incluidos, solos o en combinación con glicerol y/o otros agentes solutos compatibles, en las presentes composiciones. Sin pretender limitar la invención a ninguna teoría de operación particular, se cree que debido a su tamaño incrementado, respecto al glicerol, estos componentes poliol cuando se usan tópicamente en el ojo, se acumulan en las células más lentamente que el glicerol, pero permanecen en las células durante periodos de tiempo prolongados respecto al glicerol.

En una realización muy útil, pueden usarse conjuntamente mezclas de dos o más componentes soluto compatibles diferentes, por ejemplo, glicerol y/o uno o más componentes poliol adicionales y/o uno o más componentes soluto compatibles adicionales, por ejemplo, uno o más componentes de aminoácido no cargados o zwitteriónicos y semejantes, para proporcionar uno o más beneficios al ojo que no se obtienen usando composiciones que incluyen sólo un único componente soluto compatible.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "componente" tal y como se usa en la presente memoria con referencia a un compuesto dado se refiere al compuesto en sí mismo, isómeros y esteroisómeros, si hay, del compuesto, sales adecuadas del compuesto, derivados del compuesto y semejantes y mezclas de éstos.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "derivado" cuando se refiere a un compuesto dado se refiere a un compuesto que tiene una constitución química o estructura suficientemente similar al compuesto dado de manera que funciona de una manera sustancialmente similar a un compuesto dado sustancialmente idéntico en las presentes composiciones y/o métodos.

El confort y la tolerabilidad pueden considerarse en la formulación de las presentes composiciones. La cantidad de componente soluto compatible orgánico empleada en las presentes composiciones debe ser efectiva para proporcionar al menos un beneficio al ojo de un paciente sin afectar adversamente excesivamente al paciente, por ejemplo, sin inducir excesivamente malestar, lagrimeo reflejo y efectos adversos semejantes.

Para un formulador experto en la técnica, es posible hacer fluidos y geles espesos que se retienen durante periodos mayores en la superficie ocular que los fluidos finos, siendo la compensación frecuentemente una visión borrosa transitoria. Los fluidos y geles espesos sin embargo tienen la ventaja de una dosificación menos frecuente para administrar una cantidad dada de sustancia.

El xilitol o eritritol usados solos pueden requerir un tiempo de contacto prolongado para permitirles funcionar efectivamente como un componente soluto compatible, por ejemplo, debido al tiempo necesario para la captación celular. Sin embargo, una vez in situ, por ejemplo, en las células de la superficie ocular, la acción beneficiosa de equilibrar las condiciones hipertónicas es ventajosamente más larga que con una cantidad equivalente de glicerol, que se mueve más rápidamente al interior y exterior de las células. Dicho beneficio más duradero, y dosificación menos frecuente, puede obtenerse sin visión borrosa.

En una realización, las presentes composiciones incluyen una combinación o mezcla de agentes solutos compatibles, siendo cada agente ventajosamente de un tipo químico diferente y/o teniendo un tamaño molecular y/o movilidad diferente. Los agentes móviles pequeños ofrecen una eficacia rápida pero de corta duración, por ejemplo, protección frente a agresión hipertónica, mientras los agentes menos móviles grandes ofrecen una eficacia de protección retardada pero más duradera.

El xilitol, eritritol y glicerol todos tienen altas concentraciones de grupos hidroxilo: uno por carbono. Los grupos hidroxilo permiten una unión mayor al agua e incrementan la solubilidad del compuesto. En composiciones para el tratamiento del síndrome del ojo seco, dicha alta concentración de grupos hidroxilo puede aumentar el rendimiento de la composición evitando la pérdida de agua de los tejidos.

5 Entre los polioles, se prefieren el xilitol de 5 carbonos, el eritritol de 4 carbonos, y el glicerol de 3 carbonos para uso oftálmico. La forma de 2 carbonos (etilen glicol) es una toxina muy conocida y no es adecuada. Las formas de 6 carbonos (manitol, sorbitol, y compuestos desoxi relacionados) pueden ser útiles en combinación con las moléculas más pequeñas. En una realización, las combinaciones de polioles con 3 a 6 carbonos, y derivados desoxi de 1 y 2 carbonos incluyendo, sin limitación, isómeros, estereo-isómeros y semejantes, según sea apropiado, pueden ser  
10 útiles en la presente invención.

Los aminoácidos no cargados o zwitteriónicos son útiles como componentes soluto compatibles orgánicos según la presente invención.

15 Los componentes de carnitina, por ejemplo, la carnitina en sí misma, isómeros/estereo-isómeros de ésta, sales de ésta, derivados de ésta y semejantes y mezclas de éstos, son componentes soluto compatibles muy útiles en las presentes composiciones oftálmicas. Está muy establecido que la carnitina es necesaria para varias partes del metabolismo de los ácidos grasos, de manera que tiene un papel significativo en el metabolismo de las células hepáticas y musculares. La carnitina puede servir como una fuente de energía para muchos tipos de células, incluyendo las células oculares. Los componentes de carnitina pueden tener propiedades únicas en múltiples papeles, por ejemplo, como osmoprotectores, en el metabolismo de los ácidos grasos, como un antioxidante, en la  
20 estimulación de la cicatrización de heridas, como una chaperona proteica, y en neuroprotección.

El componente soluto compatible orgánico puede proporcionarse ventajosamente en las presentes composiciones usando una combinación de dichos agentes o materiales de diferente tamaño, movilidad, y mecanismo de acción. Los agentes móviles pequeños, tales como polioles más pequeños, se predecirá que ofrecen osmoprotección rápida pero de corta duración. Varios de los aminoácidos y compuestos relacionados pueden funcionar como solutos  
25 compatibles intracelulares duraderos y estabilizadores de proteínas. En la presente invención, los componentes de carnitina pueden usarse solos o en combinación con uno o más componentes soluto compatibles orgánicos amino y/o polioles, por ejemplo, como se describe en la presente memoria.

Los componentes soluto compatibles orgánicos basados en amino y/o componentes que pueden usarse incluyen, pero no están limitados a, betaína, taurina, carnitina, sarcosina, prolina, trimetilaminas en general, otros aminoácidos zwitteriónicos y semejantes y mezclas de éstos. Los polioles que pueden ser útiles en combinación con carnitina y/o uno de los otros componentes soluto compatibles orgánicos basados en amino incluyen, pero no están limitados a, glicerol, propilen glicol, eritritol, xilitol, mio-inositol, manitol, sorbitol y semejantes y mezclas de éstos.

La cantidad del componente soluto compatible incluido en las presentes composiciones puede ser cualquier cantidad adecuada. Sin embargo, dicha cantidad ventajosamente es efectiva para proporcionar un beneficio al ojo como resultado de la administración de la composición que contiene el componente soluto compatible en el ojo. Deben evitarse cantidades excesivas del componente soluto compatible, ya que dichas cantidades pueden causar malestar al paciente y/o daño potencial al ojo que se está tratando. El componente soluto compatible está presente ventajosamente en una cantidad efectiva para proporcionar la osmolalidad deseada a la composición.

La cantidad específica de componente soluto compatible empleada puede variar en un amplio intervalo dependiendo, por ejemplo, de la constitución química global y el uso pretendido de la composición, de la osmolalidad deseada de la composición, del soluto compatible específico o combinación de dichos solutos que se está empleando y factores semejantes. En una realización, la cantidad total de componente soluto compatible incluida en las presentes composiciones puede estar en un intervalo de aproximadamente 0,01% (p/v) o aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) o aproximadamente 2% (p/v) o aproximadamente 3% (p/v) o más.

45 Las células de la superficie corneal responden a fuerzas osmóticas regulando el transporte de sal y agua en un esfuerzo de mantener un volumen celular constante. En condiciones de hipertonicidad crónica, por ejemplo, tales como las que existen en la enfermedad del ojo seco, los mecanismos de transporte para la captación de solutos compatibles, incluyendo varios aminoácidos y polioles, están regulados al alza. En una realización de la presente invención, las composiciones oftálmicas, por ejemplo, lágrimas artificiales, que contienen un componente soluto compatible se formulan para tener una tonicidad más alta o en exceso, ventajosamente en un intervalo de tonicidad de aproximadamente 300 ó aproximadamente 310 a aproximadamente 600 ó aproximadamente 1.000 mOsmoles/kg. Sin pretender limitar la invención a ninguna teoría de operación particular, se cree que, en dichas condiciones, se estimulan los mecanismos tanto inmediatos como a largo plazo para acumular solutos compatibles en las células, permitiendo una captación y retención aumentadas comparado con la actividad celular en condiciones isotónicas o hipotónicas. Una vez el componente soluto compatible es acumulado por las células, las células tienen una protección aumentada frente a una agresión hipertónica en marcha, por ejemplo, causada por el síndrome del ojo seco y/o una o más otras afecciones/enfermedades. Los resultados de esta protección aumentada incluyen metabolismo celular mejorado y supervivencia durante un periodo de horas a días después de la aplicación de una composición oftálmica de la presente invención.

En el sistema lacrimal normal, la producción de lágrimas, drenaje de lágrimas, y evaporación de lágrimas está equilibrado con el fin de proporcionar una superficie ocular húmeda, lubricada. Los valores típicos para la osmolaridad de las lágrimas varían de 290 a 310 mOsmoles/kg en individuos normales, y éstos pueden cambiar a lo largo del día o en respuesta a condiciones medioambientales cambiantes. En el individuo normal, la retroalimentación neural desde la superficie ocular a las glándulas lagrimales controla la producción de lágrimas con el fin de mantener un fluido de la superficie ocular estable. Se ha propuesto que la tonicidad de la película lacrimal es uno de los estímulos principales para esta retroalimentación reguladora. En la enfermedad del ojo seco, la disfunción del aparato de producción (las distintas glándulas), el sistema de drenaje, el mecanismo de señalización neural, o la superficie ocular en sí misma dan lugar a una película lacrimal inadecuada, compromiso en la superficie ocular, y malestar subjetivo.

A nivel celular, la enfermedad del ojo seco se caracteriza habitualmente por un entorno extracelular (película lacrimal) crónicamente hipertónico. Los informes publicados de la tonicidad de la película lacrimal de pacientes con ojo seco proporcionan un intervalo de 300 a 500 mOsmoles/kg, con la mayor parte de los valores entre 320 y 400 mOsmoles/kg. En estas condiciones, las células tenderán a perder agua y/o ganar sales, y pueden producirse cambios en el volumen celular. Se ha mostrado que la hipertonicidad altera los procesos metabólicos celulares, reduce el funcionamiento de los procesos enzimáticos, y da lugar a apoptosis y muerte celular.

Como una defensa frente al pulso hipertónico, se ha demostrado que las células corneales regulan al alza los mecanismos de transporte para solutos no iónicos tales como aminoácidos y polioles, y acumulan estos solutos intracelularmente con el fin de mantener el volumen celular sin cambiar el equilibrio de electrolitos. En estas condiciones, el metabolismo celular se ve menos afectado que con los cambios de volumen y electrolitos, y dichos compuestos se refieren como solutos compatibles. Los solutos compatibles incluyen pero no están limitados a los aminoácidos betaína (trimetilglicina), taurina, glicina, y prolina, y los polioles glicerol, eritritol, xilitol, sorbitol, y manitol. Los solutos compatibles también se consideran osmoprotectores ya que pueden permitir el metabolismo celular o aumentar la supervivencia celular en condiciones hipertónicas que de otra manera serían restrictivas.

Las células acumulan determinados solutos compatibles por biosíntesis en el interior de la célula y otros por un transporte trans-membrana incrementado desde el fluido extracelular (en este caso el fluido lacrimal). En ambos casos, en este proceso están implicadas proteínas específicas sintéticas o de transporte. La evidencia experimental indica que estas proteínas se activan por la presencia de condiciones hipertónicas, y que los eventos de transcripción y traducción para producir estas proteínas están regulados al alza por las condiciones hipertónicas. A la inversa, la evidencia experimental indica que las células corneales y otras expelerán solutos compatibles cuando se exponen a condiciones hipotónicas, o cuando se mueven de un entorno hipertónico a uno isotónico.

