

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 238**

51 Int. Cl.:

A61K 31/568 (2006.01)
A61K 31/5685 (2006.01)
A61K 31/569 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2012** **PCT/US2012/022508**
87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2012** **WO12103186**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2012** **E 12702934 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018** **EP 2667877**

54 Título: **Composición androgénica para el tratamiento de una afección oftálmica**

30 Prioridad:

26.01.2011 US 201161436274 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.06.2018

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612, US

72 Inventor/es:

TROGDEN, JOHN T.;
SALAMEH, ADNAN K.;
PUJARA, CHETAN P.;
GORE, ANURADHA V. y
GIYANANI, JAYA

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones:

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

ES 2 672 238 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

Composición androgénica para el tratamiento de una afección oftálmica

5 **ANTECEDENTES**

La blefaritis es un trastorno de las glándulas meibomianas que producen el componente lipídico de la película lagrimal. Tanto el párpado superior como el inferior contienen 30-40 glándulas ubicadas debajo de la piel. Los poros glandulares se abren justo detrás de la base de las pestañas en el borde del párpado. Con la blefaritis, las glándulas se inflaman y los poros se bloquean. Los síntomas de la blefaritis incluyen irritación ocular, dolor, enrojecimiento y una acumulación de materia en los párpados. Los pacientes también pueden experimentar ojo seco. Como resultado de estos síntomas, la blefaritis se suele diagnosticar erróneamente como conjuntivitis u ojo seco.

En determinados casos, una deficiencia de andrógenos local puede causar blefaritis. Las composiciones tópicas que contienen un andrógeno serían deseables para el tratamiento de la blefaritis.

En Investigative Ophthalmology & Visual Science May 2006, vol. 47, 5608, Schiffman *et al.*, se evaluaron la seguridad y la eficacia de una solución oftálmica de testosterona en comparación con un vehículo en pacientes con disfunción de las glándulas meibomianas. Este estudio fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con vehículo, de grupos paralelos. Los pacientes con disfunción de las glándulas meibomianas y una puntuación de molestia ocular general ≥ 1 y una puntuación de la calidad de la secreción de las glándulas meibomianas ≥ 2 en el nivel basal fueron aleatorizados al tratamiento con solución oftálmica de testosterona (0,01, 0,03 o 0,1 %) o vehículo durante 6 meses. Los autores concluyeron que el tratamiento de los pacientes con disfunción de las glándulas meibomianas con testosterona al 0,03 % durante 6 meses es seguro y puede mejorar la calidad de las secreciones de las glándulas meibomianas y reducir la molestia ocular.

Christopher Glenn: "New Thinking Spurs New Products", 15 de febrero de 2003 (2003-02-15), recuperado de Internet: URL: [https:// www.reviewofophthalmology.com/article/new-thinking-spurs-new-products](https://www.reviewofophthalmology.com/article/new-thinking-spurs-new-products), describe Refresh Endura, que contiene aceite de ricino, para el tratamiento de la disfunción de las glándulas meibomianas, tal como la blefaritis.

RESUMEN BREVE

La descripción proporciona composiciones para uso en un procedimiento para tratar una o más afecciones oculares.

En una realización, se proporciona una composición para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular que comprende una cantidad fisiológicamente eficaz de un andrógeno que es testosterona y aceite de ricino, en que dicha composición es adecuada para la administración tópica a un ojo.

En otra realización, se describe una composición para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular producto de una deficiencia de andrógenos. El procedimiento comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición oftálmica que comprende una cantidad fisiológicamente eficaz de un andrógeno que es testosterona y aceite de ricino, en que dicha composición es adecuada para la administración tópica a un ojo, y donde se alivia al menos un síntoma de la afección ocular.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La descripción proporciona una composición oftálmica para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular que comprende una cantidad fisiológicamente eficaz de un andrógeno que es testosterona y aceite de ricino, en que dicha composición es adecuada para la administración tópica a un ojo.

También se describe en el presente documento una composición para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular asociada con una deficiencia de andrógenos. El procedimiento comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición oftálmica que comprende una cantidad fisiológicamente eficaz de un andrógeno que es testosterona y aceite de ricino, en que dicha composición es adecuada para la administración tópica a un ojo, y en que se alivia al menos un síntoma de la afección ocular.

