

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 849**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2015 PCT/IB2015/059533**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016 WO16092513**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2015 E 15823780 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 3229780**

54 Título: **Composiciones oftálmicas para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco**

30 Prioridad:

12.12.2014 IT MI20142126

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

16.05.2019

73 Titular/es:

**ALFA INTES INDUSTRIA TERAPEUTICA
SPLENDORE S.R.L. (100.0%)
Via Fratelli Bandiera, 26
80026 Casoria (NA), IT**

72 Inventor/es:

GELSOMINO, LUCIA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 712 849 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 para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas oftálmicas para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco.

10 Antecedentes de la invención

El síndrome del ojo seco se encuentra entre las afecciones patológicas más frecuentes en oftalmología. Hasta el 20 % de los adultos mayores de 40 años tienen síntomas de ojo seco.

15 Dicho síndrome es una enfermedad ocular que consiste en una producción insuficiente, tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo, de la película lagrimal, que principalmente tiene una función humectante de la superficie del ojo, por las glándulas relacionadas. Dicha patología puede ser perjudicial, puesto que puede provocar lesiones en las estructuras externas del ojo. La película lagrimal, de hecho, tiende a romperse, con la consiguiente exposición a la deshidratación del epitelio corneal anterior y de la conjuntiva palpebral.

20 El paciente afectado por el síndrome del ojo seco tiene trastornos tales como enrojecimiento conjuntival, ardor, sensación de cuerpo extraño en el ojo, fotofobia, dificultad para abrir el párpado al despertar y, en los casos más graves, dolor y oscurecimiento visual.

25 Dicha enfermedad ocular requiere un tratamiento del paciente con sustitutos lagrimales (lágrimas artificiales o geles humectantes) que tengan propiedades mucomiméticas y pseudoplásticas.

Técnica relacionada

30 Con frecuencia, la afección crónica de producción lagrimal insuficiente expone la superficie corneal al ataque por agentes externos presentes en el entorno capaces de desencadenar procesos inflamatorios molestos en la conjuntiva y en el epitelio corneal. En dichas afecciones, el uso de sustitutos lagrimales solamente ya no es suficiente para restablecer las condiciones fisiológicas. Por tanto, el oftalmólogo se ve obligado a prescribir una terapia basada en corticoesteroides, que desempeñan un papel importante en el control de la inflamación.

35 Sin embargo, estas terapias basadas en corticoesteroides pueden limitarse con el tiempo debido a los efectos secundarios conocidos que los corticoesteroides provocan en el ojo. Una vez que los corticoesteroides han pasado más allá de la barrera corneal y han penetrado dentro del ojo, de hecho, pueden provocar la aparición de cataratas y un aumento de la presión intraocular. Estos son efectos muy dañinos que, por tanto, limitan el uso de estos fármacos a un periodo de tiempo muy limitado, por tanto, no resolutivo. Se conoce el uso de colirios a base de fosfato sódico de hidrocortisona al 0,33 %, disponible en el mercado con el nombre de Cortivis® (Medivis S.r.l.).

40 En el folleto de información para el paciente de un fármaco de este tipo, se informa que el tratamiento con corticoesteroides no debe repetirse ni prolongarse sin los controles médicos adecuados, con el fin de prevenir la aparición de presión intraocular e infecciones inesperadas o la formación de cataratas.

45 Entre los efectos secundarios más frecuentes en caso de uso repetido o prolongado de un corticoesteroide, de hecho, se mencionan los siguientes: aumento de la presión intraocular con posible desarrollo de glaucoma, formación de catarata subcapsular posterior, engrosamiento de la esclerótica, midriasis, relajación de los párpados.

50 Puesto que puede verificarse una absorción sistémica como consecuencia del uso tópico de corticoesteroides, también pueden producirse efectos sistémicos adversos tales como cefalea, hipotensión, rinitis y faringitis.

55 Recientemente, ha habido una cierta tendencia a usar corticoesteroides en combinación con ciclosporina. Las razones de este tratamiento combinado radican en el hecho de que, al contrario que el corticoesteroide que ejerce un control rápido e intenso sobre la inflamación de la superficie del ojo, la ciclosporina requiere más tiempo para que alcance su máximo efecto (desde varias semanas hasta meses).

60 La solicitud de patente internacional WO 2006/073786 desvela composiciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden un corticoesteroide y una ciclosporina. Preferentemente, el corticoesteroide es etabonato de loteprednol.