En la enfermedad del ojo seco, las células de la superficie corneal están expuestas a un entorno hipertónico, y se estimulan para acumular sustancias osmoprotectoras según estén disponibles. La adición de una lágrima artificial isotónica o hipotónica a la superficie ocular proporciona alivio de los síntomas debido a una lubricación aumentada, pero tiende a regular a la baja los mecanismos en estas células para la acumulación de osmoprotectores. Esto puede resultar en una vulnerabilidad añadida a la agresión osmótica en los minutos a horas siguientes al uso de gotas al volver la película lacrimal a su estado de ojo seco hipertónico.

Las directrices actuales de la FDA estipulan que "una disolución oftálmica debe tener una equivalencia osmótica entre 0,8 y 1,0 de porcentaje de cloruro de sodio para cumplir con las reivindicaciones de etiquetado de 'disolución isotónica'." Esto es equivalente a un intervalo de 274 a 342 mOsm/kg. Además, las directrices de la FDA afirman que "las preparaciones oftálmicas de dos a 5 por ciento de cloruro de sodio son hipertónicas y son productos OTC aceptables cuando se etiquetan como 'disoluciones hipertónicas'." Este intervalo es igual a 684 a 1.711 mOsm/kg. Para los propósitos de la presente invención, una disolución "supra-tónica" se define para tener una osmolalidad intermedia entre estos dos intervalos, o aproximadamente 300 ó 310 a aproximadamente 600 ó aproximadamente 800 ó aproximadamente 1.000 mOsmoles/kg, equivalente a aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,8 por ciento de cloruro de sodio (1,8 % es el máxima directriz de la FDA para disoluciones oftálmicas tóxicas no etiquetadas como hipertónicas).

La presente invención tiene estos conceptos en cuenta formulando una lágrima artificial a niveles supra-tónicos más compatibles con el estado hipertónico existente de la superficie ocular del ojo seco. Además de formularse en el intervalo supra-tónico (aproximadamente 300 ó aproximadamente 310 a aproximadamente 600 ó aproximadamente 1.000 mOsmoles/kg de tonicidad total), las presentes composiciones contienen uno o más agentes solutos compatibles orgánicos como se describe en la presente memoria. La combinación de supra-tonicidad y la inclusión de uno o más solutos compatibles en las presentes composiciones sirve tanto para estimular como para mantener la captación de estas sustancias protectoras en las células de la superficie corneal, y para proporcionar suministros abundantes de estos materiales o sustancias.

Además de cantidades suficientes de solutos compatibles en un medio supra-tónico, las presentes composiciones también pueden contener demulcentes y agentes de viscosidad apropiados, que proporcionan confort y lubricación, y también ventajosamente son efectivos para mantener la composición de soluto compatible orgánico en la superficie ocular durante un tiempo suficiente para aumentar la captación por las células de la superficie corneal.

5 Debe indicarse que las directrices de la FDA indican claramente que la tonicidad final de la formulación puede estar determinada por especies no iónicas así como iónicas. Así, la fórmula puede contener cantidades significativas de glicerol y otros solutos compatibles, y no contener cantidades sustanciales o cualesquiera otros agentes de tonicidad iónicos, tales como sales de sodio. En una realización, los presentes componentes carecen sustancialmente de agentes de tonicidad iónicos.

10 Ventajosamente, las presentes composiciones incluyen una combinación de diferentes agentes solutos compatibles orgánicos efectivos para proporcionar la captación por las células corneales durante el tiempo de exposición a la gota durante el uso, por ejemplo, aproximadamente 5 a aproximadamente 30 minutos, dependiendo de la viscosidad, después de la administración, y para proporcionar retención intracelular durante el periodo de horas entre las aplicaciones de gotas.

Debido a la protección aumentada frente a la agresión osmótica proporcionada por la presente composición, se incrementa la duración del beneficio clínico que resulta de cada dosificación o aplicación. Con el uso regular de las presentes composiciones, la salud de la superficie ocular se aumenta ya que las células son menos pulsadas metabólicamente y la supervivencia aumenta.

15 Otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones que comprenden un componente vehicular y un componente polianiónico. Dichas composiciones que contienen componente polianiónico ventajosamente, aunque en determinadas realizaciones, no necesariamente, incluyen componentes solutos compatibles orgánicos como se describe en la presente memoria.

20 En una realización, se proporcionan composiciones que comprenden un componente vehicular y un componente polianiónico en una cantidad efectiva para tratar una superficie ocular de un ojo en una condición de una población incrementada de especies catiónicas, por ejemplo y sin limitación, Proteína Básica Mayor (MBP) incrementada, y/o especies polianiónicas disminuidas en la superficie. En una realización, las presentes composiciones oftálmicas incluyen componentes polianiónicos presentes en cantidades efectivas, cuando las composiciones se administran a ojos humanos o animales, para reducir al menos un efecto adverso de un material catiónico, por ejemplo, policatiónico, en una superficie ocular respecto a una composición idéntica sin el componente polianiónico.

25 En una realización útil, las composiciones que comprenden componentes polianiónicos, por ejemplo, con o sin los componentes solutos compatibles, pueden usarse efectivamente antes, durante y/o después de procedimientos quirúrgicos, incluyendo sin limitación, procedimientos quirúrgicos en los que el ojo se expone a energía láser, por ejemplo, en el tratamiento de tinción post-LASIK, sequedad y otras complicaciones de la superficie ocular. La etiología del compromiso de la superficie post-LASIK puede ser multifactorial, incluyendo, sin limitación, hipestesia y queratitis neurotrófica inducida quirúrgicamente, daño en las células limbales de la fuerza del anillo de succión, aposición de párpado alterada en el parpadeo debida a topografía corneal alterada, daño químico a la superficie ocular de medicaciones tóxicas y conservantes y semejantes.

35 La administración de composiciones que contienen componente polianiónico, según la presente invención, a la superficie ocular y película lacrimal pueden ser efectivas para tratar una o más o incluso todas, las causas nombradas anteriormente de compromiso de la superficie ocular post-LASIK.

40 En una realización particularmente útil, las presentes composiciones incluyen componentes polianiónicos que mimetizan la actividad, por ejemplo, la actividad anigénica y/o citotóxica, de la pro-parte de MBP, que se ha mostrado que consiste en un polipéptido de 90 residuos. Los agentes útiles incluyen uno o más análogos de polipéptido de esta secuencia o partes de esta secuencia.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "mimetizar" significa que el componente polianiónico, por ejemplo, análogo de polipéptido, tiene una actividad en (más o menos) aproximadamente 5% o aproximadamente 10% o aproximadamente 15% o aproximadamente 20% de la actividad correspondiente de la pro-parte de MBP.

La pro-parte de MBP tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO:1 a continuación:

45 Ihlrsetstf etplgaktlp edeetpeqem eetprelee eeewgsgsed askkdgaves isvpdmvdkn ltcpeedtv kvvgipgq

50 Un análogo de polipéptido de la secuencia pro-parte de la Proteína Básica Mayor o de una parte de la secuencia pro-parte de la Proteína Básica Mayor significa un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 75% o aproximadamente 80% o aproximadamente 85% o aproximadamente 90% o aproximadamente 95% o aproximadamente 99% o más de identidad con una secuencia de aminoácidos continua homóloga comprendida en SEQ ID NO:1, o partes de ésta.

Los polímeros sustituidos con carboximetilo de azúcares, por ejemplo y sin limitación, glucosa y azúcares semejantes, pueden emplearse como componentes polianiónicos según la presente invención.

Además, los componentes polianiónicos útiles adicionales incluyen, sin limitación, carbohidratos modificados, otros polímeros polianiónicos, por ejemplo, y sin limitación, aquellos ya disponibles para uso farmacéutico, y mezclas de



éstos. Pueden emplearse las mezclas de uno o más de los análogos de polipéptido indicados anteriormente y uno o más de los componentes polianiónicos adicionales indicados anteriormente.

Las presentes composiciones son ventajosamente oftálmicamente aceptables, que comprenden un componente vehicular oftálmicamente aceptable, un componente soluto compatible y/o un componente polianiónico.

5 Una composición, componente vehicular u otro componente o material es "oftálmicamente aceptable" cuando es compatible con el tejido ocular, esto es, no causa efectos perjudiciales significativos o excesivos cuando se pone en contacto con el tejido ocular. Preferiblemente, el componente o material oftálmicamente aceptable también es compatible con otros componentes de las presentes composiciones.

10 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "componente polianiónico" se refiere a una entidad química, por ejemplo, una especie cargada iónicamente, tal como un material polimérico cargado iónicamente, que incluye más de una carga aniónica discreta, esto es múltiples cargas aniónicas discretas. Preferiblemente, el componente polianiónico se selecciona del grupo que consiste en materiales poliméricos que tienen múltiples cargas aniónicas y mezclas de éstos.

15 El componente polianiónico puede tener un peso molecular sustancialmente constante o uniforme, o puede estar compuesto por dos o más partes de componente polianiónico de diferentes pesos moleculares. Las composiciones oftálmicas que tienen componentes polianiónicos incluyendo dos o más partes de diferentes pesos moleculares se describen en la Solicitud de Patente U.S. No. de Serie 10/017.817, presentada el 14 de diciembre, 2001, cuya descripción se incorpora por la presente en su totalidad en la presente memoria por referencia.

20 Preferiblemente, la composición tiene una capacidad incrementada de adherirse a un ojo cuando la composición se administra a un ojo respecto a una composición sustancialmente idéntica sin el componente polianiónico. Respecto a la característica de la capacidad incrementada de adherirse a un ojo indicada anteriormente, las presentes composiciones son preferiblemente efectivas para proporcionar lubricación efectiva durante un periodo de tiempo mayor antes de requerir la readministración respecto a una composición sustancialmente idéntica sin el componente polianiónico.

25 Puede emplearse cualquier componente polianiónico adecuado según la presente invención siempre que funcione como se describe en la presente memoria y no tenga un efecto perjudicial sustancial en la composición como un todo o en el ojo al que se administra la composición. El componente polianiónico es preferiblemente oftálmicamente aceptable a las concentraciones usadas. El componente polianiónico incluye preferiblemente tres (3) o más cargas aniónicas (o negativas). En el evento en el que el componente polianiónico es un material polimérico, se prefiere que muchas de las unidades de repetición del material polimérico incluyan una carga aniónica discreta. Los componentes aniónicos particularmente útiles son aquellos que son solubles en agua, por ejemplo, soluble a las concentraciones usadas en las presentes composiciones a temperatura ambiente (ambiental).

35 Los ejemplos de componentes polianiónicos adecuados útiles en las presentes composiciones incluyen, sin limitación, derivados de celulosa aniónicos, polímeros que contienen ácido acrílico aniónicos, polímeros que contienen ácido metacrílico aniónicos, polímeros que contienen aminoácido aniónicos y mezclas de éstos. Los derivados de celulosa aniónicos son muy útiles en la presente invención.

Una clase particularmente útil de componentes polianiónicos son uno o más de los materiales poliméricos que tienen múltiples cargas aniónicas. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a:

carboxi metilcelulosas metálicas

40 carboxi metilhidroxietilcelulosas metálicas

carboxi metilalmidones metálicos

carboxi metilhidroxietilalmidones metálicos

gomas de carboxi metilpropil metálicas

poliacrilamidas y poliacrilonitrilos hidrolizados

45 heparina

glucoaminoglicanos

ácido hialurónico

condroitín sulfato

dermatán sulfato

50 péptidos y polipéptidos

ácido algínico

alginatos metálicos

homopolímeros y copolímeros de uno o más de:

ácidos acrílico y metacrílico

5 acrilatos y metacrilatos metálicos

ácido vinilsulfónico

vinilsulfonato metálico

aminoácidos, tales como ácido aspártico, ácido glutámico

y semejantes

10 sales metálicas de aminoácidos

ácido p-estirenosulfónico

p-estirenosulfonato metálico

ácidos 2-metacrililoiloxietilsulfónico

2-metacrililoiloxetilsulfonatos metálicos

15 ácidos 3-metacrililoiloxi-2-hidroxi-propilsulfónicos

3-metacrililoiloxi-2-hidroxi-propilsulfonatos metálicos

ácidos 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico

2-acrilamido-2-metilpropanosulfonatos metálicos

ácido alilsulfónico

20 alilsulfonato metálico y semejantes.