Las composiciones para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular descrita en el presente documento comprenden un andrógeno que es testosterona. En algunos aspectos, el término "andrógeno" incluye toda la testosterona y todos los fragmentos que contienen testosterona, endógena y sintética, así como isómeros, análogos,

ésteres y combinaciones de estos. El andrógeno puede ser un andrógeno esteroide producido endógenamente, que incluye testosterona (es decir, (17 β)-17-hidroxiandrost-4-eno-3-ona), dihidrotestosterona (DHT), deshidroepiandrosterona, androstenediona, androstenediol y androsterona. También se incluyen fragmentos que contienen testosterona, por ejemplo, ésteres de testosterona, como el éster de cipionato, propionato, fenilpropionato, ciclopentilpropionato, isocaproato, enantato, fenilactato, acetato, buciclato, heptanoato, caprato, isocaprato y decanoato, y otros andrógenos sintéticos tales como oximetolona, 17 α -metilnortestosterona y 7-metilnortestosterona y su éster de acetato.

La afección ocular puede ser cualquier afección de un ojo, párpado, glándula o piel que rodea el ojo producto de una deficiencia de andrógenos local o sistémica. En algunas realizaciones, la afección ocular es la blefaritis. La deficiencia de andrógenos se puede producir por diversos motivos, por ejemplo, durante la menopausia o como resultado del proceso natural de envejecimiento. La deficiencia de andrógenos se puede deber a una enfermedad o afección, como el síndrome de Sjögren.

El paciente a tratar puede ser cualquier mamífero de cualquier edad o género. El mamífero puede ser un ser humano, un perro, un gato, una oveja o una vaca que necesite tratamiento. En determinadas realizaciones, el paciente por tratar es un ser humano, hombre o mujer.

Una cantidad fisiológicamente eficaz se refiere a una cantidad de una sustancia que sea suficiente para lograr el objetivo o efecto previsto. Diversos factores biológicos pueden afectar la cantidad necesaria para lograr la eficacia, por ejemplo, la edad, el género, la gravedad de la afección subyacente y el estado de salud general del paciente. Como se usa en el presente documento, una dosificación se considera eficaz si previene, reduce o elimina los síntomas asociados con la afección ocular por tratar.

El andrógeno, que es testosterona, puede estar presente en las composiciones oftálmicas para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular descrita en la presente en una cantidad de entre el 0,001 % y el 5 % en peso (p/p), o entre el 0,09 % y el 2 % en peso, o entre el 0,01 % y el 1,0 % (p/p).

Las composiciones descritas pueden ser emulsiones, soluciones, suspensiones, geles, ungüentos, películas oclusivas o películas de liberación progresiva y pueden ser formulaciones conservadas o no conservadas. Las composiciones se pueden formular como gotas para los ojos, cremas, ungüentos y películas que se pueden aplicar en los ojos. Las formulaciones se pueden administrar en los ojos, el párpado superior, el párpado inferior o una combinación de estos. La administración tópica de las composiciones proporciona tratamiento en el lugar de la afección con niveles sistémicos mínimos del medicamento.

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Los temas no abarcados por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

En la Tabla 1, se enumeran ejemplos de ingredientes de la formulación y concentraciones ejemplares. En la composición oftálmica para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular de acuerdo con la invención, el vehículo lipofílico debe comprender aceite de ricino.

TABLA 1

Función	Ingrediente	Composición (% p/p)
Activo	testosterona	0,01 - 1,0
Espesante	carbómero, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, goma xantana	0 - 3,0
Agente neutralizante	hidróxido de sodio, bases orgánicas	0 - 2,0
Emulsionante	polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, POE-40-estearato, Pemulen ® y otros emulsionantes poliméricos	0 - 2,0
Vehículo lipofílico	aceite de ricino, escualano, isoestearato de isoestearilo, miristato de isopropilo, aceite mineral, aceite de silicona, triglicéridos caprílicos/cápricos, alcoholes cetílicos, alcoholes estearílicos	0 - 80
Codisolventes	éter monoetílico de dietilenglicol, propilenglicol, éter dimetílico de dipropilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol	0 - 80