65 La solicitud de patente internacional WO 03/011249 desvela una preparación oftálmica que contiene N-acetilcisteína que tiene una acción mucolítica, adaptada para la administración en colirios, en la que la N-acetilcisteína se neutraliza con la base DEAE-dextrano con el fin de alcanzar niveles de pH preferentemente entre 6,0 y 7,5 y que tiene una osmolaridad fisiológicamente aceptable inferior a 320 mOsm/kg.

La patente del GB N.º 1 386 864 desvela composiciones farmacéuticas oftálmicas para la aplicación tópica en el ojo que tienen una acción farmacológica potenciada y/o una duración de acción prolongada, que comprenden un agente oftálmico farmacológicamente activo y del 0,1 al 5,0 % en peso de colágeno microcristalino basado en el peso total de la composición.

5 El agente oftálmico puede ser cloranfenicol, carbomicina, polimixina, eritromicina, dihidroestreptomicina, neomicina, aureomicina, terramicina, bacitracina, penicilina, ampicilina, atropina, homatropina, escopolamina, ciclopentalato, tropicamida, oxifenonio, tetracaína, proparacaína, benoxinato, cocaína, procaína, lidocaína, epinefrina, isoniazida, nitrofuranos, sulfonamidas tales como sulfanilamida, sulfapiridina, sulfadiazina, sulfatiazol, sulfaceamida, fenilefrina, efedrina, violeta de genciana, acriflavina, nitrato de plata, acetilcolina, carbacol, pilocarpina, esedrina, yoduro de
10 ecotiofato, demercario, dihidroergocornina, tolazolina, sulfato de cinc, clorobutanol, fenilbutazona, cloruro de tetraetilamonio, hexametonio, noradrenalina, fisostigmina, cortisona, hidrocortisona, prednisolona, dexametasona, triamicinolona, metil prednisolona, argirol, nitrato fenilmercúrico, clorzano, mercurocromo, yodo o un germicida de amonio cuaternario o mezclas de los mismos.

15 La patente de GB N.º 1 149 648 describe un proceso para esterilizar esteroides, como la dexametasona o su fosfato, acetato o terc-butil-acetato, hidrocortisona, acetato de metil prednisolona, acetato de betametasona y acetónido de triamcinolona, así como composiciones estériles para su uso parenteral o aplicación oftálmica que contiene además de uno o más de los ingredientes mencionados anteriormente, uno o más agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa o sorbitol; agentes quelantes, por ejemplo, N-etilen-diamina-tetra-
20 acetato; conservantes, por ejemplo, Na-bisulfito o cloruro de benzalconio; lecitina; creatinina; alcoholes; alcohol bencílico; y lidocaína.

La solicitud de patente de los EE.UU. N.º 2005/0196370 desvela emulsiones estables de aceite en agua que contienen un emoliente para el tratamiento del ojo seco constituido por un polímero hidrosoluble tal como hialuronato de sodio.
25

En una realización, dichas composiciones pueden incluir un segundo agente terapéutico además del polímero hidrosoluble. Son ejemplos de dicho segundo agente terapéutico sustancias antiinfecciosas y antimicrobianas, agentes antialérgicos, antihistamínicos, agentes antihipertensivos y descongestionantes, antiinflamatorios, tales como cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, prednisona, metilprednisolona, medrisona, fluorometolona, fluocortolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, triamcinolona, sulindaco, sales y sulfuros correspondientes de los mismos y similares y mezclas de los mismos, fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), mióticos y anticolinérgicos, midriáticos, fármacos antiglaucoma, compuestos antiparasitarios y/o compuestos antiprotozoarios, compuestos antivíricos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agentes antifúngicos, analgésicos y anestésicos, agentes de diagnóstico oftálmico, agentes oftálmicos utilizados como complementos en cirugía, agentes quelantes, agentes inmunosupresores y antimetabolitos, agentes angioestáticos, agentes mucosecretogogos, proteínas y factores de crecimiento, vitaminas y derivados de vitaminas y combinaciones de dichos agentes terapéuticos tales como antibióticos/antiinflamatorios (sulfato de neomicina-fosfato sódico de dexametasona), quinolonas-AINE y similares.
30
35
40

Sumario de la invención

El solicitante ha abordado, por tanto, el problema de proporcionar composiciones oftálmicas para el tratamiento del síndrome del ojo seco que contengan un corticoesteroide, que posea una actividad antiinflamatoria adecuada en la superficie del ojo sin desencadenar, en particular en el caso de un tiempo de tratamiento prolongado, los efectos secundarios que pueden provocar los corticoesteroides en el ojo (por ejemplo, la aparición de cataratas y el aumento de la presión intraocular). El solicitante ha descubierto de manera sorprendente y experimental que es posible tanto conseguir el efecto antiinflamatorio deseado en la superficie del ojo como prevenir una absorción del corticoesteroide, incluso en el caso de un tratamiento prolongado, mediante la formulación de una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco que comprenda, en combinación:
45
50

- i) hidrocortisona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad igual o superior al 0,0005 % en peso e inferior al 0,003 % en peso, y
- ii) un sustituto lagrimal.