Se consiguen excelentes resultados usando componentes polianiónicos seleccionados de carboxi metilcelulosas y mezclas de éstas, por ejemplo, carboxi metilcelulosas de metal alcalino y/o metal alcalinotérreo.

Las presentes composiciones son preferiblemente disoluciones, aunque pueden emplearse otras formas, tales como pomadas, geles, y semejantes.

25 El componente vehicular es oftálmicamente aceptable y puede incluir uno o más componentes que son efectivos para proporcionar dicha aceptabilidad oftálmica y/o beneficiar de otra manera a la composición y/o al ojo al que se administra la composición y/o al paciente cuyo ojo se está tratando. Ventajosamente, el componente vehicular está basado en agua, por ejemplo, que comprende una cantidad principal que es al menos aproximadamente 50% en peso, de agua. Otros componentes que pueden incluirse en los componentes vehiculares incluyen, sin limitación,

30 componentes tampón, componentes de tonicidad, componentes conservantes, ajustadores del pH, componentes encontrados comúnmente en lágrimas artificiales y semejantes y mezclas de éstos.

Las presentes composiciones tienen preferiblemente viscosidades en exceso de la viscosidad del agua. En una realización, la viscosidad de las presentes composiciones es al menos aproximadamente 10cps (centipoise), más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 10 cps a aproximadamente 500 cps o aproximadamente 1.000 cps. Ventajosamente, la viscosidad de la presente composición está en un intervalo de aproximadamente 15 cps o aproximadamente 30 cps o aproximadamente 70 a aproximadamente 150 cps o aproximadamente 200 cps o aproximadamente 300 cps o aproximadamente 500 cps. La viscosidad de la presente composición puede medirse de cualquier manera adecuada, por ejemplo, convencional. Un viscosímetro Brookfield convencional mide dichas viscosidades.

40 En una realización muy útil, el componente polianiónico está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, preferiblemente aproximadamente 0,2% a aproximadamente 2,5%, más preferiblemente aproximadamente 0,2% a aproximadamente 1,8% y aún más preferiblemente aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,3% (p/v) de la composición.

45 Otros componentes que pueden incluirse en los componentes vehiculares incluyen, sin limitación, componentes tampón, componentes de tonicidad, componentes conservantes, ajustadores del pH, componentes encontrados

comúnmente en lágrimas artificiales, tales como uno o más electrolitos, y semejantes y mezclas de éstos. En una realización muy útil, el componente vehicular incluye al menos uno de los siguientes: una cantidad efectiva de un componente tampón; una cantidad efectiva de un componente de tonicidad; una cantidad efectiva de un componente conservante; y agua.

- 5 Estos componentes adicionales son preferiblemente oftálmicamente aceptables y pueden elegirse de materiales que se emplean convencionalmente en composiciones oftálmicas, por ejemplo, composiciones usadas para tratar ojos que padecen síndrome de ojo seco, formulaciones de lágrimas artificiales y semejantes.

Las concentraciones efectivas aceptables para estos componentes adicionales en las composiciones de la invención son fácilmente evidentes para el experto en la técnica.

- 10 El componente vehicular incluye preferiblemente una cantidad efectiva de un componente que ajusta la tonicidad para proporcionar a la composición la tonicidad deseada. El componente vehicular incluye preferiblemente un componente tampón que está presente en una cantidad efectiva para mantener el pH de la composición en el intervalo deseado. Entre los componentes que ajustan la tonicidad adecuados que pueden emplearse están aquellos usados convencionalmente en composiciones oftálmicas, tales como uno o más de varias sales inorgánicas y semejantes.
- 15 El cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, dextrosa, glicerina, propileno glicol y semejantes y mezclas de éstos son componentes que ajustan la tonicidad muy útiles. Entre los componentes tampón o agentes tamponadores adecuados que pueden emplearse están aquellos usados convencionalmente en composiciones oftálmicas. Las sales tampón incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo y/o de amonio, así como citrato, fosfato, borato, lactato y sales semejantes y mezclas de éstas. También pueden emplearse tampones orgánicos
- 20 convencionales, tales como tampón de Goode y semejantes.

- Cualquier componente conservante adecuado puede incluirse en las presentes composiciones siempre que dicho componente sea efectivo como un conservante en presencia del componente polianiónico. Así, es importante que el componente conservante no se vea afectado sustancialmente por la presencia del componente polianiónico. Por supuesto, el componente conservante elegido depende de varios factores, por ejemplo, el componente polianiónico
- 25 específico presente, los demás componentes presentes en la composición, etc. Los ejemplos de componentes conservantes útiles incluyen, pero no están limitados a, per-sales, tales como perboratos, percarbonatos y semejantes; peróxidos, tales como muy bajas concentraciones, por ejemplo, aproximadamente 50 a aproximadamente 200 ppm (p/v), de peróxido de hidrógeno y semejantes; alcoholes, tales como alcohol bencílico, clorobutanol y semejantes; ácido sórbico y sales oftálmicamente aceptables de éste y mezclas de éstos.

- 30 La cantidad de componente conservante incluida en las presentes composiciones que contienen dicho componente varía en un intervalo relativamente amplio dependiendo, por ejemplo, del componente conservante específico empleado. La cantidad de dicho componente está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,000001% a aproximadamente 0,05% o más (p/v) de la presente composición.

- Una clase particularmente útil de componentes conservantes son los precursores de dióxido de cloro. Los ejemplos
- 35 específicos de precursores de dióxido de cloro incluyen dióxido de cloro estabilizado (SCD), cloritos metálicos, tales como cloritos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, y semejantes y mezclas de éstos. El clorito de sodio de grado técnico es un precursor de dióxido de cloro muy útil. Los complejos que contienen dióxido de cloro, tales como complejos de dióxido de cloro con carbonato, dióxido de cloro con bicarbonato y mezclas de éstos también están
- 40 incluidos como precursores de dióxido de cloro. La composición química exacta de muchos precursores de dióxido de cloro, por ejemplo, SCD y los complejos de dióxido de cloro, no se entiende completamente. La fabricación o producción de determinados precursores de dióxido de cloro se describe en McNicholas Patente U.S. 3.278.447, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria por referencia. Los ejemplos específicos de productos SCD
- 45 útiles incluyen los vendidos con la marca registrada Purite7 por Allergan, Inc., el vendido con la marca registrada Dura Klor por Rio Linda Chemical Company, Inc., y el vendido con la marca registrada Anthium Dioxide por International Dioxide, Inc.

El precursor de dióxido de cloro está incluido en las presentes composiciones para conservar efectivamente las composiciones. Dichas concentraciones conservantes efectivas están preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,0002 o aproximadamente 0,002 a aproximadamente 0,02% ( $^{w/v}$ ) o mayores de las presentes composiciones.

- 50 En el evento en el que los precursores de dióxido de cloro se empleen como componentes conservantes, las composiciones tienen preferiblemente una osmolalidad de al menos aproximadamente 200 mOsmol/kg y están tamponadas para mantener el pH en un intervalo fisiológico aceptable, por ejemplo, un intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 o aproximadamente 10.

- Las presentes composiciones incluyen preferiblemente una cantidad efectiva de un componente electrolito, que es
- 55 uno o más electrolitos, por ejemplo, como el que se encuentra en las lágrimas naturales y formulaciones de lágrimas artificiales. Los ejemplos de dichos electrolitos particularmente útiles para inclusión en las presentes composiciones incluyen, sin limitación, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales inorgánicas de metales alcalinotérreos, y mezclas de éstas, por ejemplo, sales de calcio, sales de magnesio y mezclas de éstas. Se obtienen resultados muy

buenos usando un componente electrolito seleccionado de cloruro de calcio, cloruro de magnesio y mezclas de éstos.

5 La cantidad o concentración de dicho componente electrolito en las presentes composiciones puede variar ampliamente y depende de varios factores, por ejemplo, el componente electrolito específico que se está empleando, la composición específica en la que el electrolito se va a incluir y factores semejantes. En una realización útil, la cantidad de componente electrolito se elige para parecerse al menos, o incluso parecerse sustancialmente, a la concentración de electrolito en las lágrimas humanas naturales. Preferiblemente, la concentración del componente electrolito está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 o aproximadamente 1% de la presente composición.

10 Las presentes composiciones pueden prepararse usando procedimientos y técnicas convencionales. Por ejemplo, las presentes composiciones pueden prepararse mezclando los componentes entre sí, tal como en una preparación.

15 Como ilustración, en una realización, las partes de componente polianiónico se combinan con agua purificada y se dispersan en el agua purificada, por ejemplo, mezclando y/o agitando. Los demás componentes, tales como el componente tampón, componente de tonicidad, componente electrolito, componente conservante y semejantes, se introducen al continuar el mezclado. La mezcla final se esteriliza, tal como esterilización con vapor, por ejemplo, a temperaturas de al menos aproximadamente 100°C, tal como en un intervalo de aproximadamente 120°C a aproximadamente 130°C, durante un tiempo de al menos aproximadamente 15 minutos o al menos aproximadamente 30 minutos, tal como en un intervalo de aproximadamente 45 a aproximadamente 60 minutos. En una realización, el componente conservante se añade preferiblemente a la mezcla después de la esterilización. El producto final se filtra preferiblemente, por ejemplo, a través de un filtro de cartucho esterilizado de 20 micrómetros, tal como un cartucho de filtro de claridad de 20 micrómetros, por ejemplo, vendido por Pall con la marca registrada HDC II, para proporcionar una disolución clara, regular, que se utiliza para llenar asépticamente contenedores, por ejemplo, contenedores teal de polietileno de baja densidad.

25 Alternativamente, cada una de las partes de componente polianiónico puede mezclarse con agua purificada para obtener disoluciones de partes de componente polianiónico individuales. Mediante el mezclado de las disoluciones de partes de componente polianiónico individuales entre sí, se obtiene una mezcla de forma fácil y efectiva que tiene la proporción deseada, controlada, de las partes de componente polianiónico individuales. La disolución mezclada puede combinarse con los demás componentes, esterilizarse y utilizarse para llenar contenedores, como se ha indicado anteriormente.

30 En una realización particularmente útil, se obtiene una disolución de las partes de componente polianiónico y agua purificada, como se ha indicado anteriormente. Esta disolución se esteriliza, por ejemplo, como se ha indicado anteriormente. Separadamente, los demás componentes que se van a incluir en la composición final se solubilizan en agua purificada. Esta última disolución se esteriliza por filtración, por ejemplo, a través de un filtro esterilizador de 0,2 micrómetros, tal como el vendido por Pall con la marca registrada Suporflow, en la disolución que contiene componente polianiónico para formar la disolución final. La disolución final se filtra, por ejemplo, como se ha indicado anteriormente, para proporcionar una disolución clara, regular, que se utiliza para llenar asépticamente contenedores, como se ha indicado anteriormente.

35 Las presentes composiciones pueden usarse efectivamente, según se necesite, por métodos que comprenden administrar una cantidad efectiva de la composición en un ojo que necesita lubricación, por ejemplo, un ojo que padece el síndrome del ojo seco o que tiene una propensión al síndrome del ojo seco. La etapa de administración puede repetirse según se necesite para proporcionar la lubricación efectiva a dicho ojo. El modo de administración de la presente composición depende de la forma de la composición. Por ejemplo, si la composición es una disolución, pueden aplicarse gotas de la composición al ojo, por ejemplo, a partir de un gotero ocular convencional. En general, las presentes composiciones pueden aplicarse en la superficie del ojo sustancialmente de la misma manera en la que se aplican las composiciones oftálmicas convencionales. Dicha administración de las presentes composiciones proporciona beneficios sustanciales e inesperados, como se describe en otro lugar de la presente memoria.

40 Los ejemplos siguientes no limitativos ilustran determinados aspectos de la presente invención. En los siguientes ejemplos, las composiciones que contienen carnitina, eritritol o xilitol son composiciones según la presente invención. Se proporcionan otras composiciones como referencia y no están reivindicadas en esta patente.

