

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 296**

51 Int. Cl.:

A61P 27/10 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/325 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.09.2012 PCT/IB2012/002335**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013 WO13041967**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2012 E 12813089 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 2758047**

54 Título: **Composiciones y métodos para tratar presbicia, hipermetropía leve y astigmatismo irregular**

30 Prioridad:

20.09.2011 US 201161536921 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ABAD, JAUN, CARLOS

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 2 715 296 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para tratar presbicia, hipermetropía leve y astigmatismo irregular

- 5 Esta solicitud se presenta el 19 de septiembre de 2012, como solicitud de patente internacional PCT y reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense con número de serie 61/536.921, presentada el 20 de septiembre de 2011.

Antecedentes

- 10 El ojo normal (emétrope) tiene un poder de refracción y longitud axial que están equilibrados entre sí. Ver objetos distantes con nitidez se produce al pasar los rayos de luz a través del sistema óptico del ojo de una manera pasiva sin ninguna contracción muscular activa. En el ojo normal, solo enfocar objetos de cerca requiere un aumento muscular activo del poder de refracción del ojo. El ojo hipermetrope o bien es más corto o bien tiene un poder de refracción más débil y por tanto necesita un mecanismo muscular activo para enfocar objetos distantes (más allá de
- 15 aproximadamente 6 metros) que tiene que aumentarse incluso más para enfocar objetos de cerca. El ojo miope o bien es más largo o bien tiene un poder de refracción demasiado potente, de modo que los objetos distantes aparecen borrosos pero los objetos cercanos se enfocan perfectamente sin ninguna intervención muscular activa.

- 20 El mecanismo muscular activo de enfoque del ojo humano y de los primates implica el cambio de la forma y posición del cristalino, producido por la contracción del músculo ciliar del ojo que aumenta adicionalmente el poder de refracción inicial del ojo. Comenzando desde la infancia, el cristalino comienza a perder gradualmente su maleabilidad y su capacidad de cambiar de forma y posición en respuesta a la contracción del músculo ciliar. Desde un punto de vista óptico, los ojos hipermetropes se ven generalmente afectados en primer lugar por esta pérdida de maleabilidad debido a la necesidad de aumentar el poder de refracción del ojo hipermetrope para ver claramente.
- 25 Alrededor de los 40 años de edad, la pérdida de maleabilidad comienza a afectar a ojos normales cuando no pueden enfocar objetos de cerca (a 40 centímetros o menos del ojo) de una manera cómoda en un proceso denominado presbicia. En el ojo, el músculo ciliar está bajo el control del sistema nervioso parasimpático mediante acetilcolina y sus receptores muscarínicos. El sistema nervioso simpático desempeña un papel secundario (regulador) mediante sus receptores alfa y beta. Los agonistas muscarínicos o estimulantes aumentan la contracción del músculo ciliar y por tanto aumentan el poder de refracción del ojo. Desde el punto de vista simpático, los estimulantes alfa-2 y beta-2 producen la misma acción de contracción sobre el músculo ciliar en parte al permitir que el sistema parasimpático funcione de una manera sin oposición. Si esta estimulación es lo suficientemente fuerte, parte de la pérdida de la capacidad del cristalino para cambiar de forma y posición que se produce normalmente con la edad puede
- 30 superarse mientras se implementa esta estimulación.

- Otro mecanismo que debe tenerse en cuenta para tratar la presbicia, es el efecto sobre los músculos de esfínter y dilatación del iris que cambian el diámetro de la pupila. El esfínter del iris se encuentra principalmente bajo el control parasimpático mediante receptores muscarínicos, aunque el esfínter tiene algunos receptores alfa y beta. El músculo
- 40 de dilatación del iris se encuentra bajo el control simpático, principalmente receptores alfa-1 y alfa-2 produciendo los estimulantes alfa-1 la dilatación y limitando los estimulantes alfa-2 la dilatación. La profundidad del campo visual del ojo puede aumentarse reduciendo el diámetro de la pupila. Esto es análogo a una cámara fotográfica en la que la profundidad de campo aumenta a medida que se cierra el diafragma. Por tanto, el uso de un agonista muscarínico (que activa el esfínter del iris) o un agonista alfa-2 (que relaja el músculo de dilatación del iris) puede restringir la pupila aumentando así la profundidad de enfoque del ojo.
- 45

- La manera más habitual de corregir la presbicia es usando gafas para leer o gafas bifocales. También hay lentes de contacto especiales diseñadas con este propósito. También se han concebido varios tratamientos quirúrgicos para el tratamiento de presbicia incluyendo lentes intraoculares especiales, reconformación por láser de la córnea y
- 50 expansores escleróticos. Se han propuesto ejercicios como una manera de retrasar la aparición de presbicia. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia del ejercicio en el tratamiento o la prevención de presbicia en la investigación médica. Se han propuesto tratamientos farmacológicos para presbicia. Sin embargo, muchos de estos tratamientos han demostrado ser ineficaces y/o tener efectos secundarios no deseados.

- 55 La pilocarpina es un análogo de acetilcolina que actúa como agonista sobre los receptores muscarínicos del sistema nervioso parasimpático. Es un medicamento antiglaucoma bien conocido que ha estado en uso como preparación oftálmica desde hace más de 100 años. También se usa en forma oral para tratar sequedad de boca/ojos. Las patentes estadounidenses n.ºs 6.291.466 y 6.410.544 describen un paciente que presentó una disminución de su hipermetropía de menos de media dioptría tras la aplicación de pilocarpina tópica al 0,3 %. Un paciente miope tuvo una disminución de su miopía tras la misma dosis de pilocarpina lo cual es contraintuitivo.
- 60

- La solicitud estadounidense n.º 2010/0016395 A1 notifica poder aumentar la dosis de pilocarpina hasta del 1 % al 2 % añadiendo el agente antiinflamatorio no esteroideo diclofenaco, pero a una concentración que era cinco veces más concentrada que la aprobada por la FDA. Congdon *et al.* notificaron que diclofenaco está asociado con efectos secundarios graves tales como defectos epiteliales persistentes, fusión corneal y perforación corneal. (Congdon *et al.*, 2001, Corneal complications associated with topical ophthalmic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs,
- 65

Ophthalmology, 27:622-631)

El documento WO 2009/077736 divulga una combinación de pilocarpina y dapiprazol (o timoxamina) y pilocarpina y brimonidina (o lopicine) para tratar defectos de la agudeza visual, presbicia, miopía, hipermetropía, visión nocturna reducida y astigmatismo. Las combinaciones indicadas son pilocarpina y dapiprazol (o timoxamina), y pilocarpina y brimonidina (o lopicine). La combinación de pilocarpina y dapiprazol produjo enrojecimiento e irritación oculares (documento WO 2009/077736) y los expertos en la técnica saben que la administración tópica de brimonidina produce aturdimiento, mareo, sequedad de boca, taquicardia y malestar de estómago, entre otros efectos secundarios, lo cual limita su uso incluso entre pacientes que lo usan para un estado ocular grave tal como glaucoma.