55 En la siguiente descripción y en las reivindicaciones posteriores, la expresión sustituto lagrimal se usa para indicar un compuesto o una asociación de compuestos que tengan propiedades viscosizantes y capaces de transmitir características pseudoplásticas a la composición. En el contexto de la composición farmacéutica oftálmica de acuerdo con la invención, el sustituto lagrimal realiza las funciones de mejorar la estabilidad de la película lagrimal, proteger la superficie del ojo del ataque de agentes externos y transmitir al mismo tiempo las características de viscosidad de la composición capaces de retener "mecánicamente" el corticoesteroide en contacto con la córnea.
60

El solicitante ha descubierto inesperadamente que con una composición farmacéutica oftálmica formulada como se ha descrito anteriormente, no se produce la penetración del corticoesteroide en la cámara anterior del ojo, eliminando sustancialmente el riesgo de un inicio de los efectos secundarios mencionados anteriormente, tales como el glaucoma y las cataratas, relacionados con la asociación de un sustituto lagrimal con un corticoesteroide.
65

5 Todo esto contrasta claramente con lo que se esperaría de acuerdo con los datos de la bibliografía, que muestran ampliamente que el uso de sustitutos lagrimales en formulaciones líquidas oftálmicas es capaz de aumentar la biodisponibilidad ocular de los fármacos transportados. A pesar de lo que se informa en la bibliografía, el solicitante ha descubierto inesperadamente que el uso de hidrocortisona en la composición oftálmica, en las cantidades específicas y limitadas indicadas anteriormente, es capaz tanto de prevenir la absorción de la hidrocortisona por el ojo como de asegurar simultáneamente una acción tópica antiinflamatoria eficaz en el tratamiento del ojo seco.

10 De manera totalmente inesperada, estos efectos técnicos se consiguen a pesar de la presencia simultánea en la formulación oftálmica de un sustituto lagrimal, que aumenta debido a su propia naturaleza la biodisponibilidad ocular del corticoesteroide empleado, incluso en el caso de tiempos de tratamiento prolongados, tales como los necesarios para aliviar los síntomas del síndrome del ojo seco de tipo crónico.

15 Ventajosamente, por tanto, el intervalo de concentraciones de hidrocortisona específico y muy limitado mencionado anteriormente es eficaz para combatir el proceso inflamatorio en la superficie del ojo, sin fenómenos de penetración dentro de la estructura del ojo, garantizando de este modo la seguridad del usuario.

Descripción detallada de las realizaciones actualmente preferidas de la invención

20 Dentro del marco de la presente descripción y en las reivindicaciones posteriores, excepto que se indique lo contrario, todas las entidades numéricas que expresan cantidades, parámetros, porcentajes, etc., han de entenderse precedidas en todos los casos por el término "aproximadamente". Además, todos los intervalos de entidades numéricas incluyen todas las combinaciones posibles de los valores máximo y mínimo e incluyen todos los intervalos intermedios posibles, además de los indicados específicamente a continuación.

25 En una realización preferida, la composición farmacéutica oftálmica de la invención es para su uso tópico en el tratamiento del síndrome del ojo seco.

30 En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de hidrocortisona se selecciona entre el grupo que comprende fosfato de sodio, acetato, succinato de sodio, butirato y valerato. El fosfato de sodio es la sal farmacéuticamente aceptable más preferida.

35 En una realización particularmente preferida, la hidrocortisona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad igual o superior al 0,0008 e igual o inferior al 0,002, más preferentemente igual al 0,001 % en peso.

Preferentemente, el sustituto lagrimal también tiene características capaces de hacer que la composición farmacéutica oftálmica sea mucoadhesiva, indicando con este término la capacidad de adherirse a la mucina presente de forma natural en la película lagrimal.

40 Ventajosamente, el sustituto lagrimal permite conseguir en un caso de este tipo también un refuerzo de la capa mucosa de la película lagrimal y contribuye a restablecer la función de una película de este tipo.