### Ejemplo 1

55 En este experimento, se aislaron células epiteliales corneales del ojo de un conejo y se crecieron en condiciones tales que se diferencian en un cultivo en capas "air-lift" que incluye células basales, aladas, y escamosas. Al crecer y diferenciarse, estos cultivos desarrollaron uniones fuertes entre las células que proporcionan la base para una resistencia eléctrica trans-epitelial (TEER) a través de las capas de células entre las superficies apical y basal. El valor TEER es una medida sensible del crecimiento, diferenciación y salud celulares.

Después de 5 días en cultivo durante las cuales se forma la estructura en capas, se exponen diferentes pocillos del cultivo a fluido hipertónico (400 mOsmoles/kg) con o sin la adición de uno de 6 solutos compatibles candidatos a una

concentración baja (2 mM). El TEER se midió después de 22 horas de exposición. El valor TEER se expresó como un porcentaje del valor TEER obtenido a partir de un cultivo similar en condiciones isotónicas (300 mOsmol/kg). Los resultados de estos ensayos se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Resultados de los Ensayos**

<b>Soluto Compatible</b>	<b>TEER (como % de control isotónico) a las 22 horas</b>
Control Isotónico	100%
Control Hipertónico	23,3
2 mM Taurina	39.8
2 mM Betaína	53,3
2 mM Carnitina	118,9
2 mM Eritritol	107.4
2 mM Mio-Inositol	74.8
2 mM Xilitol	94,1

5

Estos resultados demuestran que todos los candidatos ensayados tienen alguna capacidad osmoprotectora, incrementando el TEER respecto al control hipertónico. Sorprendentemente, de los agentes ensayados, la carnitina produjo el máximo beneficio. Sin pretender limitar la invención a ninguna teoría de operación particular, se cree que los resultados beneficiosos obtenidos con la carnitina pueden estar relacionados con los múltiples papeles de la carnitina en el metabolismo energético y otros mecanismos celulares así como sus efectos osmoprotectores.

10

Además, y también inesperadamente, el eritritol proporcionó los mejores resultados entre los polioles ensayados. El xilitol y mio-inositol proporcionaron buenos resultados.

Estos resultados indican que cada uno de los 6 compuestos candidatos, y preferiblemente, carnitina, eritritol, xilitol y mio-inositol, pueden ser útiles en composiciones oftálmicas, por ejemplo, para mitigar frente a condiciones hipertónicas en superficies oculares de ojos humanos o animales.

15

De nuevo, sin pretender limitar la invención a ninguna teoría de operación particular, se cree que, debido a los diferentes papeles que pueden jugar estos compuestos, las combinaciones de 2 o más de estos compuestos, por ejemplo, incluyendo al menos un poliol y al menos un aminoácido, probablemente proporcionen protección incrementada de superficies corneales de agresiones, por ejemplo, debidas a la desecación e hiperosmolaridad, tal como ocurre en la enfermedad del ojo seco.

20

## **Ejemplo 2**

JNK fosforilada (la forma activada de la proteína quinasa asociada al estrés, SAPK) juega un papel clave en la inducción de la inflamación y apoptosis en respuesta a estrés, incluyendo hiperosmolaridad.

Los tejidos corneoesclerales humanos, de donantes con edad 16-59 años se obtuvieron del Lions Eye Bank de Tejas (Houston, TX). Las células epiteliales corneales se crecieron a partir de explantes limbales. Brevemente, después de retirar cuidadosamente la córnea central, conjuntiva en exceso e iris y endotelio corneal, el anillo limbal se cortó en 12 partes iguales (aproximadamente 2 x 2 mm de tamaño cada una). Dos de estas partes se pusieron con el lado epitelial hacia arriba en cada pocillo de placas de cultivo de 6 pocillos, y cada explante se cubrió con una gota de suero bovino fetal (FBS) toda la noche. Los explantes se cultivaron en medio SHEM, que era una mezcla 1:1 de medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) y medio Ham F-12 que contenía 5 ng/mL EGF, 5 µg/mL insulina, 5 µg/mL transferrina, 5 ng/mL selenito de sodio, 0,5 µg/mL hidrocortisona, 30 ng/mL toxina A del cólera, 0,5% DMSO, 50 µg/mL gentamicina, 1,25 µg/mL amfotericina B y 5% FBS, a 37°C bajo 5% CO<sub>2</sub> y 95% de humedad. El medio se renovó cada 2-3 días. El fenotipo epitelial de estos cultivos se confirmó por morfología característica y tinción inmuno-fluorescente con anticuerpos de citoqueratina (AE-1/AE-3).

25

30

Los platos, placas de cultivo celular, tubos de centrífuga y otros plásticos se adquirieron en Becton Dickinson (Lincoln Park, NJ). El medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), medio Ham F-12, Fungizona, y gentamicina fueron de Invitrogen-GIBCO BRL (Grand Island, NY). El suero bovino fetal (FBS) fue de Hyclone (Logan, UT).

5 Una serie de cultivos epiteliales corneales sub-confluentes primarios (crecidos durante 12 a 14 días, aproximadamente  $4-5 \times 10^5$  células/pocillo) se lavó tres veces con disolución salina tamponada (PBS) y se cambió a una Disolución Salina de Earle Equilibrada (EBSS, 300 mOsmoles/kg) durante 24 horas antes del tratamiento. Las células epiteliales corneales se cultivaron durante 1 hora en un volumen igual (2,0 mL/pocillo) de medio EBSS o medio de 400 mOsmoles/kg añadiendo 53mM NaCl o sacarosa, bien con L-carnitina como sal interna, hidrocloreuro de betaína, eritritol, o xilitol (todos a una concentración de 2mM) que se pre-añadieron 60 minutos antes de la adición de NaCl o sacarosa. También se prepararon y ensayaron muestras sin estos osmoprotectores.

10 Las células adherentes se lisaron en Tampón B Beadlyte® (incluido en el kit tampón de Señalización Celular Beadlyte®, Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY) que contenía una pastilla de mezcla de inhibidores de proteasas sin EDTA (Roche Applied Science, Indianápolis, IN) durante 15 minutos. Los extractos celulares se centrifugaron a  $12.000 \times g$  durante 15 minutos a temperatura ambiente y los sobrenadantes se almacenaron a  $-80^\circ\text{C}$  hasta que se analizaron por análisis de transferencia Western. Las concentraciones de proteína total de los extractos celulares se determinaron usando un kit de ensayo de proteínas Micro BCA (Pierce, Rockford, IL).

La intensidad de cada uno de JNK1 y JNK2 se ensayó para cada una de estas composiciones usando análisis de transferencia Western con anticuerpos específicos para cada una de las especies fosforiladas.

20 El análisis de transferencia Western se realizó como sigue. Las muestras de proteína (50  $\mu\text{g}$  por carril) se mezclaron con tampón de muestra reductor 6 X SDS y se hirvieron durante 5 minutos antes de cargarlas. Las proteínas se separaron por electroforesis en gel de poli(acrilamida) SDS (4 - 15% Tris-HCl, geles de gradiente de Bio-Rad, Hercules, CA), y se transfirieron electrónicamente a membranas de difluoruro de polivinilidina (PVDF) (Millipore, Bedford, MA). Las membranas se bloquearon con 5% leche desnatada en TTBS (50 mM Tris, pH 7,5, 0,9% NaCl, y 0,1% Tween-20) durante 1 hora a temperatura ambiente (RT), y se incubaron 2 horas a RT con una dilución 1:1.000 de anticuerpo de conejo frente a fosfo-p38 MAPK (Cell Signaling, Beverly, MA), dilución 1:100 de anticuerpo de conejo frente a fosfo-JNK, o dilución 1:500 de anticuerpo monoclonal frente a fosfo-p44/42 ERK (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA).

25 Después de tres lavados con TTBS, las membranas se incubaron durante 1 hora a RT con anticuerpo secundario de cabra conjugado con peroxidasa de rábano anti-IgG de conejo (dilución 1:2.000. Cell Signaling, Beverly, MA), o anti-IgG de ratón de cabra (dilución 1:5.000, Pierce, Rockford, IL). Después de lavar las membranas cuatro veces, las señales se detectaron con un reactivo de quimioluminiscencia avanzado ECL (Amersham, Piscataway, Nueva Jersey) y las imágenes se adquirieron con una estación de imagen Kodak 2000R (Eastman Kodak, New Haven, CT). Las membranas se cortaron en tiras en 62,5 mM Tris HCl, pH 6,8, que contenía 2% SDS y 100 mM  $\alpha$ -mercaptoetanol a  $60^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, y se re-ensayaron con dilución 1:100 de anticuerpo de conejo frente a JNK (Santa Cruz Biotechnology) o dilución 1:1.000 de anticuerpos de conejo frente a ERK o p38 MAPK (Cell Signaling). Estos tres anticuerpos detectan tanto las formas fosforiladas como no fosforiladas que representan los niveles totales de estas MAPK. Las señales se detectaron y capturaron como se ha descrito anteriormente.

Se determina una puntuación de intensidad a partir del análisis de las imágenes de las bandas resultantes.

Los resultados del ensayo se muestran en las Figs. 1 y 2.

40 Respecto a la Fig. 1, no hubo efecto en la activación de JNK ni con eritritol o xilitol. Sin embargo, respecto a la Fig. 2, hubo una disminución definida en los niveles de JNK1 y JNK2 en cultivos de L-carnitina y betaína comparado con medio 400 mOsmoles/kg solo. También hubo un efecto menos robusto en los cultivos 300 mOsmoles/kg.

### Ejemplo 3

45 En otra serie de experimentos, se usó en Ensayo de Señalización Celular Beadlyte®. Este ensayo es un inmunoensayo en sandwich basado en lechos fluorescente. Cada muestra (10  $\mu\text{g}/25 \mu\text{L}$ ) se pipeteó en un pocillo de una placa de 96 pocillos y se incubó con 25  $\mu\text{L}$  de lechos diluidos 5 X acoplados con anticuerpos de captura específicos fosfo-JNK, fosfo-ERK, fosfo-p38 o JNK total, o ERK total, o p38 total toda la noche. La incubación de toda la noche se utilizó para la reacción de los lechos de captura con las proteínas de los lisados celulares.

50 Los lechos se lavaron y se mezclaron con anticuerpos informadores específicos biotinilados para fosfo-MAPK o MAPK total, seguido de estreptavidina-ficoeritrina. La cantidad de MAPK total o fosfo-MAPK se cuantificó por el sistema Luminex 100™ (Luminex, Austin, Tejas). Se leyeron cincuenta eventos por lecho, y los datos de salida obtenidos del software Bio-Plex Manager se exportaron a Microsoft Excel® para análisis adicional. Los resultados se presentaron como el porcentaje de fosfo-MAPK a MAPK total.

Los resultados de estos ensayos se muestran en las Figs. 3, 4 y 5.

Como se muestra en la Fig. 3, todos los materiales candidatos, esto es, todos de eritritol, xilitol, L-carnitina y betaína, redujeron la cantidad de JNK fosfo-total respecto al control hipertónico.

Respecto a la Fig. 4, todos los materiales candidatos, con la excepción de betaína, redujeron la cantidad de p38 fosfo-total respecto al control hipertónico.

- 5 Como se muestra en la Fig. 5, los materiales candidatos poliol, esto es eritritol y xilitol redujeron la cantidad de ERK respecto al control hipertónico. Los aminoácidos, betaína y carnitina no lo hicieron.

**Ejemplo 4**

El Ejemplo 1 se repite excepto que se usan diferentes concentraciones de cada uno de los materiales candidatos, y el TEER se mide a varios tiempos desde 0 a 24 horas.

- 10 Los resultados de estos ensayos se muestran en la Fig. 6. Como en el Ejemplo 1, la variable TEER se representa como % TEER respecto al control isotónico.

Estos resultados demuestran que se observó una respuesta dependiente de la dosis para L-carnitina, betaína y eritritol.

- 15 Se ensayó una composición incluyendo betaína y dióxido de cloro estabilizado, como un conservante, para compatibilidad de componentes. Se encontró que la betaína no era totalmente compatible en dicha composición. Así, la betaína no es útil con determinados conservantes, tal como dióxido de cloro estabilizado. Sin embargo, la betaína puede emplearse ventajosamente como un soluto compatible en composiciones oftálmicas que usan otros sistemas conservantes, o que no tienen conservantes, por ejemplo, en aplicaciones de dosis única o unitaria.