Aunque se han divulgado más de 75 moléculas para el tratamiento médico de presbicia, no se ha encontrado ninguna preparación clínicamente eficaz adecuada para su uso por el público general sin efectos secundarios no razonables.

Sumario de la invención

Se divulgan composiciones y métodos para tratar estados oculares, incluyendo presbicia e hipermetropía leve, hasta aproximadamente 4,00 dioptrías, o más en pacientes muy jóvenes, astigmatismo irregular, estrabismo acomodativo por hipermetropía. Las composiciones de la presente invención incluyen un agente colinérgico, en particular un agonista de receptor muscarínico de acetilcolina M3, un agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina y opcionalmente un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene selectividad para COX-2. Los ejemplos de agonistas de receptor muscarínico de acetilcolina M3 incluyen pilocarpina, acetilcolina, pilocarpidina, betanecol, carbacol y oxotremorina. El agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina es oximetazolina. Los ejemplos de AINE con selectividad para COX-2 incluyen meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulida, etodolaco y nabumetona.

Se encontró de manera sorprendente e inesperada que las composiciones de la presente invención potencian la acción y disminuyen los efectos secundarios de un agente colinérgico, tal como pilocarpina, de tal manera que puede usarse eficazmente un agente colinérgico en combinación con oximetazolina y opcionalmente un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene selectividad para COX-2 para contraer los músculos ciliares y del esfínter de la pupila para tratar estados oculares, tales como presbicia, hipermetropía leve y astigmatismo irregular, estrabismo acomodativo por hipermetropía y glaucoma, sin que el paciente experimente los efectos secundarios no deseados normalmente asociados con la terapia con pilocarpina. La presente invención también puede usarse para potenciar o mejorar las intervenciones que retrasan, revierten o modifican el proceso de envejecimiento del cristalino y sus tejidos circundantes. A diferencia de composiciones anteriores divulgadas en la técnica anterior, se cree que las composiciones de la presente invención pueden usarse de manera segura por pacientes para el tratamiento de estados oculares, incluyendo presbicia, hipermetropía leve, astigmatismo irregular, estrabismo acomodativo por hipermetropía, y glaucoma, de manera crónica.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el efecto de una composición que comprende pilocarpina y oximetazolina sobre la visión de cerca (equivalente de Jaeger) a lo largo del tiempo.

La figura 2 muestra el efecto de una composición que comprende pilocarpina y oximetazolina sobre la visión de lejos (equivalente de LogMAR) a lo largo del tiempo.

La figura 3 muestra una comparación del efecto de una composición que comprende pilocarpina y oximetazolina y una composición que comprende pilocarpina sola sobre la visión de cerca (equivalente de Jaeger) a lo largo del tiempo.

La figura 4 muestra una comparación del efecto de una composición que comprende pilocarpina y oximetazolina y una composición que comprende pilocarpina sola sobre la visión de lejos (equivalente de LogMAR) a lo largo del tiempo.

La figura 5 muestra el efecto de una composición que comprende pilocarpina y meloxicam sobre la visión de cerca (equivalente de Jaeger) a lo largo del tiempo.

La figura 6 muestra el efecto de una composición que comprende pilocarpina y meloxicam sobre la visión de lejos (equivalente de LogMAR) a lo largo del tiempo.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

La frase “un” o “una” entidad tal como se usa en el presente documento se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto. Como tales, los términos “un” (o “una”), “uno o más”, y “al menos uno” pueden usarse de manera intercambiable en el presente documento.

5 Tal como se usa en el presente documento, una “composición” se refiere a un material adecuado para su administración a un ojo de un sujeto. Las composiciones pueden incluir un sistema de administración de fármaco polimérico si se desea. Las composiciones pueden comprender un vehículo líquido. El término también puede usarse para hacer referencia a materiales tales como disoluciones, suspensiones, emulsiones y similares.

10 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” tal como se usa en el presente documento, se refiere al nivel o la cantidad de agente necesario para tratar un estado ocular, sin provocar efectos secundarios adversos o negativos significativos en el ojo o una región del ojo.

15 Tal como se usa en el presente documento, un “estado ocular” es una enfermedad, afección o estado que afecta o implica al ojo o una de las partes o regiones del ojo, incluyendo el globo ocular y los tejidos y líquidos que constituyen el globo ocular, los músculos periorbitales (tales como los músculos oblicuo y recto) y la porción del nervio óptico que está dentro del, o adyacente al, globo ocular. Los ejemplos de un estado ocular incluyen presbicia e hipermetropía leve, astigmatismo irregular, estrabismo acomodativo por hipermetropía, y glaucoma.

20 Los siguientes términos son términos oftálmicos habitualmente usados por los expertos en la técnica. “OD” representa *oculus dexter* y significa ojo derecho. “OS” representa *oculus sinister* y significa ojo izquierdo. “UDVA” representa agudeza visual de lejos sin corrección. “UNVA” representa agudeza visual de cerca sin corrección. “Esf.” es la esfera, o la cantidad de aumento/reducción que necesita el ojo para ver de manera apropiada. Una esfera negativa indica miopía, y una esfera positiva indica hipermetropía. “Cil.” es el cilindro, que es una medida de
25 astigmatismo. “Pre” indica el estado del ojo antes del tratamiento, 1 h indica el estado del ojo 1 hora tras el tratamiento, 4 h indica el estado del ojo 4 horas tras el tratamiento, y 6 h indica el estado del ojo 6 horas tras el tratamiento. “Eq. esf.” es el equivalente esférico.

En el presente documento se usan y se describen mediciones en la escala de Jaeger, una escala de visión de cerca.
30 Algunos ejemplos de valores de escala de Jaeger usados en el presente documento incluyen los siguientes: J1+ es una visión de cerca fina “normal” (equivalente a 20/20 en términos de Snellen), que es la capacidad para leer la línea inferior (en letras en una fuente de 3 puntos) en una tabla optométrica de visión de cerca; J1 es buena visión de cerca (equivalente a 20/25 en términos de Snellen), que es la capacidad para leer la segunda línea desde abajo (en letras en una fuente de 4 puntos) en una tabla optométrica de visión de cerca; J2 y J3 son visión de cerca aceptable y
35 funcional, respectivamente (equivalente a 20/30 y 20/40, respectivamente, en términos de Snellen), que es la capacidad para leer las líneas 3 y 4, respectivamente, desde abajo en una tabla optométrica de visión de cerca, en los que J3 es “visión de lectura” para letras en una fuente de 6 puntos.

40 “LogMAR” es una escala de agudeza visual usada habitualmente, expresada como el logaritmo (decimal) del ángulo mínimo de resolución. La escala LogMAR convierte la secuencia geométrica de una tabla tradicional en una escala lineal.