45 Preferentemente, el sustituto lagrimal también tiene características capaces de hacer que la composición farmacéutica oftálmica sea mucomimética, indicando con este término la capacidad de tener un comportamiento similar al de la mucina.

50 Ventajosamente, el sustituto lagrimal también permite en el presente documento tener una composición farmacéutica oftálmica capaz de sustituir las deficiencias de mucina en los denominados "puntos secos" y retener agua para garantizar una correcta hidratación de la superficie ocular. En una realización particularmente preferida, el sustituto lagrimal tiene características capaces de hacer que la composición farmacéutica oftálmica sea pseudoplástica, mucoadhesiva y mucomimética, para retener "mecánicamente" el corticoesteroide en contacto con la córnea. Preferentemente, el sustituto lagrimal se selecciona entre el grupo que comprende: glucosaminoglucanos, derivados de celulosa, derivados de ácido poliacrílico, polímeros hidrosolubles que son fisiológicamente compatibles con el ojo y mezclas de los mismos. Preferentemente, los glucosaminoglucanos que pueden usarse en la presente invención se seleccionan entre el grupo que comprende: hialuronato de sodio (SH), ácido hialurónico, sulfato de condroitina y mezclas de los mismos.

En una realización particularmente preferida, el glucosaminoglucano es hialuronato de sodio (SH).

60 Ventajosamente, el SH, que está presente de forma natural en el ojo, hace que la composición oftálmica sea pseudoplástica, mucoadhesiva y mucomimética.

65 Preferentemente, los derivados de celulosa que pueden usarse en la presente invención se seleccionan entre el grupo que comprende: carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), hidroxietilcelulosa (HEC) e hidroxipropilcelulosa (HPC) y mezclas de los mismos.

Preferentemente, los derivados de ácido poliacrílico que pueden usarse en la presente invención se seleccionan entre: carbopol, policarbofilo y similares, y mezclas de los mismos.

5 Preferentemente, los polímeros hidrosolubles que pueden usarse en la presente invención se seleccionan entre: alcohol polivinílico (PVA), dextrano, polivinilpirrolidona (PVP), polisorbato y mezclas de los mismos.

En una realización particularmente preferida, el sustituto lagrimal está presente en la composición de acuerdo con la invención en una cantidad comprendida entre el 0,1 y el 0,5 % en peso, preferentemente el 0,2 % en peso.

10 Preferentemente, el sustituto lagrimal de la composición farmacéutica oftálmica de acuerdo con la invención tiene un peso molecular comprendido entre 500 y 1200 kDa. Ventajosamente, dicho peso molecular medio-bajo es más tolerable para el paciente, en particular para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de tipo crónico.

15 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica oftálmica de acuerdo con la presente invención tiene un pH comprendido entre 5,5 y 7,5.

Preferentemente, la composición farmacéutica oftálmica de acuerdo con la invención tiene una osmolaridad fisiológicamente aceptable, preferentemente comprendida entre 240 y 330 mOsm/kg.

20 Las composiciones oftálmicas para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de acuerdo con la invención pueden contener uno o más de los otros posibles ingredientes conocidos en la técnica farmacéutica para las preparaciones oftálmicas.

25 En particular, las composiciones oftálmicas pueden contener adicionalmente al menos un componente seleccionado entre el grupo que comprende agentes tamponantes, reguladores de osmolaridad y mezclas de los mismos.

Los agentes tamponadores o los reguladores de la acidez ayudan a mantener el pH de los productos oftálmicos lo más cerca posible del pH fisiológico. Esta acción es esencial para conseguir una buena tolerabilidad de los preparados oftálmicos y para conservar la eficacia de los mismos.

30 Se seleccionan ejemplos de agentes tamponantes que pueden usarse en la presente invención entre el grupo que comprende ácido acético, fosfato de sodio, hidróxido de sodio, citrato de sodio, carbonato de sodio, borato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de potasio, citrato de potasio, carbonato de potasio, ácido bórico, ácido clorhídrico, ácido acético y cloruro de magnesio, y mezclas de los mismos.

35 Se seleccionan ejemplos de sustancias que regulan la osmolaridad, que hacen que las composiciones oftálmicas sean isotónicas con las lágrimas, entre el grupo que comprende cloruro de potasio, propilenglicol, cloruro de sodio, glicerina, dextrosa, dextrano 40 y 70, y mezclas de los mismos.

40 Como es habitual en la técnica, las composiciones oftálmicas de acuerdo con la invención pueden contener otros adyuvantes, incluyendo agentes conservantes, agentes secuestrantes, agentes antimicrobianos y mezclas de los mismos.