**Ejemplo 5**

- 20 El Ejemplo 4 se repitió excepto que se usaron composiciones que incluían combinaciones de solutos compatibles. También se ensayaron composiciones que incluían sólo glicerol como un soluto compatible.

Los resultados del ensayo se muestran en las Figs. 7 y 8.

Estos resultados de ensayo demuestran que las combinaciones de diferentes solutos compatibles pueden rendir potencialmente beneficios añadidos.

- 25 **Ejemplo 6**

Se ha mostrado que la pro-parte de la Proteína Básica Mayor (MBP) es un polipéptido de 90 residuos.

Usando técnicas establecidas y muy conocidas, se produce un análogo de polipéptido de la secuencia de este polipéptido de 90 residuos.

Se prepara una composición oftálmica mezclando conjuntamente los componentes siguientes:

	Concentración % (p/v)
Análogo de Polipéptido indicado anteriormente	0,5%
Glicerol	1,0%
Eritritol	0,5%
Ácido Bórico	0,65
Borato de Sodio	0,25
Citrato de Sodio	0,1
Cloruro de Potasio	0,01
Purite® <sup>(1)</sup>	0,01
Hidróxido de Sodio 1N	Ajustar pH a 7,2

	Concentración % (p/v)
Ácido clorhídrico 1N	Ajustar pH a 7,2
Agua Purificada	c.s. ad.
(1) Purite <sup>®</sup> es una marca registrada de Allergan, Inc. para dióxido de cloro estabilizado. Este material se añade a la mezcla después de la esterilización por calor.	

### Ejemplo 7

5 La composición del Ejemplo 6, en la forma de gotas oculares, se administra en el ojo de un paciente humano que va a someterse a un procedimiento quirúrgico en el que el ojo se va a exponer a energía láser, en particular, un procedimiento quirúrgico LASIK.

Después del procedimiento quirúrgico, el paciente tiene un dolor reducido y/o malestar reducido y/o irritación ocular reducida y/o recuperación más rápida del procedimiento quirúrgico respecto a someterse a un procedimiento quirúrgico idéntico que incluye la administración de la misma composición sin el análogo de polipéptido.

### Ejemplo 8

10 La composición del Ejemplo 6, en la forma de gotas oculares, se administra en el ojo de un paciente humano que se somete a un procedimiento quirúrgico en el que el ojo se va a exponer a energía láser, en particular, un procedimiento quirúrgico LASIK.

15 Después del procedimiento quirúrgico, el paciente tiene un dolor reducido y/o malestar reducido y/o irritación ocular reducida y/o recuperación más rápida del procedimiento quirúrgico respecto a someterse a un procedimiento quirúrgico idéntico que incluye la administración de la misma composición sin el análogo de polipéptido.

### Ejemplo 9

La composición del Ejemplo 6, en la forma de gotas oculares, se administra en el ojo de un paciente humano sustancialmente inmediatamente después de someterse a un procedimiento quirúrgico en el que el ojo se va a exponer a energía láser, en particular, un procedimiento quirúrgico LASIK.

20 El paciente tiene un dolor reducido y/o malestar reducido y/o irritación ocular reducida y/o recuperación más rápida del procedimiento quirúrgico respecto a someterse a un procedimiento quirúrgico idéntico que incluye la administración de la misma composición sin el análogo de polipéptido.

### Ejemplo 10

25 Se prepara una serie de cuatro formulaciones oftálmicas de acuerdo con la presente invención mezclando los diferentes componentes (mostrados en la tabla siguiente) conjuntamente.

Ingrediente	Concentración, % (p/v)			
	A	B	C	D
Carboxi Metilcelulosa (CMC)	1,0	-	-	0,5
Glicerol	0,5	0,5	-	0,5
Eritritol	0,25	0,25	0,75	0,75
Ácido Bórico	0,60	0,60	0,60	0,60
Borato de Sodio Decahidrato	0,045	0,045	0,045	0,045
Cloruro de Calcio Dihidrato	0,006	0,006	0,006	0,006



## ES 2 550 616 T3

Ingrediente	Concentración, % (p/v)			
	A	B	C	D
Cloruro de Magnesio Hexahidrato	0,006	0,006	0,006	0,006
Purite7 <sup>(1)</sup>	0,0075	0,0075	0,075	0,075
Hidróxido de Sodio 1N	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2
Ácido Clorhídrico 1N	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2
Agua purificada	c.s. ad.	c.s. ad.	c.s. ad.	c.s. ad.

(1) Purite7 es una marca registrada de Allergan, Inc. para dióxido de cloro estabilizado. Este material se añade a la mezcla después de la esterilización por calor.

### Ejemplo 11

El procedimiento del Ejemplo 10 se repite para proporcionar las composiciones siguientes.

Ingrediente	Concentración, % (p/v)			
	A	B	C	D
Carboxi Metilcelulosa (CMC)	1,0	-	-	0,5
Glicerol	0,5	0,5	-	0,5
Xilitol	0,25	0,25	0,75	0,75
Ácido Bórico	0,60	0,60	0,60	0,60
Borato de Sodio Decahidrato	0,045	0,045	0,045	0,045
Cloruro de Calcio Dihidrato	0,006	0,006	0,006	0,006
Cloruro de Magnesio Hexahidrato	0,006	0,006	0,006	0,006
Purite7 <sup>(1)</sup>	0,0075	0,0075	0,075	0,075
Hidróxido de Sodio 1N	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2
Ácido Clorhídrico 1N	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2
Agua purificada	c.s. ad.	c.s. ad.	c.s. ad.	c.s. ad.

(1) Purite7 es una marca registrada de Allergan, Inc. para dióxido de cloro estabilizado. Este material se añade a la mezcla después de la esterilización por calor.

### 5 Ejemplo 12

El procedimiento del Ejemplo 10 se repite para proporcionar las composiciones siguientes.

ES 2 550 616 T3

Ingrediente	Concentración, % (p/v)			
	A	B	C	D
Carboxi Metilcelulosa (CMC)	1,0	-	-	0,5
Glicerol	0,5	0,5	-	0,5
Mio-inositol	0,25	0,25	0,75	0,75
Ácido Bórico	0,60	0,60	0,60	0,60
Borato de Sodio Decahidrato	0,045	0,045	0,045	0,045
Cloruro de Calcio Dihidrato	0,006	0,006	0,006	0,006
Cloruro de Magnesio Hexahidrato	0,006	0,006	0,006	0,006
Purite7 <sup>(1)</sup>	0,0075	0,0075	0,075	0,075
Hidróxido de Sodio 1N	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2
Ácido Clorhídrico 1N	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2
Agua purificada	c.s. ad.	c.s. ad.	c.s. ad.	c.s. ad.

(1) Purite<sup>®</sup> es una marca registrada de Allergan, Inc. para dióxido de cloro estabilizado. Este material se añade a la mezcla después de la esterilización por calor.

**Ejemplo 13**

El procedimiento del Ejemplo 10 se repite para proporcionar las composiciones siguientes.

Ingrediente	Concentración, % (p/v)			
	A	B	C	D
Carboxi Metilcelulosa (CMC)	1,0		-	0,5
Glicerol	0,5	0,5	-	0,5
Carnitina	0,25	0,25	0,75	0,75
Ácido Bórico	0,60	0,60	0,60	0,60
Borato de Sodio Decahidrato	0,045	0,045	0,045	0,045
Cloruro de Calcio Dihidrato	0,006	0,006	0,006	0,006
Cloruro de Magnesio Hexahidrato	0,006	0,006	0,006	0,006
Purite7 <sup>(1)</sup>	0,0075	0,0075	0,075	0,075

## ES 2 550 616 T3

Ingrediente	Concentración, % (p/v)			
	A	B	C	D
Hidróxido de Sodio 1N	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2
Ácido Clorhídrico 1N	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2
Agua purificada	c.s. ad.	c.s. ad.	c.s. ad.	c.s. ad.

(1) Purite7 es una marca registrada de Allergan, Inc. para dióxido de cloro estabilizado. Este material se añade a la mezcla después de la esterilización por calor.

### Ejemplo 14

El procedimiento del Ejemplo 10 se repite para proporcionar las composiciones siguientes.

Ingrediente	Concentración, % (p/v)			
	A	B	C	D
Carboxi Metilcelulosa (CMC)	1,0	-	-	0,5
Glicerol	0,5	0,5	-	0,5
Taurina	0,25	0,25	0,75	0,75
Ácido Bórico	0,60	0,60	0,60	0,60
Borato de Sodio Decahidrato	0,045	0,045	0,045	0,045
Cloruro de Calcio Dihidrato	0,006	0,006	0,006	0,006
Cloruro de Magnesio Hexahidrato	0,006	0,006	0,006	0,006
Purite7 <sup>(1)</sup>	0,0075	0,0075	0,075	0,075
Hidróxido de Sodio 1N	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2
Ácido Clorhídrico 1N	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2
Agua purificada	c.s. ad.	c.s. ad.	c.s. ad.	c.s. ad.

(1) Purite7 es una marca registrada de Allergan, Inc. para dióxido de cloro estabilizado. Este material se añade a la mezcla después de la esterilización por calor.

### 5 Ejemplo 15

El procedimiento del Ejemplo 10 se repite para proporcionar las composiciones siguientes.

ES 2 550 616 T3

Ingrediente	Concentración, % (p/v)			
	A	B	C	D
Carboxi Metilcelulosa (CMC)	1,0	-	-	0,5
Glicerol	0,5	0,5	-	0,5
Betaína <sup>(2)</sup>	0,25	0,25	0,75	0,75
Ácido Bórico	0,60	0,60	0,60	0,60
Borato de Sodio Decahidrato	0,045	0,045	0,045	0,045
Cloruro de Calcio Dihidrato	0,006	0,006	0,006	0,006
Cloruro de Magnesio Hexahidrato	0,006	0,006	0,006	0,006
Purite7 <sup>(1)</sup>	0,0075	0,0075	0,075	0,075
Hidróxido de Sodio 1N	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2
Ácido Clorhídrico 1N	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2
Agua purificada	c.s. ad.	c.s. ad.	c.s. ad.	c.s. ad.

(1) Purite7 es una marca registrada de Allergan, Inc. para dióxido de cloro estabilizado. Este material se añade a la mezcla después de la esterilización por calor.

(2) Se encuentra que la betaína es incompatible con el conservante Purite®. Por lo tanto, no se usa conservante. Estas composiciones son útiles en aplicaciones de dosis única o unitaria.

**Ejemplo 16**

El procedimiento del Ejemplo 10 se repite para proporcionar las composiciones siguientes.

Ingrediente	Concentración, % (p/v)			
	A	B*	C	D*
Carboxi Metilcelulosa (CMC)	0,5	-	0,5 <sup>(3)</sup>	-
Glicerol	0,9	0,9	0,9	0,9
Eritritol	0,5	0,5	0,25	0,25
Carnitina HCL	0,1	0,25	0,1	0,25
Ácido Bórico	0,45	0,45	0,45	0,45
Borato de Sodio	0,46	0,46	0,46	0,46

## ES 2 550 616 T3

Ingrediente	Concentración, % (p/v)			
	A	B*	C	D*
Citrato de Sodio	0,1	0,1	0,1	0,1
Cloruro de Potasio	0,14	0,14	0,14	0,14
Cloruro de Calcio	0,006	0,006	0,006	0,006
Cloruro de Magnesio	0,006	0,006	0,006	0,006
Purite7 <sup>(1)</sup>	0,01	0,01	0,01	0,01
Hidróxido de Sodio 1N	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2
Ácido Clorhídrico 1N	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2	Ajustar pH a 7,2
Agua purificada	c.s. ad.	c.s. ad.	c.s. ad.	c.s. ad.

(1) Purite7 es una marca registrada de Allergan, Inc. para dióxido de cloro estabilizado. Este material se añade a la mezcla después de la esterilización por calor.

(3) Una mezcla de 10% en peso de carboximetil celulosa de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 700.000, y 90% en peso de carboximetil celulosa de peso molecular medio que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 250.000.