Modos para llevar a cabo la invención

45 Los agentes estimulantes alfa que tienen un grupo imidazolina, tales como oximetazolina, nafazolina y tetrahidrozolina, se han usado en una amplia escala como medicamentos sin receta, disponibles como especialidades farmacéuticas publicitarias en los Estados Unidos desde la década de 1970 para enrojecimiento/irritación ocular notificándose efectos secundarios de manera muy poco frecuente. Xilometazolina, otro derivado de imidazolina, se ha usado como descongestionante nasal. A pesar del uso extendido de estos
50 agentes por el público general, estos agentes no se han usado anteriormente para tratar estados oculares, tales como presbicia, debido a su falta de efecto clínico significativo cuando se usan de manera aislada.

Pilocarpina, un agente colinérgico, se ha usado como medicamento aislado para el tratamiento de presbicia e hipermetropía leve, pero no ha sido muy eficaz debido a que concentraciones tóxicas por debajo del 0,5 % producen
55 un efecto mínimo en la acomodación del ojo y concentraciones por encima del 0,5 % no se toleran debido a efectos secundarios tales como enrojecimiento ocular, dolor ocular, dolor superciliar y cefalea. Además, a concentraciones de pilocarpina lo suficientemente eficaces como para mejorar la capacidad de lectura del paciente presbita, el ojo se vuelve tan miope que hay una disminución significativa de la visión de lejos del ojo (Gilmartin *et al.*, 1995, *Ophthalmic and Physiological Optics*, Pergamon Press, Oxford, GB, 15(5):475-479).

60 Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la enzima ciclooxigenasa que produce prostaglandinas. Esta enzima tiene dos formas: ciclooxigenasa-1 (COX-1) que se supone que tiene funciones “residente” y de “mantenimiento” y ciclooxigenasa-2 (COX-2) que se regula por incremento en casos de inflamación y cáncer. Se cree que los agentes que inhiben de manera selectiva COX-2, en contraposición a tanto COX-1 como COX-2,
65 bloquean la inflamación sin afectar a los mecanismos homeostáticos normales del cuerpo. (Fitzgerald GA y Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *NEJM* 2001; 345:433-442). Aunque esto es cierto para la

protección de la mucosa gastrointestinal, se han notificado efectos secundarios tales como acontecimientos trombóticos o daño renal, tal como en el caso de rofecoxib oral. La inhibición de productos de COX-2 a nivel de la córnea disminuye las colagenasas que aumentan un efecto secundario ocular conocido de AINE tal como fusión corneal (Ottino P y Bazan HE. Corneal stimulation of MMP-1, -9 and uPA by platelet-activating factor is mediated by cyclooxygenase-2 metabolites. Curr Eye Res. Agosto de 2001; 23(2):77-85).

Se ha encontrado de manera sorprendente e inesperada que las composiciones de la presente invención potencian la acción y disminuyen los efectos secundarios de un agente colinérgico, tal como pilocarpina, de tal manera que puede usarse eficazmente un agente colinérgico en combinación con un agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina o un AINE que tiene selectividad para COX-2 para contraer los músculos ciliares y de la pupila para tratar un estado ocular, tal como presbicia, hipermetropía leve, astigmatismo irregular, estrabismo acomodativo por hipermetropía, sin que el paciente experimente los efectos secundarios no deseados normalmente asociados con terapia con pilocarpina. Además, los agentes estimulantes alfa que tienen un grupo imidazolina, que se encontró anteriormente que carecen de efecto clínico significativo para tratar estados oculares, tienen un efecto sinérgico en combinación con un agente colinérgico, tal como pilocarpina. Sin desear limitarse a ninguna teoría particular, se cree que el efecto sinérgico se debe a interferencia tras el receptor entre receptores muscarínicos y adrenérgicos, posiblemente mediante proteínas G, dando como resultado la nueva interacción observada de compuestos de imidazol y agonistas muscarínicos. A diferencia de composiciones anteriores divulgadas en la técnica anterior, las composiciones de la presente invención pueden usarse con seguridad por pacientes para el tratamiento de estados oculares, tales como presbicia, hipermetropía leve, y astigmatismo irregular, estrabismo acomodativo por hipermetropía, o glaucoma de una manera crónica. La presente invención también puede usarse para potenciar o mejorar las intervenciones que retrasan, revierten o modifican el proceso de envejecimiento del cristalino y sus tejidos circundantes.

Las composiciones de la presente invención incluyen un agente colinérgico en combinación con oximetazolina y opcionalmente un AINE que tiene selectividad para COX-2. El agente colinérgico puede ser un agonista de receptor muscarínico de acetilcolina M3 que actúa sobre el músculo ciliar del ojo y hace que se contraiga. La pilocarpina y carbachol son ejemplos de un agonista de receptor muscarínico de acetilcolina M3 adecuado. Los ejemplos adicionales incluyen acetilcolina, betanecol, oxotremorina, pilocarpidina y similares. En una realización, el agente colinérgico es pilocarpina. El agonista estimulante alfa comprende oximetazolina.

Los ejemplos de un AINE que tiene selectividad para COX-2 incluyen meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulida, etodolaco y nabumetona y similares. En una realización, el AINE comprende uno o más de meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulida, etodolaco y nabumetona. En otra realización, el AINE comprende meloxicam.

El agente colinérgico en combinación con el agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina y opcionalmente el AINE que tiene selectividad para COX-2 potencian los efectos del agente colinérgico y el agonista estimulante alfa o el AINE, contrayendo el músculo ciliar y reduciendo el diámetro pupilar tratando eficazmente estados oculares, tales como presbicia, hipermetropía leve, y astigmatismo irregular, estrabismo acomodativo por hipermetropía. Las combinaciones descritas en el presente documento también disminuyen los efectos secundarios del agente colinérgico sin añadir efectos secundarios significativos debidos al agonista estimulante alfa o el AINE, haciendo que sea más fácil para los pacientes tolerar el uso crónico de las composiciones de la invención.

Administrando el agente colinérgico en combinación con el agonista estimulante alfa y opcionalmente el AINE, los agentes actúan de manera simultánea y precisa sobre los receptores oculares modulando los efectos unos de otros. Cuando se aplican los agentes por separado de manera secuencial hay una saturación de los receptores por uno de los agentes antes de aplicarse el otro agente conduciendo a respuestas clínicas erráticas. Esto puede empeorarse adicionalmente mediante el efecto de lavado de aplicar una gota del segundo agente en el fondo de saco conjuntival tras el primer agente, conduciendo a concentraciones desconocidas de los compuestos activos que se administran al ojo.

Las composiciones de la invención son adecuadas para su uso oftálmico. Las composiciones incluyen generalmente desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 4 % p/p de agente colinérgico y cualquiera de desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,5 % p/p de oximetazolina, y opcionalmente desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 2 % p/p de AINE que tiene selectividad para COX-2, o ambos. Las composiciones pueden incluir cualquiera de las concentraciones de agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina y/o AINE que tiene selectividad para COX-2 tal como se describe en el presente documento en combinación con cualquiera de las concentraciones de agente colinérgico tal como se describe en el presente documento.