45 Estos adyuvantes pueden estar ausentes en las composiciones oftálmicas formuladas en forma de colirios, si se usan envases de dosis únicas sin conservantes.

50 En una realización preferida, las composiciones oftálmicas para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de acuerdo con la invención se preparan convenientemente en forma de una solución o suspensión acuosa en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, las composiciones de acuerdo con la invención se preparan en forma de colirios, gel o crema.

55 De acuerdo con una realización preferida de la misma, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oftálmica como se ha descrito anteriormente, para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de tipo crónico.

Como se ha mencionado anteriormente, de hecho, con la composición farmacéutica oftálmica de la invención, no se produce la penetración del corticoesteroide en la cámara anterior del ojo, con una eliminación sustancial del riesgo de aparición de los efectos secundarios mencionados anteriormente, tales como el glaucoma y las cataratas, incluso en el caso de un tratamiento tópico prolongado del ojo.

60 Con el fin de verificar los rendimientos de las composiciones oftálmicas de acuerdo con la invención, se realizaron diversos experimentos, algunos de los cuales se publican a continuación.

Ejemplos**EJEMPLO 1**

5 Se preparó una composición farmacéutica oftálmica en forma de colirio de acuerdo con la invención mezclando fosfato sódico de hidrocortisona y hialuronato de sodio con otros ingredientes convencionales de acuerdo con un método conocido por un experto en la materia y a continuación se sometió a esterilización mediante filtración. De esta manera, se obtuvo una formulación de colirio que tenía la composición recogida en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

Componentes	Cantidad [mg]
Fosfato sódico de hidrocortisona	1
Hialuronato de sodio (SH)	200
Cloruro de sodio	745
Cloruro de potasio	180
Dihidrato de citrato trisódico	38
Hexahidrato de cloruro de magnesio	13
Dodecahidrato de Na ₂ HPO ₄	53
Monohidrato de Na ₂ HPO ₄	8
H ₂ O purificada	resto hasta 100 ml

10 **Estudio farmacocinético para evaluar la seguridad de las composiciones oftálmicas de acuerdo con la invención**

15 Se administraron cuatro formulaciones de colirio que contenían diferentes concentraciones de hidrocortisona, siendo los otros ingredientes los mismos:

Grupo 1 - Formulación A: 0,001 % en peso de fosfato sódico de hidrocortisona (Ejemplo 1 de acuerdo con la presente invención);

20 **Grupo 2** - Formulación B: 0,003 % en peso de fosfato sódico de hidrocortisona (muestra de referencia);

Grupo 3 - Formulación C: 0,005 % en peso de fosfato sódico de hidrocortisona (muestra de referencia);

25 **Grupo 4** - Formulación D: 0,33 % en peso de fosfato sódico de hidrocortisona (muestra de referencia); en cada ojo de conejos blancos Nueva Zelanda machos (8 conejos/grupo), mediante instilación en el fórnix conjuntival de una gota de formulación de colirio, 4 veces al día, para evaluar su absorción en el humor acuoso.

Las formulaciones de referencia B, C y D contienen los mismos ingredientes que la formulación A (Ejemplo 1), excepto por la cantidad de principio activo.

30 Se recogieron muestras de humor acuoso (150 µl), mediante un aparato adecuado, de ambos ojos para cada uno de los 32 conejos machos a los 15, 30, 60 y 90 minutos después de la cuarta dosis en el primer día de tratamiento. Antes de recoger las muestras, los animales se sacrificaron con una inyección intravenosa de 20 mg/kg de tiopental sódico seguida de una administración de Tanax® (Intervet, Milán).

35 Las muestras de humor acuoso se analizaron de acuerdo con el protocolo de validación UNIF-2012-01.

40 S dividieron en alícuotas 100 µl de muestras de humor acuoso en un tubo de microcentrífuga de polipropileno de 1,5 ml, seguido de la adición de 5 µl de solución de patrón interno 2 µg/ml recién preparada. Después de mezclar vigorosamente durante 30 segundos, las muestras se dividieron en alícuotas mediante la adición de 1000 µl de acetato de etilo seguido de una mezcla vigorosa durante 2 min y la centrifugación a 12.000 rpm a +4 °C durante 25 min, se transfirieron alícuotas de 850 µl de capa orgánica en un solo tubo de vidrio y se secaron al vacío a 50 °C usando un sistema de vacío Büchi durante 60 min.