### Ejemplo 17

5 Cada una de las composiciones producidas en los Ejemplos 10 a 16, en la forma de gotas oculares, se administra una vez al día o más frecuentemente en los ojos de un paciente que padece síndrome del ojo seco. La administración puede ser bien en respuesta a o en anticipación a la exposición a condiciones medioambientales adversas por ejemplo medioambientes secos o ventosos, baja humedad, uso prolongado de ordenador, y semejantes. Dicha administración es sustancialmente similar a la usada con composiciones de lágrimas artificiales convencionales.

10 Se encontró que todos los pacientes, después de una semana de dicha administración, habían recibido un alivio sustancial, por ejemplo, en términos de dolor reducido y/o irritación reducida y/o visión aumentada y/o apariencia ocular aumentada, de los efectos o síntomas del síndrome del ojo seco. Además, se encontró que aquellos pacientes a los que se administraron composiciones que incluían carboximetil celulosa (CMC) se habían beneficiado del carácter aniónico de la CMC y las viscosidades relativamente incrementadas de dichas composiciones. Dichos beneficios incluyen, sin limitación, irritación reducida durante periodos de tiempo más largos después de la  
15 administración, y/o lubricación ocular aumentada y/o protección aumentada frente a efectos adversos de especies catiónicas en las superficies oculares de los ojos del paciente.

### Ejemplo 18

20 Cada una de las composiciones producidas en los Ejemplos 10 a 16 que incluían carboximetil celulosa (CMC), en la forma de gotas oculares, se administra a un ojo de un paciente humano diferente que va a someterse a un procedimiento quirúrgico LASIK.

Después del procedimiento quirúrgico, cada uno de los pacientes tiene un dolor reducido y/o malestar reducido y/o irritación ocular reducida y/o recuperación más rápida del procedimiento quirúrgico respecto a someterse a un procedimiento quirúrgico idéntico que incluye la administración de la misma composición sin la carboximetil celulosa.

**Ejemplo 19**

Cada una de las composiciones producidas en los Ejemplos 10 a 16 que incluían carboximetil celulosa, en la forma de gotas oculares, se administra al ojo de un paciente humano diferente que se somete a un procedimiento quirúrgico LASIK.

- 5 Después del procedimiento quirúrgico, cada uno de los pacientes tiene un dolor reducido y/o malestar reducido y/o irritación ocular reducida y/o recuperación más rápida del procedimiento quirúrgico respecto a someterse a un procedimiento quirúrgico idéntico que incluye la administración de la misma composición sin la carboximetil celulosa.

**Ejemplo 20**

- 10 Cada una de las composiciones producidas en los Ejemplos 10 a 16 que incluían carboximetil celulosa, en la forma de gotas oculares, se administra al ojo de un paciente humano diferente sustancialmente inmediatamente después de someterse a un procedimiento quirúrgico LASIK.

Cada paciente tiene un dolor reducido y/o malestar reducido y/o irritación ocular reducida y/o recuperación más rápida del procedimiento quirúrgico respecto a someterse a un procedimiento quirúrgico idéntico que incluye la administración de la misma composición sin la carboximetil celulosa.

15

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición oftálmica que comprende:  
un componente vehicular acuoso; y  
un componente de tonicidad que comprende un material seleccionado de:
  - 5 componentes de eritritol y mezclas de los mismos  
componentes de xilitol y mezclas de los mismos; o  
componentes de carnitina y mezclas de los mismos.
2. La composición de la reivindicación 1 que tiene una osmolalidad en un intervalo de 300 a 1000 mOsmoles/kg.
- 10 3. La composición de la reivindicación 1 que tiene una osmolalidad en un intervalo de 300 a 600 mOsmoles/kg.
4. La composición de la reivindicación 1 que está libre de osmolitos inorgánicos
5. La composición de la reivindicación 1, en donde el componente de tonicidad incluye al menos un componente soluto compatible adicional.
- 15 6. La composición de la reivindicación 5, en donde el al menos un componente soluto compatible adicional se selecciona del grupo que consiste en componentes poliol, componentes de aminoácido zwitteriónicos y mezclas de los mismos.
7. La composición de la reivindicación 1, en donde el material está presente en una cantidad en un intervalo de 0,01% (p/v) a 3% (p/v).
- 20 8. La composición de la reivindicación 1, que comprende cartitina y uno o más componentes soluto compatibles orgánicos amino adicionales y/o polioles seleccionados de betaína, taurina, sarcosina, prolina, trimetilaminas, aminoácidos zwitteriónicos, glicerol, propilenglicol, eritritol, xilitol, mio-inositol, manitol, sorbitol y mezclas de los mismos.
9. La composición de la reivindicación 1, que comprende componentes de eritritol y glicerol.
- 25 10. La composición de la reivindicación 1, que comprende componentes de xilitol y glicerol.
11. La composición de la reivindicación 1, que además comprende un componente polianiónico.
12. La composición de la reivindicación 11, en donde el componente polianiónico se selecciona de uno o más materiales seleccionados de carboxi metilcelulosas metálicas, carboxi metilhidroxietilcelulosas metálicas, carboxi metilalmidones metálicos, carboxi metilhidroxietilalmidones metálicos, gomas de carboxi metilpropil metálicas, poliacrilamidas y poliacrilonitrilos hidrolizados, heparina, glucoaminoglicanos, ácido hialurónico, condroitín sulfato, dermatán sulfato, péptidos y polipéptidos, ácido algínico, alginatos metálicos, homopolímeros y copolímeros de uno o más de: ácidos acrílico y metacrílico, acrilatos y metacrilatos metálicos, ácido vinilsulfónico, vinilsulfonato metálico, aminoácidos, sales metálicas de aminoácidos, ácido p-estirenosulfónico, p-estirenosulfonato metálico, ácidos 2-metacrililoioxetilsulfónicos 2-metacrililoioxetilsulfonatos metálicos, ácidos 3-metacrililoixi-2-hidroxipropilsulfónicos, 3-metacrililoixi-2-hidroxipropilsulfonatos metálicos, ácidos 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónicos, 2-acrilamido-2-metilpropanosulfonatos metálicos, ácido alilsulfónico y alilsulfonato metálico.
- 30 13. Una composición oftálmica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en medicina.
14. Una composición oftálmica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en un método para tratar en síndrome del ojo seco.
- 40 15. Una composición oftálmica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en un método para tratar un ojo de estrés o trauma debido a procedimientos quirúrgicos.