Según una realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 4 % p/p de agente colinérgico, tal como pilocarpina o carbachol. En otra realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 3,5 % p/p de agente colinérgico. En aún otra realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 3 % p/p de agente

colinérgico. En aún otra realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 2,5 % p/p de agente colinérgico. En aún otra realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 2 % p/p de agente colinérgico. En aún otra realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 2,0 % p/p de agente colinérgico.

Según una realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,5 % p/p de oximetazolina. En otra realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,25 % p/p de oximetazolina. Según una realización preferida, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,1 % p/p de oximetazolina. Según otra realización preferida, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,05 % p/p de oximetazolina. Según otra realización preferida, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden aproximadamente el 0,025 % p/p de oximetazolina.

Según una realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 2 % p/p de AINE que tiene selectividad para COX-2, tal como meloxicam. En otra realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 1 % p/p de AINE que tiene selectividad para COX-2. En otra realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,5 % p/p de AINE que tiene selectividad para COX-2. Según una realización preferida, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,2 % p/p de AINE que tiene selectividad para COX-2. Según otra realización preferida, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,1 % p/p de AINE que tiene selectividad para COX-2.

En un aspecto, las preparaciones oftálmicas de las composiciones de la invención pueden incluir desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 4 %, desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 3,5 %, desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 3,0 %, o desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 2,5 % p/p de agente colinérgico y desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,2 % p/p de oximetazolina. En una realización, la composición comprende desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 2 % p/p de agente colinérgico y desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,2 % p/p de oximetazolina. En una realización, la composición comprende desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 1,5 % p/p de agente colinérgico y desde aproximadamente el 0,02 % hasta aproximadamente el 0,1 % de oximetazolina. En otra realización, la composición comprende desde aproximadamente el 0,9 % hasta aproximadamente el 1,1 % p/p de agente colinérgico y desde aproximadamente el 0,0125 % hasta aproximadamente el 0,5 % p/p de oximetazolina. El agente colinérgico puede ser un agonista de receptor muscarínico de acetilcolina M3 que actúa sobre el músculo ciliar del ojo y hace que se contraiga. La pilocarpina y carbachol son ejemplos de un agonista de receptor muscarínico de acetilcolina M3 adecuado. Los ejemplos adicionales incluyen acetilcolina, betanecol, oxotremorina, pilocarpidina y similares.

En realizaciones, la composición comprende pilocarpina y oximetazolina. La dosificación de pilocarpina en estas composiciones puede oscilar entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 2 % p/p y la dosificación de oximetazolina puede oscilar entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 0,1 % p/p. En una realización, la composición comprende una concentración de pilocarpina de desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 0,9 % p/p y una concentración de oximetazolina de desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,024 % p/p. En otra realización, la composición comprende una concentración de pilocarpina de desde aproximadamente el 1,1 % hasta aproximadamente el 2 % p/p y una concentración de oximetazolina de desde aproximadamente el 0,026 % hasta aproximadamente el 0,1 % p/p. En aún otra realización, la composición comprende una concentración de pilocarpina de aproximadamente el 1 % p/p y una concentración de oximetazolina de aproximadamente el 0,0125 % p/p.

En otro aspecto, las preparaciones oftálmicas de las composiciones de la invención pueden incluir además de oximetazolina, desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 4 %, desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 3,5 %, desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 3,0 %, o desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 2,5 % p/p de agente colinérgico y desde aproximadamente el 0,001 % hasta aproximadamente el 2 % p/p de AINE que tiene selectividad para COX-2. En una realización, la composición comprende desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 2 % p/p de agente colinérgico y desde aproximadamente el 0,001 % hasta aproximadamente el 2 % p/p de AINE que tiene selectividad para COX-2. En una realización, la composición comprende desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 1,5 % p/p de agente colinérgico y desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 1 % del AINE. En otra realización, la composición comprende desde aproximadamente el 0,9 % hasta aproximadamente el 1,1 % p/p de agente colinérgico y desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,1 % p/p del AINE. El agente colinérgico puede ser un agonista de receptor muscarínico de acetilcolina M3 que actúa sobre el músculo ciliar del ojo y hace que se contraiga. La pilocarpina y carbachol son ejemplos de un agonista

de receptor muscarínico de acetilcolina M3 adecuado. Los ejemplos adicionales incluyen acetilcolina, betanecol, oxotremorina, pilocarpina y similares. Los ejemplos de un AINE que tiene selectividad para COX-2 incluyen meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulida, etodolaco, nabumetona y similares.

En realizaciones, la composición comprende además de oximetazolina, pilocarpina y meloxicam. La dosificación de pilocarpina en estas composiciones oscila entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 2 % p/p y las dosificaciones de meloxicam oscilan entre aproximadamente el 0,001 % y aproximadamente el 2 % p/p. En una realización, la composición comprende una concentración de pilocarpina de desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,9 % p/p y una concentración de meloxicam de desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 1 % p/p. En otra realización, la composición comprende una concentración de pilocarpina de desde aproximadamente el 1,1 % hasta aproximadamente el 2 % p/p y una concentración de meloxicam de desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 0,5 % p/p. En aún otra realización, la composición comprende una concentración de pilocarpina de aproximadamente el 1 % p/p y una concentración de meloxicam de aproximadamente el 0,03 % p/p.

Otros AINE adecuados que tienen selectividad para COX-2, tales como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulida, etodolaco o nabumetona, pueden formularse en combinación con pilocarpina a las dosificaciones y los intervalos de concentración divulgados en el presente documento para meloxicam. Otros agentes colinérgicos adecuados, tales como acetilcolina, betanecol, carbachol, oxotremorina y pilocarpina, pueden formularse en combinación con meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulida, etodolaco o nabumetona, a las dosificaciones e intervalos de concentración divulgados en el presente documento para pilocarpina. En una realización, el agonista de M3 carbachol está presente a una concentración de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 4 % p/p o de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p en combinación con el agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina o un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene selectividad para COX-2, en la que el estimulante alfa o AINE se usa a una concentración tal como se describió en una de las realizaciones anteriores. En otra realización, el agonista de M3 carbachol está presente a una concentración de aproximadamente el 2,5 % p/p en combinación con el agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina oximetazolina y opcionalmente un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene selectividad para COX-2, en la que el estimulante alfa o AINE se usa a una concentración tal como se describió en una de las realizaciones anteriores.