45 El residuo se reconstituyó con 100 µl de fase móvil (agua, con HCOOH al 0,1 %/acetonitrilo con HCOOH al 0,1 %, 75/25, v/v). Los tubos se taparon, se mezclaron vigorosamente y se centrifugaron a 4100 rev/min a +4 °C durante 10 min.

Los extractos finales se transfirieron a un vial de automuestreador y se inyectaron 4 µl en el sistema de CL-EM/EM.

50 Los resultados obtenidos se recogen en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

	Concentración de hidrocortisona en el humor acuoso (ng/ml)			
	15'	30'	60'	90'
Grupo 1	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00
Grupo 2	0,00	7,72	8,81	5,75
	3,60	8,79	7,48	4,55
	5,09	12,63	4,23	4,22
	4,28	13,26	4,99	4,89
Grupo 3	8,12	18,29	23,15	21,46
	8,75	17,41	24,81	19,85
	14,46	18,85	24,43	19,22
	12,96	20,54	23,79	19,30
Grupo 4	58,38	68,61	54,70	56,19
	60,10	69,01	56,80	56,73
	59,77	68,38	55,06	56,16
	60,70	70,60	55,52	55,00

Como se muestra en la Tabla 2, no se encontró ningún nivel de hidrocortisona en el humor acuoso después de la administración tópica de la composición, que comprendía una concentración de hidrocortisona del 0,001 % en peso, de acuerdo con la presente invención, lo que demuestra de forma ventajosa que el principio activo no pasa más allá de la barrera corneal. Por el contrario, los resultados obtenidos con las composiciones comparativas que comprenden concentraciones de hidrocortisona iguales o superiores al límite máximo del 0,003 % en peso, respectivamente del 0,003 %, el 0,005 % y el 0,33 % en peso, han demostrado que el fármaco supera la barrera corneal y que la biodisponibilidad en el humor acuoso depende de la dosis.

Estudios de eficacia en modelos experimentales del síndrome del ojo seco en conejos

Estudio I (modelo inducido por Concanavalina A)

Se distribuyeron seis conejos Harlan de Nueva Zelanda machos aleatoriamente en 2 grupos (3 animales/grupo) de acuerdo con el siguiente esquema:

Grupo I - Formulación de control: vehículo que contiene hialuronato de sodio (SH) al 0,2 % en peso;

Grupo II - Formulación A: composición farmacéutica oftálmica en forma de colirio que contiene el 0.001 % en peso de fosfato sódico de hidrocortisona (Ejemplo 1 de acuerdo con la presente invención).

Los conejos se anestesiaron por medio de inyección intravenosa de HCl de tiletamina y HCl de zolazepam (Zoletil®; Virbac). Cada conejo recibió una inyección de concanavalina A (ConA) en la glándula lagrimal. Las inyecciones se realizaron mediante una ligera retracción del párpado inferior e insertando la aguja a aproximadamente 1 cm de la esquina del ojo en el espacio suborbital hasta una profundidad de aproximadamente 6 mm. Se inyectó un solo volumen de 30 µl de solución salina o ConA en la glándula lagrimal usando una aguja de calibre 30 y una jeringa Hamilton. Después, los conejos se sacrificaron con una inyección intravenosa de Tanax® (Intervet, Milán). La inyección de 300 µg de ConA en las glándulas lagrimales del conejo produce irregularidades lagrimales y, en la superficie del ojo, características típicas del síndrome del ojo seco.

A cada conejo se le administraron las gotas (30 µl) de formulación de control o de formulación A, 4 veces al día, durante tres días.

El tercer día después de la inyección de ConA, se midieron los niveles de TNF- α , MMP-9 e IL-8 en el líquido lagrimal por medio de un ensayo ELISA.

De hecho, es bien sabido que después de la inducción con ConA, los niveles de MMP-9 y citocinas aumentan drásticamente en el líquido lagrimal, de manera similar a lo que ocurre en pacientes con ojo seco (Luo et al. *IOVS* 2004, 45, 4293-4301).

Los datos se muestran en la Tabla 3. El tratamiento tópico con una composición farmacéutica oftálmica que contenía hidrocortisona al 0,001 % en peso, de acuerdo con la presente invención, redujo significativamente ($p < 0,05$; $p < 0,001$) los niveles de TNF- α e IL-8 con respecto al vehículo (grupo tratado con SH al 0,2 %). Incluso si no es

estadísticamente significativo, también se observó una reducción de los niveles de MMP-9 con respecto al vehículo.