Agente amortiguador	citrato de sodio dihidrato, ácido bórico, fosfato monosódico, monohidrato, fosfato de sodio dibásico heptahidrato, fosfato de sodio monobásico monohidrato	0 - 2
Agente de tonicidad	Glicerina, eritritol, manitol, cloruro de potasio, cloruro de sodio	0 - 3
Solubilizante	Ciclodextrina, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, sulfobutil éter- β -ciclodextrina (Captisol®)	0 - 10
Demulcente	carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico, povidona, glicerina, propilenglicol, PEG 300, PEG 400	0 - 10
Conservante	cloruro de benzalconio, PURITE® y otros conservantes oftálmicos	0 - 2,0
Plastificante	Aceites de silicona, alcohol isoestearílico, alcohol cetílico, glicerina	0 - 5,0
Agente oclusivo	aceites de silicona, petrolato, ceras	0 - 80
Formador de películas	copolímero de acrilato/octilacrilamida, poli(etilacrilato, metacrilato de metilo), quitosán, alcohol polivinílico, poliisobutileno, copolímero de acetato de polivinilpirrolidona, goma de silicio, polivinilpirrolidona, otras películas poliméricas de liberación progresiva	0 - 10
Vehículo hidrofílico	agua	0 - 99

- Las emulsiones de las composiciones descritas para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular se pueden estabilizar utilizando uno o más polielectrolitos de la familia de los poliacrilatos reticulados, tales como carbómeros y PEMULEN® (Lubrizol). Los pemulanos son copolímeros de alto peso molecular de ácido acrílico y un metacrilato de alquilo de cadena larga reticulado con éteres de alilo de pentaeritritol. Contienen como mínimo aproximadamente el 52 % y como máximo aproximadamente el 62 % de grupos de ácido carboxílico. La viscosidad de una dispersión acuosa al 1,0 % neutralizada es de entre aproximadamente 9.500 y aproximadamente 26.500 centipoise. Los emulsionantes adicionales incluyen polisorbato-80, POE-40-estearato, polisorbato-20, polisorbato 40, polisorbato-60 y una combinación de estos en una cantidad de entre aproximadamente el 0 % y aproximadamente el 4 % o entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 2,0 % en peso de la composición.
- La composición para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular comprende el vehículo lipofílico aceite de ricino. Otros vehículos lipofílicos también pueden estar comprendidos en la composición, tal como, por ejemplo, escualano, éter monoetílico de dietilenglicol, propilenglicol, isoestearato de isoestearilo, miristato de isopropilo, éter dimetílico de dipropilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol, aceite mineral, aceite de silicona, triglicéridos caprílicos/cápricos, alcoholes cetílicos, alcoholes estearílicos y una combinación de estos. El vehículo lipofílico puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente el 85 %, o entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 50 %, o entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 15 % de la composición en peso.
- Las composiciones descritas para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular pueden comprender un agente neutralizante tal como hidróxido de sodio y bases orgánicas en una cantidad de entre aproximadamente el 0 y aproximadamente el 2,5 % en peso de la composición.
- En determinadas realizaciones, la composición para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular puede incluir un demulcente tal como carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico, povidona, glicerina, propilenglicol, PEG 300, PEG 400 y una combinación de estos. El demulcente puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0 y aproximadamente el 10 %, o aproximadamente el 2 %, el 5 %, el 7 % o el 9 % en peso de la composición.
- En algunas realizaciones, la composición para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular comprende un agente de tonicidad tal como cloruro de sodio, glicerina, manitol, cloruro de potasio, eritritol y una combinación de estos, en una cantidad de entre aproximadamente el 0 y aproximadamente el 4 % o entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 3 % en peso de la composición.
- En algunas realizaciones, la composición para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular puede incluir

uno o más amortiguadores. Los agentes amortiguadores adecuados incluyen fosfatos, citratos, acetatos, boratos y combinaciones de estos. La cantidad de componente amortiguador empleada es suficiente para mantener el pH de la composición en un intervalo de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8, o entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 7,5. En determinadas realizaciones, el amortiguador está presente en una cantidad de entre

5 aproximadamente el 0 y aproximadamente el 2,0 % en peso de la composición.

En determinadas realizaciones, la composición para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular incluye un espesante o un agente de viscosidad. El agente de viscosidad se puede seleccionar del grupo que consiste en un carbómero, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, goma xantana y

10 una combinación de estos. El agente de viscosidad puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0 % y aproximadamente el 4 %, o entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 3,0 % en peso de la composición.