Las composiciones de la invención pueden personalizarse para un paciente basándose en la necesidad del paciente de corrección de visión y la capacidad de respuesta del paciente a la composición. Por ejemplo, a los pacientes con formas leves de hipermetropía o presbicia que necesitan una corrección menor se les puede proporcionar una composición con una concentración inferior de agente colinérgico. Por otro lado, a pacientes con hipermetropía o presbicia más intensas se les puede proporcionar una composición con una concentración superior de agente colinérgico. En general, pacientes más jóvenes (por ejemplo pacientes de menos de cuarenta años de edad) pueden experimentar hipermetropía o síntomas tempranos de presbicia y pueden necesitar solo corrección menor, mientras que pacientes más ancianos (por ejemplo pacientes de cincuenta años de edad y más) pueden experimentar síntomas más pronunciados de presbicia o una combinación de hipermetropía y presbicia y pueden necesitar más corrección. Algunos pacientes pueden necesitar una concentración inferior de agente colinérgico porque responden más fuertemente al medicamento. Por ejemplo, pacientes muy jóvenes (por ejemplo niños) pueden responder más fuertemente que pacientes más ancianos, y por tanto pueden beneficiarse de una concentración inferior de agente colinérgico.

Según realizaciones a modo de ejemplo, una composición para tratar a pacientes con estados muy leves o que responden fuertemente comprende desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 0,5 % p/p de agente colinérgico, tal como pilocarpina, o desde aproximadamente el 0,2 % hasta aproximadamente el 0,4 % p/p de agente colinérgico, o aproximadamente el 0,3 % p/p de agente colinérgico. Una composición para tratar a pacientes con estados leves o cuya visión puede corregirse alternativamente con gafas que tienen lentes de aproximadamente +0,5 D a aproximadamente +1,0 D, o aproximadamente +0,75 D, puede comprender desde aproximadamente el 0,3 % hasta aproximadamente el 1,0 % p/p de agente colinérgico, tal como pilocarpina, o desde aproximadamente el 0,4 % hasta aproximadamente el 0,8 % p/p de agente colinérgico, o desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 0,7 % p/p de agente colinérgico, o aproximadamente el 0,6 % p/p de agente colinérgico. Una composición para tratar a pacientes cuya visión puede corregirse alternativamente con gafas que tienen lentes de aproximadamente +1,0 D a aproximadamente +1,5 D o lentes de aproximadamente +1,2 D a +1,3 D puede comprender desde aproximadamente el 0,8 % hasta aproximadamente el 1,6 % p/p de agente colinérgico, tal como pilocarpina, o desde aproximadamente el 1,0 % hasta aproximadamente el 1,4 % p/p de agente colinérgico, o desde aproximadamente el 1,1 % hasta aproximadamente el 1,3 % p/p de agente colinérgico, o aproximadamente el 1,2 % p/p de agente colinérgico. Una composición para tratar a pacientes cuya visión puede corregirse alternativamente con gafas que tienen lentes de aproximadamente +1,5 D a aproximadamente +2,0 D o aproximadamente +1,75 D puede comprender desde aproximadamente el 1,4 % hasta aproximadamente el 2,2 % p/p de agente colinérgico, tal como pilocarpina, o desde aproximadamente el 1,6 % hasta aproximadamente el 2,0 % p/p de agente colinérgico, o desde aproximadamente el 1,7 % hasta aproximadamente el 1,9 % p/p de agente colinérgico, o aproximadamente el 1,8 % p/p de agente colinérgico.

Los pacientes muy jóvenes (por ejemplo niños) pueden beneficiarse particularmente del uso de las composiciones divulgadas en el presente documento. Los pacientes muy jóvenes pueden responder más fuertemente a la composición, y por tanto pueden necesitar una concentración inferior del agente colinérgico. Las composiciones de la invención también pueden usarse para tratar estados más intensos en pacientes muy jóvenes que en pacientes más ancianos; por ejemplo, la composición puede usarse para tratar hipermetropía moderada (hasta + 4,0 D) en niños.

Las composiciones de la invención también pueden personalizarse para un paciente basándose en la sensibilidad del paciente a la irritación o efectos secundarios. Por ejemplo, a un paciente con más sensibilidad se le puede proporcionar una composición que tiene una concentración superior de agentes que reducen el enrojecimiento y la irritación, tal como agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina o AINE que tiene selectividad para COX-2. Según una realización, una composición para tratar a pacientes con más sensibilidad puede comprender desde aproximadamente el 0,05 % hasta aproximadamente el 0,2 % p/p de oximetazolina y opcionalmente AINE que tiene selectividad para COX-2.

Las composiciones de la invención pueden incluir además una ciclodextrina o derivado de la misma. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que tienen cavidades internas menos hidrófilas y superficies externas hidrófilas y son capaces de formar complejos no covalentes con una variedad de moléculas. Están disponibles ciclodextrinas tanto que se producen de manera natural (α , β y γ) como sintéticas (por ejemplo hidroxietil- β - o sulfobutileter- β - químicamente modificadas). Las ciclodextrinas y sus derivados pueden usarse para mejorar la penetración ocular del agente colinérgico, agonista estimulante alfa y/o AINE que tiene selectividad para COX-2 y disminuir la molestia del paciente y mejorar la irritación tras la instilación de las composiciones de la invención en el ojo. Los ejemplos de ciclodextrinas adecuadas incluyen ciclodextrinas hidrófilas, tales como hidroxietil- β -ciclodextrina y sulfobutileter- β -ciclodextrina. También pueden incluirse ciclodextrinas en las composiciones de la invención para mejorar la solubilidad, biodisponibilidad y vida útil de almacenamiento de los principios activos de las composiciones. Según una realización a modo de ejemplo, la composición comprende desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 4,0 % de pilocarpina, desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,1 % de oximetazolina o desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,2 % de meloxicam, y desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 2,0 % de β -ciclodextrina. Según otra realización a modo de ejemplo, la composición comprende desde aproximadamente el 0,75 % hasta aproximadamente el 4 % de carbachol, desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,1 % de oximetazolina o desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,2 % de meloxicam, y desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 2,0 % de β -ciclodextrina.

Las composiciones descritas en el presente documento incluyen, sin limitación, composiciones que contienen líquido, tales como formulaciones, y sistemas de administración de fármacos poliméricos. Puede entenderse que las composiciones incluyen disoluciones, suspensiones, emulsiones y similares, tales como otras composiciones que contienen líquido usadas en terapias oftálmicas. Las composiciones de la invención pueden incorporarse en sistemas de administración de fármacos poliméricos que incluyen un componente polimérico, y puede entenderse que incluyen polímeros biodegradables, implantes biodegradables, implantes no biodegradables, micropartículas biodegradables, tales como microesferas, nanopartículas y similares biodegradables. Los polímeros biodegradables se degradan *in vivo* en los que la degradación o erosión del polímero o los polímeros a lo largo del tiempo se produce de manera simultánea con, o posterior a, la liberación de las composiciones de la invención incorporadas y cargadas en los polímeros. Pueden incorporarse sustancias de la composición con diferentes semividas de diferentes tipos (tamaño, forma, composición o número) de nanopartículas, dando como resultado tasas apropiadas de liberación para, y concentraciones de, cada componente en el tejido tratado. Un polímero biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero o un polímero que comprende más de dos unidades poliméricas diferentes. Los sistemas de administración de fármacos divulgados en el presente documento pueden abarcar elementos en forma de comprimidos, obleas, barras, láminas, hilos, filamentos y similares. Los sistemas de administración de fármacos poliméricos pueden ser sólidos, semisólidos o viscoelásticos.