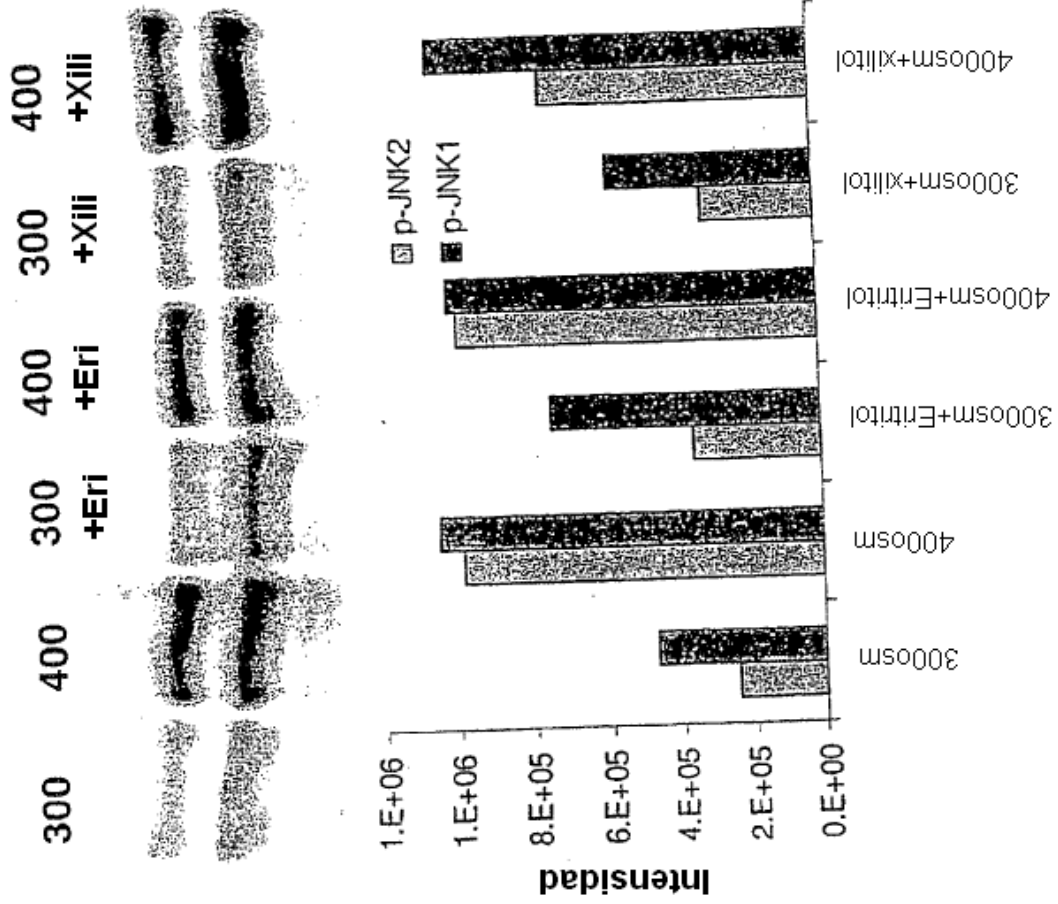


Fig 1



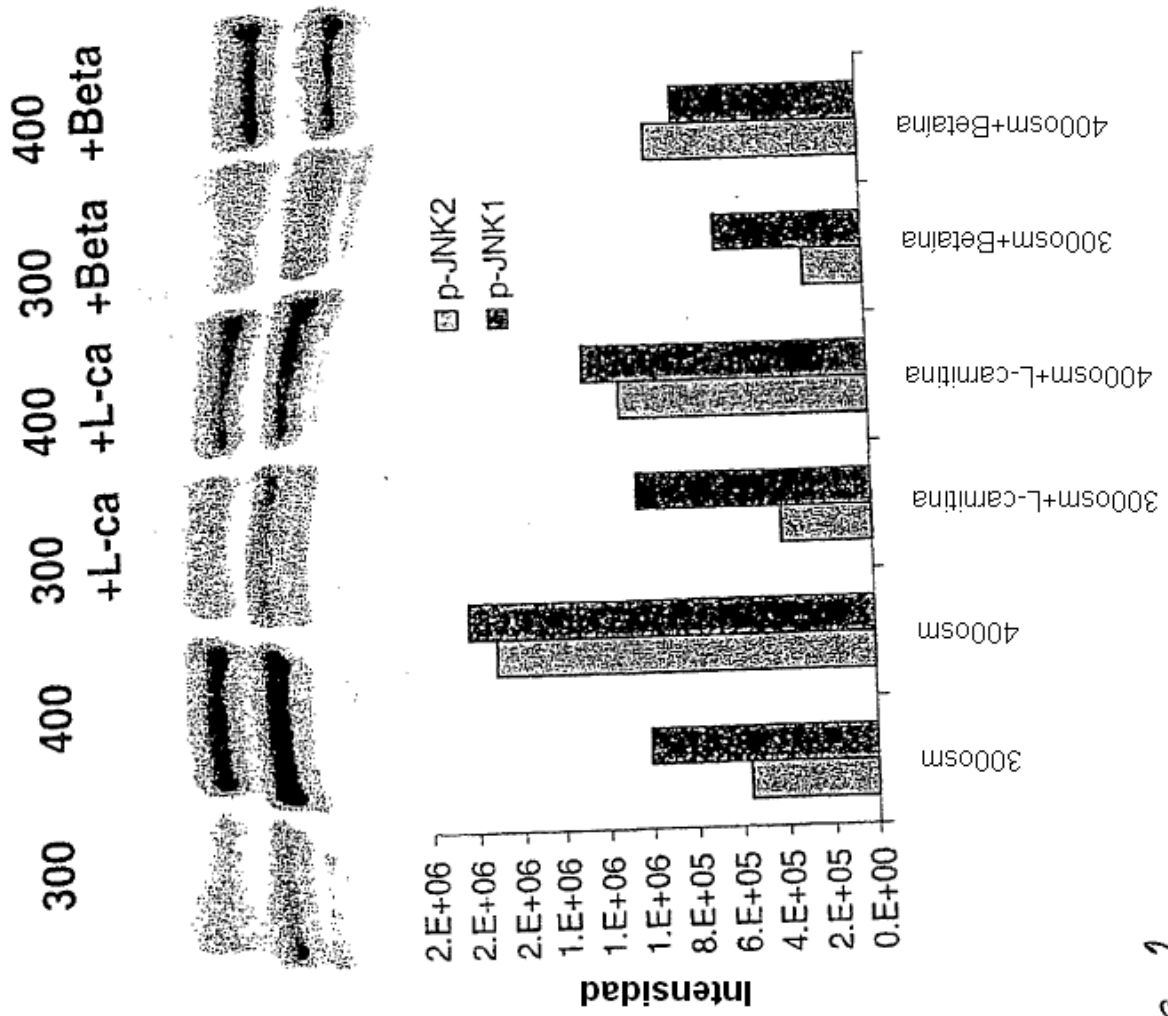


Fig 2

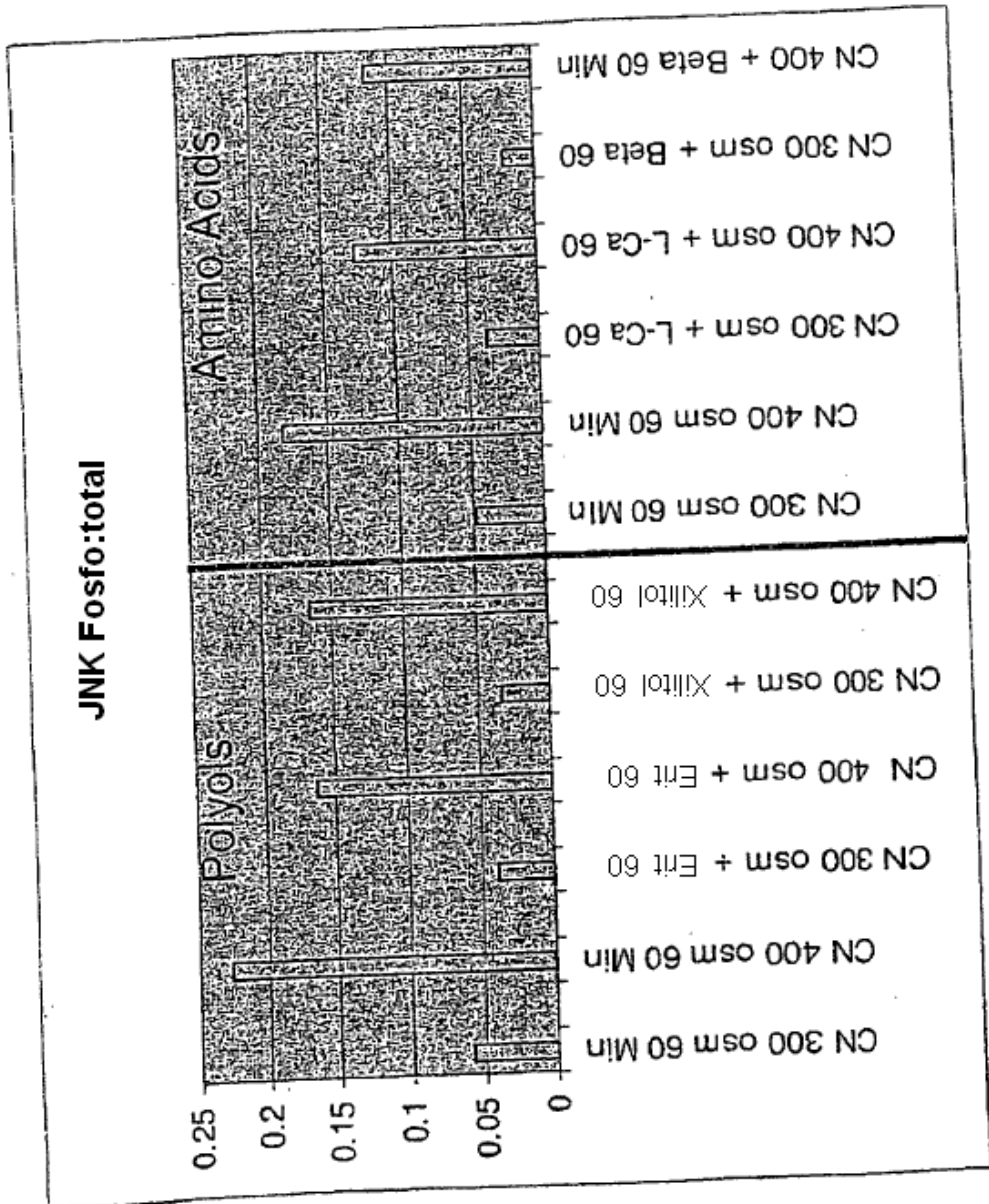


Fig 3

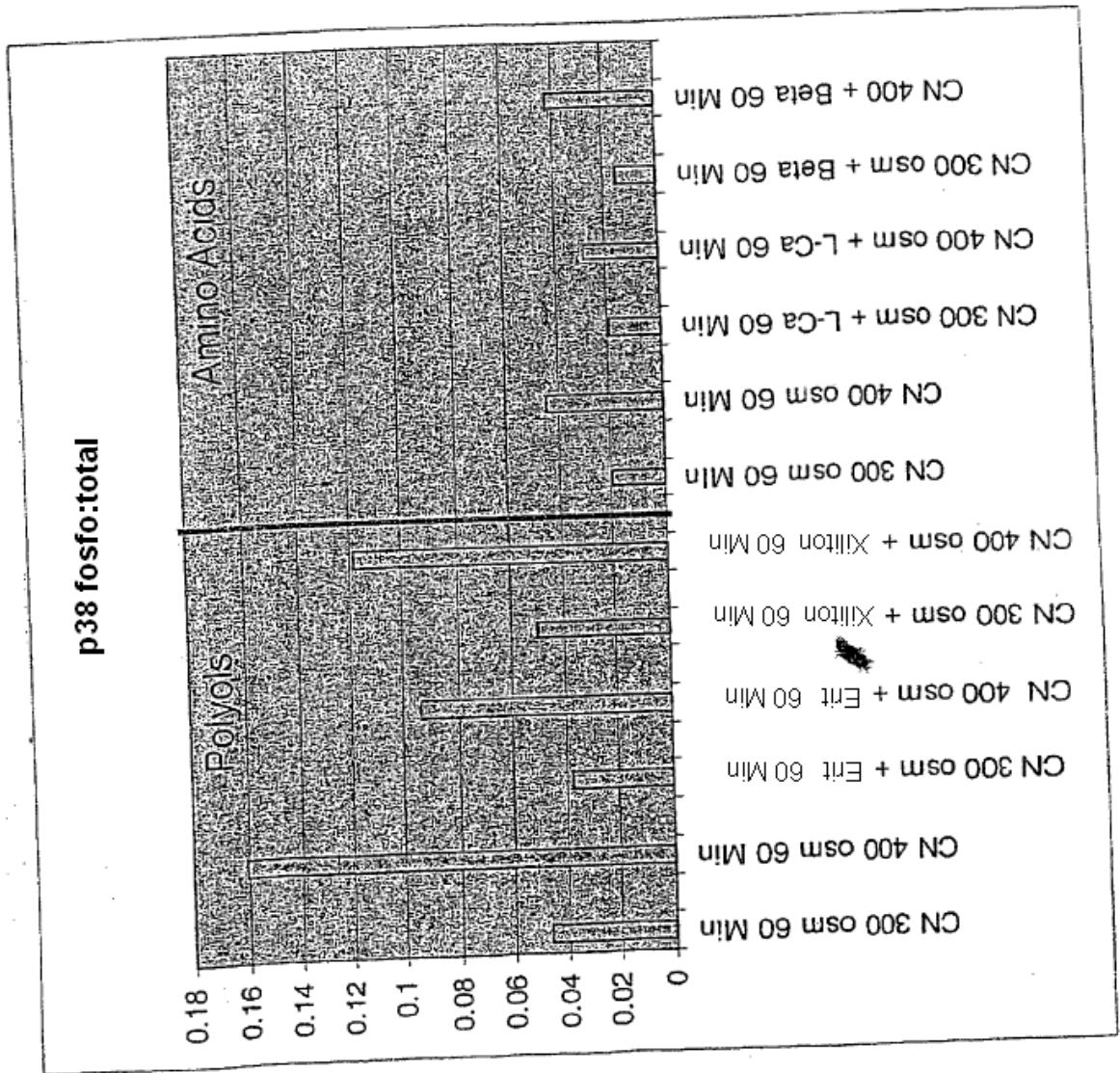


Fig 4

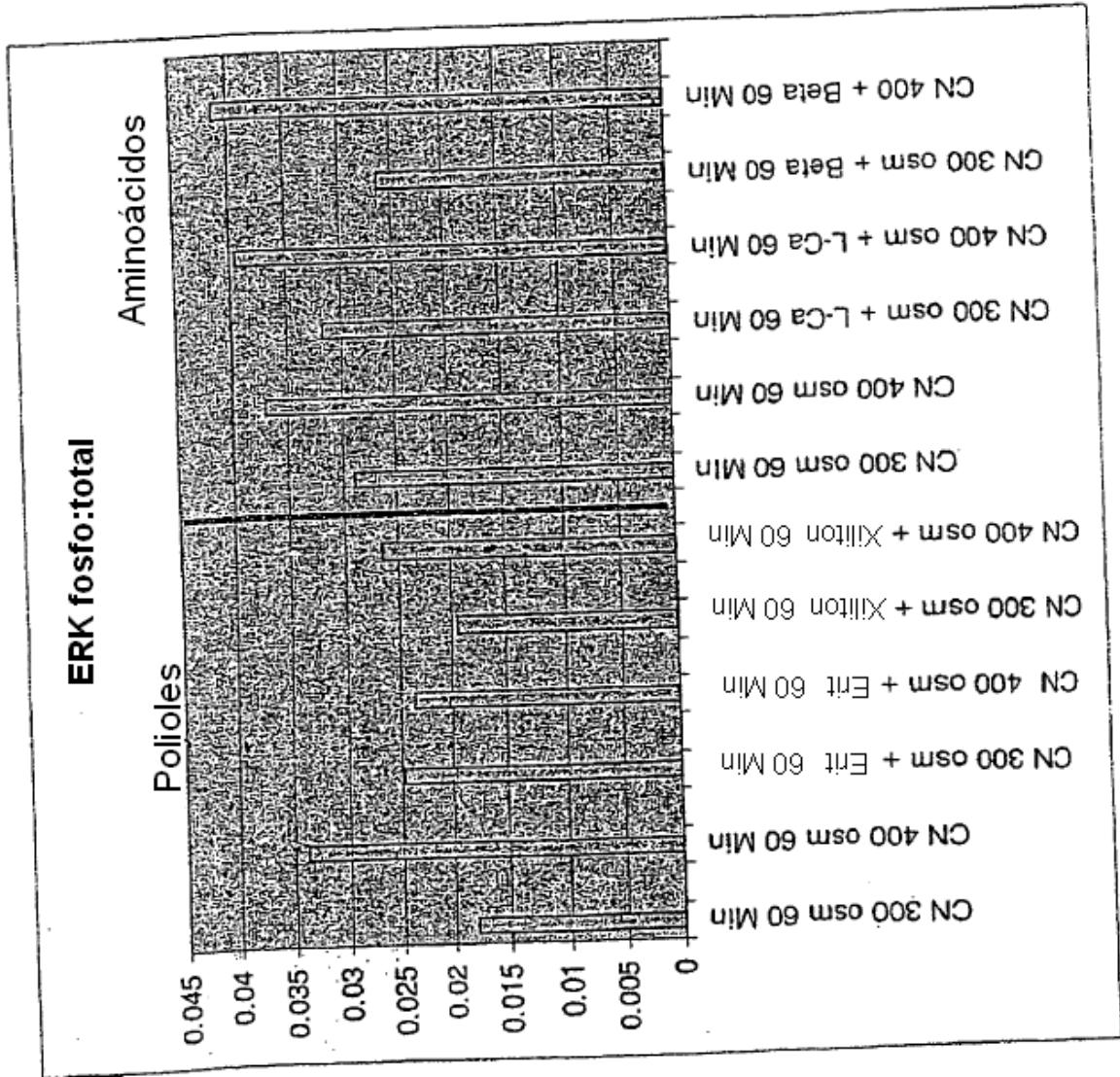


Fig 5