En determinadas realizaciones, la composición para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular incluye un solubilizante o un agente mejorador de la solubilidad. El solubilizante o agente mejorador de la solubilidad se puede seleccionar del grupo que consiste en ciclodextrina, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, sulfobutil éter-β-ciclodextrina (Captisol®) y una combinación de estas. El solubilizante o agente mejorador de la solubilidad puede estar presente en una cantidad de entre

15 aproximadamente el 0 % y aproximadamente el 10 %. En algunas realizaciones, el solubilizante o agente mejorador de la solubilidad puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 7,0 %. En algunas realizaciones, el solubilizante o agente mejorador de la solubilidad puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 4 % en peso de la composición.

La composición para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular se puede administrar tópicamente en forma de una solución (es decir, gotas), crema, ungüento o película. La composición se puede administrar en el ojo izquierdo, el ojo derecho o ambos. Cuando la composición se administra como solución, una gota de solución se debe dispersar fácilmente al entrar en contacto con una solución de lágrimas.

25 La composición para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular se puede administrar tópicamente en forma de una solución (es decir, gotas), crema, ungüento o película. La composición se puede administrar en el ojo izquierdo, el ojo derecho o ambos. Cuando la composición se administra como solución, una gota de solución se debe dispersar fácilmente al entrar en contacto con una solución de lágrimas.

Las composiciones para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular de acuerdo con la presente descripción pueden incluir uno o más componentes diferentes en cantidades eficaces para proporcionar una o más propiedades y/o beneficios útiles. Por ejemplo, aunque las presentes composiciones pueden estar sustancialmente libres de componentes conservantes agregados, en otras realizaciones, las presentes composiciones incluyen cantidades eficaces de componentes conservantes. Algunos ejemplos de dichos componentes conservantes incluyen, entre otros, PURITE® (Allergan, Irvine, CA), conservantes de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio ("BAC" o "BAK") y polioxámero; conservantes de biguanidabiguanida tales como biguanidabiguanida de polihexametileno (PHMB); metil y etil parabenos; hexetidina; componentes de clorito, tales como dióxido de cloruro estabilizado o cloritos metálicos; otros conservantes oftálmicamente aceptables y mezclas de estos. La concentración del componente conservante, en caso de haber, en las presentes composiciones es una concentración eficaz para conservar la composición y (según la naturaleza del conservante específico utilizado) se suele utilizar y generalmente se utiliza en un intervalo de entre aproximadamente el 0 % y aproximadamente el 4,0 % en volumen y entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 2,0 % en volumen de la composición.

30 Las composiciones para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular de acuerdo con la presente descripción pueden incluir uno o más componentes diferentes en cantidades eficaces para proporcionar una o más propiedades y/o beneficios útiles. Por ejemplo, aunque las presentes composiciones pueden estar sustancialmente libres de componentes conservantes agregados, en otras realizaciones, las presentes composiciones incluyen cantidades eficaces de componentes conservantes. Algunos ejemplos de dichos componentes conservantes incluyen, entre otros, PURITE® (Allergan, Irvine, CA), conservantes de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio ("BAC" o "BAK") y polioxámero; conservantes de biguanidabiguanida tales como biguanidabiguanida de polihexametileno (PHMB); metil y etil parabenos; hexetidina; componentes de clorito, tales como dióxido de cloruro estabilizado o cloritos metálicos; otros conservantes oftálmicamente aceptables y mezclas de estos. La concentración del componente conservante, en caso de haber, en las presentes composiciones es una concentración eficaz para conservar la composición y (según la naturaleza del conservante específico utilizado) se suele utilizar y generalmente se utiliza en un intervalo de entre aproximadamente el 0 % y aproximadamente el 4,0 % en volumen y entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 2,0 % en volumen de la composición.

En determinadas realizaciones, la composición para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular puede estar en forma de una película, tal como una película oclusiva o una película de liberación progresiva. También se consideran incluidos en ello los líquidos que se secan para formar películas. Cuando se utilizan películas, las películas se encontrarán en el intervalo de al menos aproximadamente 0,5 mm × 0,5 mm, generalmente aproximadamente 3-10 mm × 5-10 mm con un grosor de aproximadamente 0,1-1,0 mm para facilitar la manipulación. El tamaño y la forma de la película se pueden utilizar para controlar la velocidad de liberación. Dichas composiciones pueden comprender uno o más agentes de formación de películas tales como copolímero de acrilato/octilacrilamida, poli(etilacrilato, metacrilato de metilo), quitosán, alcohol polivinílico, poliisobutileno, copolímero de acetato de polivinilpirrolidona, goma de silicio, polivinilpirrolidona, otras películas poliméricas de liberación progresiva y una combinación de estos. El agente de formación de películas puede estar presente en una cantidad de entre