En determinadas realizaciones, el vehículo usado en la presente invención puede ser un soporte sólido, incluyendo una perla de polímero o una resina, tal como una resina de Wang. Los soportes pueden ser sólidos que tienen un grado de rigidez tales como silicio, plástico y similares. El soporte también puede ser materiales flexibles tales como plástico o materiales sintéticos de otro modo (tales como nailon), materiales compuestos por polímeros naturales (tales como celulosa o seda) o derivados de los mismos (tal como nitrocelulosa) y similares. En determinadas realizaciones el soporte es un material poroso que puede ser rígido o flexible, fibras reticuladas incluyendo materiales textiles tejidos y similares. En algunas realizaciones, el soporte sólido es una perla o gránulo, que puede ser poroso. En determinadas realizaciones, el vehículo o los vehículos pueden optimizarse para liberación lenta o controlada de los agentes activos. Las formulaciones que incluyen un vehículo de perla de polímero, u otro vehículo o vehículos de este tipo tal como se describió anteriormente, pueden inyectarse por vía subconjuntiva, inyectarse directamente en el ojo o los tejidos que rodean al ojo, pueden aplicarse por vía tópica en el ojo o tejidos circundantes, o pueden aplicarse en forma de un tapón que está ubicado en el punto nasolagrimal.

En realizaciones, las composiciones de la invención se formulan para administrarse al ojo o a los tejidos o líquidos

que rodean al ojo. Las composiciones pueden estar en forma de una suspensión, colirio, pomada, gel, pulverización, polvo, preparación de liberación lenta para su administración o bien por vía subconjuntival o bien en cualquier otra ubicación del ojo, u otra forma adecuada para administrar las composiciones de la invención al ojo o líquidos y/o tejidos que rodean al ojo. El uso de tampones, estabilizantes, agentes reductores, antioxidantes y agentes quelantes en la preparación de composiciones farmacéuticas se conoce bien en la técnica. Véase, Wang *et al.*, "Review of Excipients and pHs for Parenteral Products Used in the United States" J. Parent. Drug Assn., 34(6):452-462 (1980); Wang *et al.*, "Parenteral Formulations of Proteins and Peptides: Stability and Stabilizers", J. Parent. Sci. and Tech., 42:S4-S26 (suplemento 1988); Lachman, *et al.*, "Antioxidants and Chelating Agents as Stabilizers in Liquid Dosage Forms-Part 1", Drug and Cosmetic Industry, 102(1): 36-38, 40 y 146-148 (1968); Akers, M.J., "Antioxidants in Pharmaceutical Products", J. Parent. Sci. and Tech., 36(5):222-228 (1988); y Methods in Enzymology, Vol. XXV, Colowick and Kaplan eds., "Reduction of Disulfide Bonds in Proteins with Dithiothreitol", de Konigsberg, páginas 185-188.

Los vehículos adecuados incluyen vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables que no son tóxicos para la célula o el mamífero que está exponiéndose a los mismos a las dosificaciones y concentraciones empleadas. Con frecuencia el vehículo fisiológicamente aceptable es agua estéril o una disolución acuosa de pH tamponado. Los agentes reguladores del pH incluyen ácidos bórico, fosfórico, acético, carbónico, cítrico, sórbico y similares. Los agentes de ajuste del pH incluyen ácidos tales como ácido clorhídrico o bases tales como hidróxido de sodio o potasio, bicarbonato de sodio y similares. Los vehículos fisiológica u oftálmicamente aceptables adecuados incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico; polipéptido de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; alcoholes de azúcar tales como manitol o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, polietilenglicol (PEG) y PLURONICS™.

Las composiciones de la invención pueden incluir uno o más conservantes tales como fenol, cresol, ácido paraaminobenzoico, BDSA, sorbitrato, clorhexidina, cloruro de benzalconio, ácidos sórbico y bórico, Purite® (compuestos de oxiclورو), Polyquad® (amonio cuaternario), polihexametilenbiguanida, perborato de sodio y similares. Pueden formularse composiciones destinadas para uso a largo plazo en estados crónicos y acondicionarse para minimizar el uso de conservantes que pueden irritar el ojo. Por ejemplo, la composición puede acondicionarse en recipientes de una única dosis, o en recipientes que usan medios alternativos para minimizar la contaminación microbiana, tales como membranas, mecanismos de válvula o plata.

Las composiciones pueden incluir agentes estabilizantes y viscosificantes tales como uno o más de celulosa microcristalina, estearato de magnesio, manitol, sacarosa, EDTA, hidrogenosulfito de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido hialurónico, alginato, sulfato de condroitina, dextrano, maltodextrina, sulfato de dextrano, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico) y similares. La composición puede incluir un emulsionante tal como polisorbato 20, polisorbato 80, Pluronic, trioleína, aceite de soja, lecitinas, escualeno y escualanos, trioleato de sorbitano y similares. La composición puede incluir un agente antimicrobiano tal como alcohol fenilético, fenol, cresol, cloruro de benzalconio, fenoxietanol, clorhexidina, timerosol y similares. Los espesantes adecuados incluyen polisacáridos naturales tales como mananos, arabinanos, alginato, ácido hialurónico, dextrosa y similares; y los sintéticos tales como hidrogeles de PEG de bajo peso molecular y agentes de suspensión anteriormente mencionados. La composición también puede incluir agentes osmóticos, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, cloruro de calcio, hidrogenofosfato de sodio y similares, y humectantes, tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y similares.

Las composiciones de la invención se usan para tratar presbicia, hipermetropía leve, astigmatismo irregular (aumento de aberraciones ópticas de alto orden en la parte frontal del ojo) o estrabismo acomodativo por hipermetropía. La presente invención también puede usarse para potenciar o mejorar las intervenciones que retrasan, revierten o modifican el proceso de envejecimiento del cristalino y sus tejidos circundantes. Las composiciones de la invención se administran generalmente a una "región ocular" o "sitio ocular" del sujeto que se somete a tratamiento. El sujeto es generalmente humano, pero puede incluir otros mamíferos tales como perros, gatos, caballos, etc. Los términos "región ocular" y "sitio ocular" se refieren generalmente a cualquier zona del globo ocular, incluyendo el segmento anterior y posterior del ojo, y que incluye generalmente, pero no se limita a, cualquier tejido funcional (por ejemplo, para la visión) o estructural encontrado en el globo ocular, o tejidos o capas celulares que revisten parcial o completamente el interior o exterior del globo ocular. Los ejemplos específicos de sitios oculares incluyen el cristalino, las zónulas, el músculo ciliar, el iris y la pupila. Los ejemplos específicos de zonas del globo ocular en una región ocular incluyen la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea, el coroides, el espacio supracoroidal, el espacio subretinal, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio episcleral, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la parte plana, regiones avasculares inducidas por cirugía, la mácula, y la retina. El uso de las composiciones de la invención en ambos ojos de un paciente presbita puede dar como resultado la mejora óptima de la visión de cerca, pero puede reducir ligeramente la visión de lejos. Las composiciones de la invención también pueden usarse únicamente en un ojo, normalmente el ojo no dominante, mejorando así la visión de cerca en ese ojo y conservando la visión de lejos en el ojo no tratado. En una realización,

se administra una composición de la invención únicamente al ojo dominante del paciente para mejorar la capacidad de lectura.