Tabla 3

Biomarcadores (niveles lagrimales) pg/ml	Vehículo (promedio ± DT)	Hidrocortisona (promedio ± DT)
TNF-alfa	289,2 ± 28,6	281,2 ± 12,3 *
IL-8	627 ± 57	221 ± 30 **
MMP-9	11 ± 1,8	9,3 ± 2,8

* p <0,05; ** p <0,001; el análisis estadístico se realizó mediante el ensayo de t.

- 5 Además, en el primero, el segundo y el tercer día después de la inyección de ConA, se evaluó el volumen lagrimal mediante el ensayo de Schirmer y la ruptura de la película lagrimal (TBUT). Las tiras de Schirmer se colocaron con cuidado en el fórnix inferior posterior (es decir, temporal) durante 60 segundos y la zona húmeda se leyó en milímetros como índice de volumen lagrimal. La ruptura de la película lagrimal TBUT (tiempo de ruptura de las lágrimas, por sus siglas en inglés) se determinó después de la instilación de 5 µl de fluoresceína de sodio al 2 % en PBS estéril en el párpado inferior. La fluoresceína se distribuyó en la córnea mediante un guiño manual de los párpados. El tiempo de apertura del ojo se registró bajo una lámpara de hendidura (Sbisá, Florencia, Italia) con filtro de color azul cobalto para mejorar las señales de fluoresceína, hasta la aparición del primer punto negro o tira en la córnea (zonas secas que pierden fluorescencia).
- 10
- 15 Los datos se muestran en la Tabla 4. El tratamiento tópico con una composición farmacéutica oftálmica que contiene hidrocortisona al 0,001 % en peso, de acuerdo con la presente invención, es capaz de mantener (p <0,05; p <0,01) significativamente el volumen lagrimal y la integridad lagrimal medida por medio del test de Schirmer y el TBUT, respectivamente.

20

Tabla 4

Volumen lagrimal (mm)	Vehículo (promedio ± DT)	Hidrocortisona (promedio ± DT)
Día 1	4,5 ± 1	7,1 ± 2,1 *
Día 2	4,1 ± 0,7	7,5 ± 1,5 *
Día 3	4,5 ± 1,2	7,8 ± 1,2 *
TBUT (segundos)	Vehículo (promedio ± DT)	Hidrocortisona (promedio ± DT)
Día 1	10 ± 1	22 ± 1,7 **
Día 2	9 ± 0,9	20,8 ± 2 **
Día 3	8 ± 0,9	20 ± 1 **

* p <0,05; ** p <0,01; el análisis estadístico se realizó mediante el ensayo de t.

Estudio II (modelo inducido por atropina)

25 Se distribuyeron seis conejos Harlan Nueva Zelanda machos aleatoriamente en 2 grupos (3 animales/grupo) de acuerdo con el siguiente esquema:

Grupo I - Formulación de control: vehículo que contiene hialuronato de sodio (SH) al 0,2 % en peso;

Grupo II - Formulación A: composición farmacéutica oftálmica en forma de colirio que contiene el 0.001 % en peso de fosfato sódico de hidrocortisona (Ejemplo 1 de acuerdo con la presente invención).

30

Se instiló una solución oftálmica de sulfato de atropina al 1 % (30 µl) en el saco conjuntival inferior de cada ojo, cuatro veces durante 12 horas, con el fin de provocar una afección de ojo seco experimental (Burgalassi et al., *Ophthalmic Res.* 31, 229-235, 1999). Quince minutos después de la administración de cada dosis de sulfato de atropina, cada ojo recibió 30 µl de hidrocortisona o vehículo.

35

24 horas después de la primera instilación de atropina, se evaluó el volumen lagrimal mediante el test de Schirmer. Las tiras de Schirmer se colocaron con cuidado en el fórnix inferior posterior (es decir, temporal) durante 60 segundos y la zona húmeda se leyó en milímetros como índice de volumen lagrimal. 24 horas después de la primera instilación de atropina, también se determinó la ruptura de la película lagrimal TBUT (tiempo de ruptura de la lágrima, por sus siglas en inglés) después de la instilación de 5 µl de fluoresceína de sodio al 2 % en PBS estéril en el párpado inferior. La fluoresceína se distribuyó en la córnea mediante un guiño manual de los párpados. El tiempo de apertura del ojo se registró bajo una lámpara de hendidura (Sbisá, Florencia, Italia) con filtro de color azul cobalto para mejorar las señales de fluoresceína, hasta la aparición del primer punto negro o tira en la córnea (zonas secas que pierden fluorescencia).