45 En determinadas realizaciones, la composición para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular puede estar en forma de una película, tal como una película oclusiva o una película de liberación progresiva. También se consideran incluidos en ello los líquidos que se secan para formar películas. Cuando se utilizan películas, las películas se encontrarán en el intervalo de al menos aproximadamente 0,5 mm × 0,5 mm, generalmente aproximadamente 3-10 mm × 5-10 mm con un grosor de aproximadamente 0,1-1,0 mm para facilitar la manipulación. El tamaño y la forma de la película se pueden utilizar para controlar la velocidad de liberación. Dichas composiciones pueden comprender uno o más agentes de formación de películas tales como copolímero de acrilato/octilacrilamida, poli(etilacrilato, metacrilato de metilo), quitosán, alcohol polivinílico, poliisobutileno, copolímero de acetato de polivinilpirrolidona, goma de silicio, polivinilpirrolidona, otras películas poliméricas de liberación progresiva y una combinación de estos. El agente de formación de películas puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0 % y aproximadamente el 10 % en peso de la composición.

La frecuencia, la duración y la dosificación de la administración son determinadas por el médico que la receta. La dosificación puede variar según la forma de dosificación. Cuando la composición para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular es una solución, por ejemplo, se pueden administrar 1, 2, 3 o más gotas por ojo por administración. La frecuencia de administración puede ser una o más veces al día (tal como una, dos, tres o cuatro o más veces al día), de forma quincenal y/o mensual. La duración de la administración puede continuar hasta que se resuelva la afección por tratar, es decir, hasta que se reduzcan o se eliminen uno o más síntomas de la afección

55 La frecuencia, la duración y la dosificación de la administración son determinadas por el médico que la receta. La dosificación puede variar según la forma de dosificación. Cuando la composición para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular es una solución, por ejemplo, se pueden administrar 1, 2, 3 o más gotas por ojo por administración. La frecuencia de administración puede ser una o más veces al día (tal como una, dos, tres o cuatro o más veces al día), de forma quincenal y/o mensual. La duración de la administración puede continuar hasta que se resuelva la afección por tratar, es decir, hasta que se reduzcan o se eliminen uno o más síntomas de la afección

ocular. En consecuencia, la composición se puede administrar durante horas, días, semanas, meses y años.

Un síntoma se considera aliviado si se previene, se reduce o se elimina. Un síntoma se previene en un paciente que típicamente experimenta un síntoma específico con la afección ocular (o si los pacientes que se encuentran en una situación similar experimentan un síntoma particular) y el paciente no experimenta la aparición del síntoma tras la administración de la composición descrita. Se considera que se logró una reducción de un síntoma si existe una reducción del 5 %, del 10 %, del 20 %, del 50 %, del 75 %, del 90 % o más de la gravedad o la duración de uno o más síntomas asociados con la afección ocular, en un paciente. Una eliminación de uno o más síntomas asociados con la afección ocular se logra cuando deja de estar presente o sustancialmente presente en un paciente.

Determinadas realizaciones de las composiciones descritas para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular incorporan un anestésico local, que se puede seleccionar del grupo de ambucaína, amolanona, amilocaína, benoxinato, benzocaína, betoxicaína, bifenamina, bupivacaína, butacaína, butambén, butanilocaína, butetamina, butoxicaína, carticaína, cloroprocaína, cocaetilo, cocaína, ciclometacaína, dibucaína, dimetisoquina, dimetocaína, diperodon, diclonina, ecgonidina, ecgonina, cloruro de etilo, etidocaína, beta-eucaína, euprocina, fenalcomina, formocaína, hexilcaína, hidroxitetraína, p-aminobenzoato de isobutilo, mesilato de leucinoína, levoadrol, lidocaína, mepivacaína, meprilcaína, metabutoxicaína, cloruro de metilo, mirtecaína, naepaína, octacaína, ortocaína, oxetazaína, paretoxicaína, fenacaína, fenol, piperocaína, piridocaína, polidocanol, pramoxina, prilocaína, procaína, propanocaína, proparacaína, propipocaína, propoxicaína, pseudococaína, pirocaína, ropivacaína, alcohol salicílico, tetracaína, tolicaína, trimecaína, zolamina y sales de estos. La concentración del anestésico local en las composiciones descritas en el presente documento puede ser terapéuticamente eficaz, lo que significa que la concentración es adecuada para proporcionar un beneficio terapéutico sin dañar al paciente.