# Resumen del Efecto Dependiente de Concentración en TEER

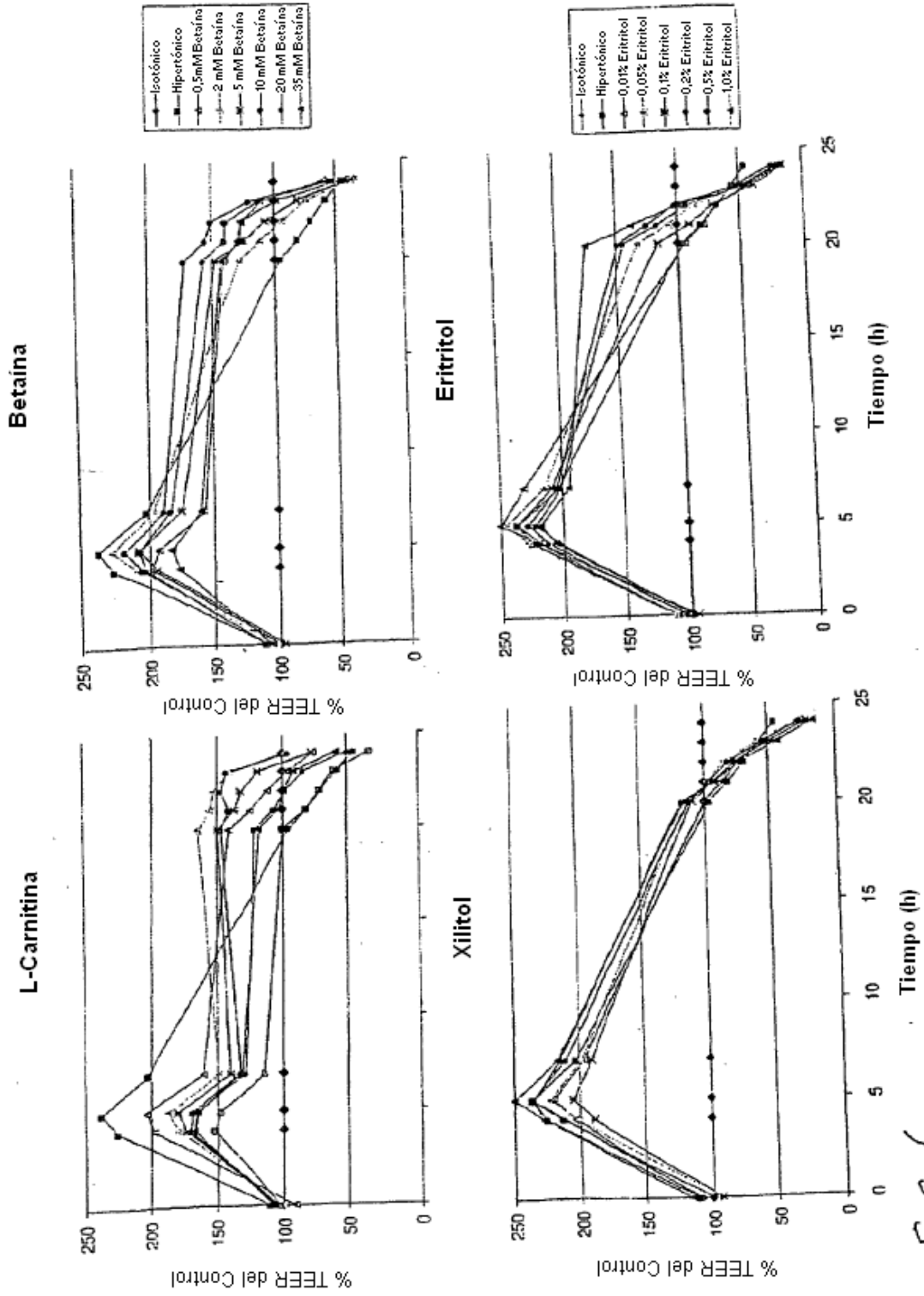


Fig 6

Efecto de Combinación de CS en TEER

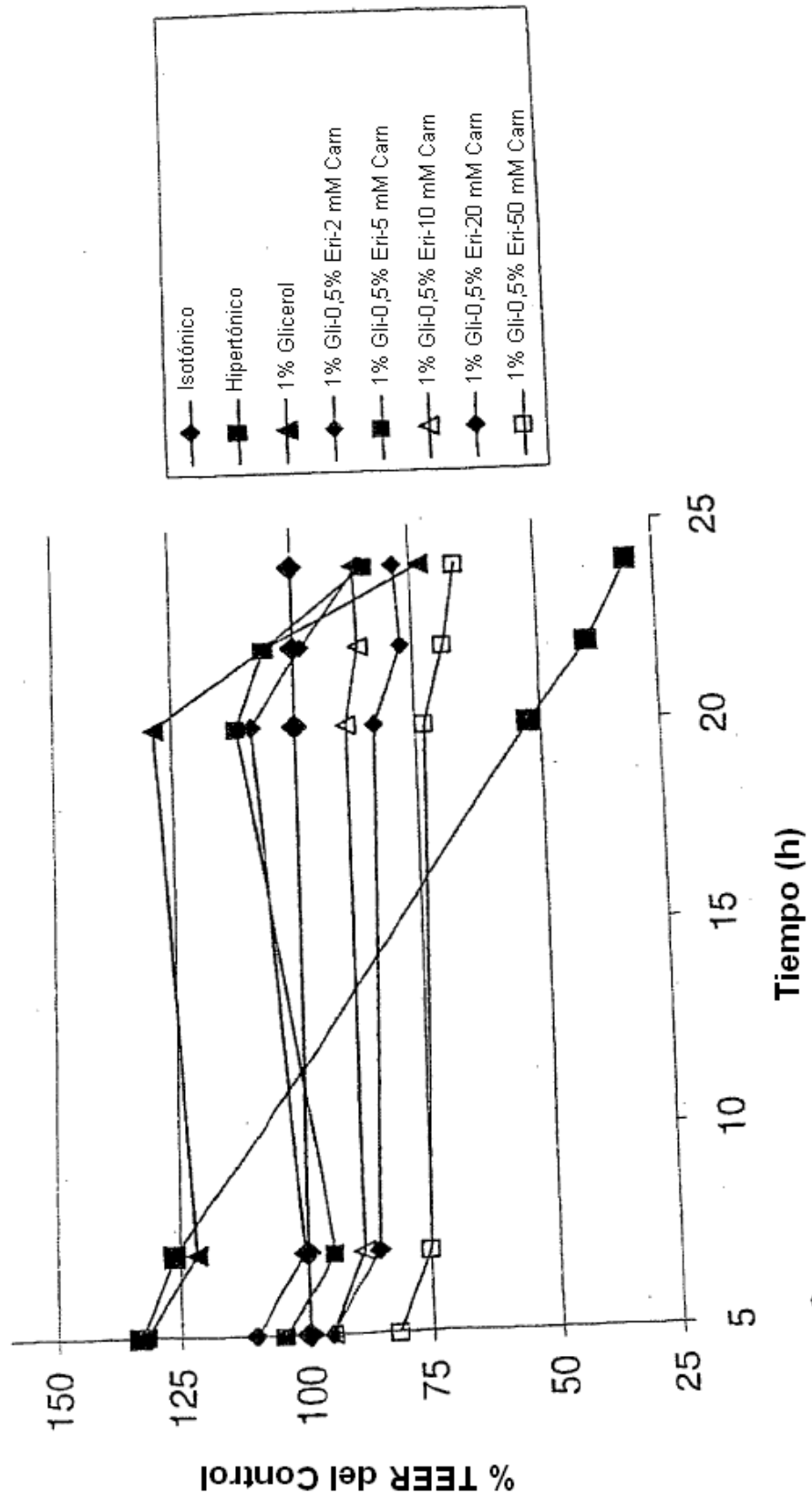


Fig 7

Efecto de Combinación de CS en TEER

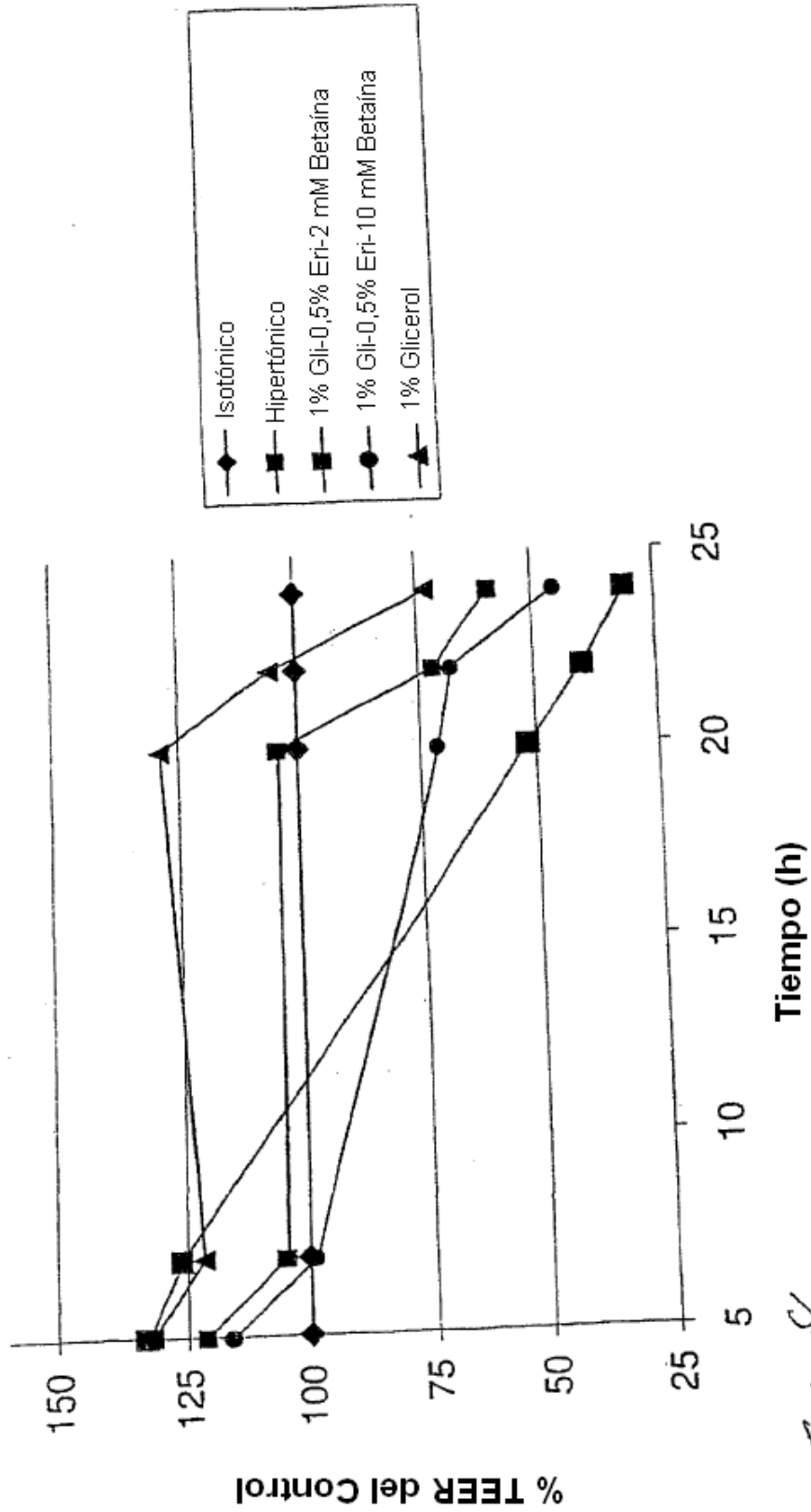


Fig 8