Las composiciones de la invención pueden aumentar el poder de refracción del ojo en hasta aproximadamente 4 dioptrías, o incluso más en pacientes muy jóvenes (por ejemplo niños). En una realización, las composiciones de la invención aumentan el poder de refracción del ojo en hasta aproximadamente 0,5 dioptrías, aproximadamente 0,75 dioptrías, aproximadamente 1,0 dioptrías, aproximadamente 1,25 dioptrías, aproximadamente 1,50 dioptrías, aproximadamente 1,75 dioptrías, aproximadamente 2,0 dioptrías, aproximadamente 2,5 dioptrías, aproximadamente 3,0 dioptrías, aproximadamente 3,5 dioptrías, o aproximadamente 4,0 dioptrías. En una realización, las composiciones de la invención aumentan el poder de refracción del ojo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 0,75 dioptrías, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 dioptrías, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,25 dioptrías, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 dioptrías, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,75 dioptrías, de aproximadamente 0,5 dioptrías a aproximadamente 2,0 dioptrías, de aproximadamente 0,5 dioptrías a aproximadamente 2,5 dioptrías, de aproximadamente 0,5 dioptrías a aproximadamente 3,0 dioptrías, de aproximadamente 0,5 dioptrías a aproximadamente 3,5 dioptrías, o de aproximadamente 0,5 dioptrías a aproximadamente 4,0 dioptrías. En una realización, el aumento del poder de refracción del ojo se produce sin afectar sustancialmente al componente cilíndrico (astigmático) del ojo. En una realización, el efecto sobre el componente cilíndrico del ojo es de menos de 0,5 dioptrías. En una realización, el efecto sobre el astigmatismo es de menos de aproximadamente 2,0 dioptrías.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan kits para tratar un estado ocular. Los kits incluyen generalmente: a) un recipiente, tal como una jeringa, tubo, vial, cuentagotas (tal como el que se usará para colirio) u otro aplicador, que comprende una composición tal como se describe en el presente documento; y b) instrucciones de uso, que pueden incluir diagramas, dibujos o fotografías, además de texto. Las instrucciones pueden incluir etapas sobre cómo manipular el material (que pueden incluir condiciones de almacenamiento, tales como intervalos de temperatura para el almacenamiento), cómo insertar el material en una región ocular (incluyendo opcionalmente diagramas, dibujos o fotografías), con qué frecuencia aplicar la composición, y qué esperar del uso de la composición. El recipiente puede contener una única dosis de la composición o múltiples dosis de la composición. El recipiente puede administrar la composición gota a gota. El recipiente puede incluir características a prueba de manipulaciones indebidas, tales como un sello de plástico o lámina metálica.

Ejemplos

Para los siguientes ejemplos, los términos “un/una/el/la” incluyen alternativas en plural (al menos uno). La información divulgada es ilustrativa, y existen otras realizaciones y están dentro del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

Se trató un grupo de 10 pacientes (20 ojos) que se consideraban emétopes o ligeramente hipermétropes (equivalente esférico de desde +0,88 D hasta -0,50 D con menos de 1,00 D de astigmatismo) con una composición de la invención. A cada paciente se le realizó un extenso examen ocular antes del tratamiento que incluyó: 1) poder de refracción de cada ojo; 2) la agudeza visual de lejos sin corrección (UDVA) medida usando una tabla de Snellen; 3) la visión de cerca sin corrección (UNVA) medida a 40 centímetros usando una tabla de Rosebaum portátil y notación de Jaeger; y 4) el diámetro pupilar medido en condiciones de iluminación media (mesópicas) con un dispositivo de cámara infrarroja especial.

Se aplicaron por instilación tres gotas que contenían el 1 % de pilocarpina y el 0,125 % de oximetazolina p/p disueltas en una disolución de cloruro de sodio al 0,5 %, con carboximetilcelulosa como viscosificante y cloruro de benzalconio como conservante en cada ojo tres veces separadas 5 minutos cada una, y se realizaron las mismas mediciones una hora, cuatro horas y seis horas después (tabla 1). Tal como se muestra en la tabla 1 y las figuras 1-2, hubo una ganancia promedio de 3,7 unidades de agudeza visual de cerca sin corrección mientras que se perdieron 0,7 líneas de agudeza visual de lejos sin corrección a una hora tras la instilación. Tal como se muestra en la figura 1, hubo algo de decaimiento del efecto a las 4 horas y disminuyó hasta casi la mitad a las seis horas. La mejora de la visión de cerca fue más pronunciada en pacientes más jóvenes y la falta de detrimento de la visión de lejos (figura 2) fue más notable en pacientes hipermétropes. El cambio en la refracción se relacionó principalmente con la esfera, permaneciendo el cilindro casi sin cambiar.

Tabla 1. (Pilocarpina + oximetazolina)

ID	Sexo	Edad		Pre UNVA	1 h UNVA	4 h UNVA	6 h UNVA	Pre UDVA	1 h UDVA	4 h UDVA	6 h UDVA
1	H	42	OD	J2	J1+	J1+	J1	20/20	20/25	20/25	20/20
1			OS	J2	J1+	J1+	J2	20/20	20/25	20/25	20/20
2	M	44	OD	J2	J1+	J1+	J2	20/20	20/30	20/25	20/20
2			OS	J2	J1+	J1+	J1	20/20	20/30	20/25	20/20
3	M	45	OD	J3	J1+	J1+	J1	20/20	20/25	20/30	20/25
3			OS	J3	J1+	J1+	J2	20/20	20/30	20/30	20/20
4	H	46	OD	J5	J1	J2	J3	20/25	20/20	20/20	20/25
4			OS	J5	J2	J2	J3	20/25	20/20	20/20	20/20
5	H	48	OD	J3	J1+	J1+	J3	20/20	20/30	20/30	20/20
5			OS	J3	J2	J1	J2	20/20	20/20	20/25	20/20
6	M	49	OD	J5	J1	J1	J3	20/25	20/30	20/30	20/25
6			OS	J5	J2	J3	J5	20/25	20/30	20/25	20/25
7	H	50	OD	J3	J1+	J1+	J1	20/30	20/40	20/40	20/40
7			OS	J3	J1+	J1+	J1	20/30	20/40	20/40	20/30
8	M	52	OD	J5	J2	J2	J3	20/20	20/25	20/25	20/20
8			OS	J5	J2	J2	J3	20/20	20/25	20/25	20/20
9	H	54	OD	J10	J3	J3	J5	20/25	20/20	20/20	20/20
9			OS	J10	J3	J3	J5	20/25	20/20	20/25	20/25
10	M	56	OD	J16	J5	J5	J7	20/30	20/30	20/30	20/25
10			OS	J10	J5	J5	J7	20/30	20/30	20/30	20/30