Las composiciones para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular pueden comprender además un agente antiinflamatorio oftalmológicamente aceptable, tal como cualquier fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) en una cantidad eficaz para reducir la inflamación en un ojo. Algunos ejemplos no taxativos incluyen agentes que inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX)-1 y/o -2, lo que incluye ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, oxaprozina, ibuprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno; ketorolac trometamina; derivados de ácido acético, tales como sulindac, indometacina y etodolac; ácidos fenilacéticos, tales como diclofenac, bromfenac y suprofen; profármacos arilacéticos, tales como nepafenac y amfenac; ácidos salicílicos, tales como aspirina, salsalato, diflunisal, trisalicilato de colina y magnesio (CMT); derivados de para-aminofenol, tales como acetaminofeno; naftilalcanonas, tales como nabumetona; derivados de ácido enólico, tales como piroxicam y meloxicam; femanatos, tales como ácido mefenámico, meclofenamato y ácido flufenámico; ácidos pirroleacéticos, tales como tolmetina; y pirazonas, tales como fenilbutazona; inhibidores selectivos de COX-2, tales como celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib y lumaricoxib; lo que incluye todos los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de estos. También se puede incorporar un agente antiinflamatorio esteroideo, en determinadas realizaciones, y puede incluir hidrocortisona, cortisona, prednisolona y prednisona.

Los agentes antimicrobianos adecuados para uso en las composiciones descritas para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular incluyen antibióticos, tales como aminoglicósidos, tales como gentamicina, kanamicina, neomicina y vancomicina; anfenicoles, tales como cloranfenicol; cefalosporinas, tales como HCl de cefazolina; penicilinas, tales como ampicilina, penicilina, carbenicilina, oxidilina, metilicina; lincosamidas tales como lincomicina; antibióticos polipéptidos, tales como polimixina y bacitracina; tetraciclinas, tales como tetraciclina; quinolonas, tales como ciproflaxina; sulfonamidas, tales como cloramina T; y sulfonas, tales como ácido sulfanílico como la entidad hidrofílica; así como fármacos antivirales, p. ej., aciclovir, ganciclovir, vidarabina, azidotimidina, didesoxiinosina y didesoxicitosina. Los agentes antifúngicos y cualquier otro antimicrobiano oftálmicamente adecuado también se consideran en el presente documento.

Las Tablas 2, 3 y 4 proporcionan formulaciones ejemplares de gotas, cremas y películas para ojos para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular, respectivamente. Las formulaciones en las Tablas 3 y 4 no forman parte de la invención y se proporcionan solo con fines de información.

TABLA 2

Ingrediente	Función	% p/p
Testosterona	activo	0,03
Aceite de ricino	vehículo lipofílico	2,0
Pemulen TR-1	emulsionante	0,15
Polisorbato 80	emulsionante	0,1
Hidróxido de sodio	agente neutralizante	CS pH 7,3
Glicerina	demulcente/agente de tonicidad	1,0

Manitol	tonicidad	2,0
PURITE®	conservante	0,01
Agua	vehículo hidrofílico	CS 100

TABLA 3

Ingrediente	Función	% p/p
Testosterona	activo	0,05
Escualano	vehículo lipofílico	12,0
Éter monoetilico de dietilenglicol	vehículo lipofílico	3,0
Pemulen TR-1	emulsionante	0,1
Polisorbato 80	emulsionante	0,1
Carbómero	espesante	0,1
Hidróxido de sodio	agente neutralizante	CS pH 6,5
PURITE®	conservante	0,01
Agua	vehículo hidrofílico	CS 100

TABLA 4

Ingrediente	Función	% p/p
Testosterona	activo	0,05
Escualano	vehículo lipofílico	10
Éter monoetilico de dietilenglicol	vehículo lipofílico	10
Pemulen TR-2	emulsionante	0,2
Glicerina	plastificante	4,0
Alcohol isoestearílico	plastificante	1,0
Copolímero de acrilato/octilacrilamida	formador de películas	2,5
Carbómero	espesante	0,1
Hidróxido de sodio	agente neutralizante	CS pH 6,5
PURITE®	conservante	0,01
Agua	vehículo hidrofílico	CS 100

5

Las Tablas 5 y 6 presentan formulaciones adicionales para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular contemplada por la práctica de la invención.