45

Los datos se muestran en la Tabla 5. El tratamiento tópico con una composición farmacéutica oftálmica que contiene hidrocortisona al 0,001 % en peso, de acuerdo con la presente invención, es capaz de mantener (p <0,01) significativamente el volumen lagrimal y la integridad lagrimal medida por medio del test de Schirmer y del TBUT,

respectivamente.

Tabla 5

Parámetro	Vehículo (promedio ± DT)	Hidrocortisona (promedio ± DT)
Volumen lagrimal (mm)	7 ± 1,4	10,3 ± 0,8 *
TBUT (segundos)	7,1 ± 1,7	19,3 ± 2,6 *
* p <0.01; el análisis estadístico se realizó mediante el ensayo de t.		

- 5 Una concentración del 0,001 % en peso de hidrocortisona en una composición farmacéutica oftálmica de acuerdo con la presente invención, por tanto, demostró ser eficaz para oponerse a los procesos inflamatorios inducidos en el animal, puesto que la presencia simultánea de hialuronato de sodio, preferentemente en la concentración del 0,2 % en peso, transmite características pseudoplásticas, mucoadhesivas y mucomiméticas a la composición oftálmica, lo hacen que esta última sea capaz de retener "mecánicamente" la hidrocortisona en contacto con la córnea, aumentando el tiempo de residencia de la misma en la superficie del ojo y, por tanto, aumentando la biodisponibilidad.

15 En conclusión, los datos obtenidos demuestran que el tratamiento del síndrome del ojo seco con una composición farmacéutica oftálmica que contiene hidrocortisona al 0,001 % en peso en combinación con una cantidad adecuada de un sustituto lagrimal adecuado (por ejemplo y preferentemente hialuronato de sodio) es eficaz tanto en el modelo animal de ojo seco inducido por ConA como en el inducido por atropina.

20 En particular, en el Estudio I, el tratamiento con una composición farmacéutica oftálmica que contiene hidrocortisona al 0,001 % en peso en combinación con una cantidad adecuada de un sustituto lagrimal adecuado (por ejemplo y preferentemente hialuronato de sodio) ha demostrado ser capaz de reducir los niveles de MMP-9, TNF- α e IL-8 en las lágrimas y mantener un nivel fisiológico de volumen lagrimal, así como la integridad lagrimal.

25 El tratamiento tópico con una composición farmacéutica oftálmica que contiene hidrocortisona al 0,001 % en peso en combinación con una cantidad adecuada de un sustituto lagrimal adecuado (por ejemplo y preferentemente hialuronato de sodio) también fue capaz de mantener la función lagrimal a niveles fisiológicos, incluso en el modelo animal de ojo seco inducido por atropina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco que comprende hidrocortisona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad igual o superior al 0,0005 % en peso e inferior al 0,003 % en peso y un sustituto lagrimal.
- 10 2. Una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de hidrocortisona se selecciona entre el grupo que comprende fosfato de sodio, acetato, succinato de sodio, butirato y valerato.
- 15 3. Una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que la hidrocortisona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma están presentes en una cantidad igual o superior al 0,0008 e igual o inferior al 0,002, preferentemente igual al 0,001 % en peso.
- 20 4. Una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el sustituto lagrimal se selecciona entre el grupo que comprende glucosaminoglucanos, derivados de celulosa, derivados de ácido poliacrílico, polímeros hidrosolubles fisiológicamente compatibles con el ojo y mezclas de los mismos.
- 25 5. Una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el glucosaminoglucano es hialuronato de sodio.
- 30 6. Una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el sustituto lagrimal está presente en una cantidad comprendida entre el 0,1 y el 0,5 % en peso, preferentemente el 0,2 % en peso.
- 35 7. Una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el sustituto lagrimal tiene un peso molecular comprendido entre 500 y 1200 kDa.
- 40 8. Una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene un pH comprendido entre 5,5 y 7,5.
- 45 9. Una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que tiene una osmolaridad fisiológicamente aceptable, comprendida preferentemente entre 240 y 330 mOsm/kg.
- 50 10. Una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende adicionalmente al menos un componente seleccionado entre el grupo que comprende agentes tamponantes, reguladores de la osmolaridad y mezclas de los mismos.
- 55 11. Una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende adicionalmente agentes conservantes, agentes antimicrobianos, agentes secuestrantes y mezclas de los mismos.
12. Una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en forma de una solución o una suspensión acuosas en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de acuerdo con la reivindicación 12, en forma de colirio, gel o crema.
14. Una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el síndrome del ojo seco es del tipo crónico.