Tabla 5

Ingrediente	Grado	Formulación A	Formulación B
Testosterona	USP, PhEur	0,02	0,03
Aceite de ricino	USP, PhEur	0,25	0,5
Estearato de polioxilo 40	NF, PhEur	0,25	0,5
Polisorbato 80	USP, PhEur	0,25	0,5
Sulfobutil éter- β -ciclodextrina (Captisol®)		0,25	0,3
Glicerina	USP, PhEur	1,5	1,5
Copolímero de carbómero tipo A (Pemulen TM TR2)	NF	0,1	0,1
Ácido bórico	NF	0,6	0,6
Hidróxido de sodio	USP, PhEur	c. s. a pH 7,4	c. s. a pH 7,4
Agua purificada	USP, PhEur	cs	cs

10

Tabla 6

	C	D	E	F	G
Ingrediente	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)
Testosterona	0,01	0,02	0,03	0,1	0,3
Aceite de ricino	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Estearato de polioxilo 40	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Polisorbato 80	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Sulfobutil éter- β -ciclodextrina (Captisol [®])	0,12	0,25	0,36	1,25	3,75
Glicerina	1,5	1,5	1,5	1,5	1,0
Copolímero de carbómero tipo A (Pemulen [™] TR2)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Acido bórico	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Hidróxido de sodio	C. S. a pH 7,4	C. S. a pH 7,4	C. S. a pH 7,4	C. S. a pH 7,4	C. S. a pH 7,4
Agua purificada	C. S.	C. S.	C. S.	C. S.	C. S.

EJEMPLO 1**Ejemplo de tratamiento**

Un hombre de 50 años presenta enrojecimiento, inflamación e irritación de los ojos bilateral. Se le diagnostica blefaritis y se trata con la composición descrita en la Tabla 2. Después de 3 días de tratamiento, los síntomas disminuyen y después de 1 semana de tratamiento, los síntomas se eliminan.

EJEMPLO 2**Ejemplo de tratamiento alternativo**

Una mujer de 55 años posmenopáusica presenta irritación continua, enrojecimiento y acumulación de materia en ambos ojos. Se le diagnostica blefaritis y se trata con la composición descrita en la Tabla 3. Después de 2 días, experimenta una reducción de la irritación y del enrojecimiento y en 1 semana experimenta el cese completo de los síntomas. Este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona solo con fines de información.

EJEMPLO 3**Ejemplo de tratamiento alternativo**

A un hombre de 47 años se le diagnostica blefaritis. Recibe tratamiento con la composición descrita en la Tabla 4 durante 2 semanas y experimenta una eliminación de todos los síntomas asociados con la afección. Este ejemplo no forma parte de la invención y se proporciona solo con fines de información.

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como el peso molecular, las condiciones de reacción y demás utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente".

Los términos "un", "una", "el/la" y otros referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben ser interpretados para incluir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en esta solicitud o se contradiga claramente por el contexto.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica para uso en un procedimiento para tratar una afección ocular que comprende una cantidad fisiológicamente eficaz de un andrógeno que es testosterona y aceite de ricino.
2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en que la testosterona está presente en la composición entre el 0,01 %p/p y el 0,05 %p/p.
3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en que la composición se selecciona del grupo que consiste en una solución, una emulsión, una suspensión, un gel, un ungüento, una película oclusiva y una película de liberación progresiva.
4. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en que la composición comprende un elemento adicional seleccionado del grupo que consiste en un espesante, un agente neutralizante, un emulsionante, un agente amortiguador, un agente de tonicidad, un demulcente, un conservante, un plastificante, un agente oclusivo, un formador de películas y una combinación de estos.
5. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende, además, un agente seleccionado del grupo que consiste en un agente antiinflamatorio, antimicrobiano, analgésico, anestésico, lubricante y una combinación de estos.
6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 que además comprende un agente mejorador de la solubilidad.
7. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en que la afección ocular es producto de una deficiencia de andrógenos.
8. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en que la afección ocular es la blefaritis.
9. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en que los síntomas asociados con la afección ocular se previenen, se reducen o se eliminan.
10. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en que la administración se repite hasta que uno o más síntomas de la afección ocular se reduzcan o se eliminen.
11. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en que la composición se administra en los ojos, el párpado superior, el párpado inferior y una combinación de estos.