Tabla 1. Continuación (pilocarpina + oximetazolina)

5

ID		Pre Esf.	1 h Esf.	4 h Esf.	6 h Esf.	Pre Cil.	1 h Cil.	4 h Cil.	6 h Cil.
1	OD	1,00	-0,25	0,00	0,50	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25
1	OS	1,00	-0,50	-0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
2	OD	0,00	-0,75	-0,50	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
2	OS	0,00	-0,50	-0,25	0,00	-0,75	-1,00	-0,75	-0,75
3	OD	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,50	-0,25
3	OS	0,25	-0,25	0,00	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,25
4	OD	0,75	0,00	0,25	0,50	-0,50	-0,50	-0,25	-0,50
4	OS	0,75	0,00	0,00	0,25	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
5	OD	0,25	-0,50	-0,50	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
5	OS	0,50	0,00	-0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25	0,00
6	OD	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,75	-0,50	-0,50	-0,50
6	OS	0,50	-0,25	0,00	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,50
7	OD	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25	-0,50	-0,50	-0,75	-0,75
7	OS	0,00	-0,50	-0,25	-0,25	-0,75	-0,75	-0,75	-0,75
8	OD	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
8	OS	0,25	-0,25	-0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25	0,00
9	OD	0,75	0,00	0,25	0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
9	OS	0,75	0,00	0,25	0,50	-0,50	-0,25	-0,50	-0,50
10	OD	0,75	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,25	0,00	-0,25
10	OS	0,50	0,00	0,00	0,00	-0,50	-0,75	-0,75	-0,50

PROMEDIO

0,41	-0,26	-0,18	0,09	-0,38	-0,44	-0,41	-0,36
------	-------	-------	------	-------	-------	-------	-------

Tabla 1. Continuación (pilocarpina + oximetazolina)

ID		Pre Eq. esf.	1 h Eq. esf.	4 h Eq. esf.	6 h Eq. esf.	Pre Pupila	1 h Pupila	4 h Pupila	6 h Pupila
1	OD	0,88	-0,50	-0,25	0,38	5,1	1,9	2,2	3,1
1	OS	0,88	-0,63	-0,63	-0,38	5,4	2	2,3	3,2
2	OD	-0,13	-1,00	-0,63	-0,13	5,2	2,2	2,2	3,6
2	OS	-0,38	-1,00	-0,63	-0,38	5,3	2,1	2,3	3,5
3	OD	-0,13	-0,38	-0,75	-0,38	5,1	2,3	2,5	3,2
3	OS	0,00	-0,50	-0,25	0,13	5,2	2,4	2,5	3,3
4	OD	0,50	-0,25	0,13	0,25	6,1	2,3	2,6	3,9
4	OS	0,63	-0,13	-0,13	0,13	6	2,2	2,7	3,8

5	OD	0,13	-0,75	-0,63	-0,13	5,4	2	2,1	3
5	OS	0,50	-0,13	-0,38	0,00	5,5	2	2,1	3
6	OD	-0,13	-0,50	-0,50	-0,25	4,7	2,3	2,2	3,1
6	OS	0,25	-0,50	-0,25	0,00	4,8	2,4	2,3	3
7	OD	-0,50	-0,75	-0,88	-0,63	4,3	2,2	2,4	3,3
7	OS	-0,38	-0,88	-0,63	-0,63	4,4	2	2,3	3,2
8	OD	0,13	-0,38	-0,38	-0,13	4,6	2,1	2,2	3,7
8	OS	0,25	-0,38	-0,38	0,00	4,5	2	2,1	3,6
9	OD	0,63	-0,13	0,13	0,38	4,2	2,2	2,4	3,2
9	OS	0,50	-0,13	0,00	0,25	4,3	2,1	2,3	3,3
10	OD	0,63	-0,38	-0,25	-0,13	4,1	1,9	2	2,9
10	OS	0,25	-0,38	-0,38	-0,25	4,1	2	2	2,8
PROMEDIO		0,23	-0,48	-0,38	-0,09	4,92	2,13	2,29	3,29

Se cree que la mejora observada de la visión de cerca se ha producido por al menos dos motivos. En primer lugar, se observó un aumento del poder de refracción del ojo de aproximadamente +0,70 dioptrías tras el tratamiento que podría compensar la presbicia y grados leves de hipermetropía. En segundo lugar, la profundidad de campo visual del ojo se aumentó en de 0,50 a 0,75 dioptrías tras el tratamiento (probablemente relacionado con la disminución del diámetro pupilar hasta aproximadamente 2,0 mm). Se cree que este aumento observado de la profundidad de campo:

- 1) ha potenciado el aumento observado del poder de refracción del ojo para mejorar la visión de cerca en emétopes, miopes e hipermétropes;
- 2) ha potenciado el aumento observado del poder de refracción del ojo para mejorar la agudeza visual de lejos en hipermétropes leves; y
- 3) ha compensado cualquier pérdida de visión de lejos en pacientes emétopes y miopes provocada por el cambio observado del poder de refracción del ojo.

Ejemplo 2

Se trató a cinco pacientes (diez ojos) de desde 30 hasta 55 años de edad con “hipermetropía leve” (es decir, ojos que tenían un equivalente esférico de desde +0,50 hasta +2,00 D) con tres gotas del 1 % de pilocarpina y el 0,125 % de oximetazolina separadas 5 minutos. Tras el tratamiento, todos los pacientes pudieron mejorar su agudeza visual de lejos sin corrección a las una y cuatro horas. El treintaicinco por ciento tuvo una mejora de una línea de visión de lejos a las 6 horas

Ejemplo 3

Se trató un grupo de 10 pacientes (20 ojos) que se consideraban emétopes o ligeramente hipermétropes (equivalente esférico de desde +0,88 D hasta -0,13 D con menos de 1,00 D de astigmatismo) con una composición de la invención. A cada paciente se le realizó un extenso examen ocular antes del tratamiento que incluyó: 1) poder de refracción de cada ojo; 2) la agudeza visual de lejos sin corrección (UDVA) medida usando una tabla de Snellen; 3) la visión de cerca sin corrección (UNVA) medida a 40 centímetros usando una tabla de Rosebaum portátil y la notación de Jaeger; y 4) el diámetro pupilar medido en condiciones de iluminación media (mesópicas) con un dispositivo de cámara infrarroja especial.

Se aplicó por instilación una gota que contenía el 1 % de pilocarpina y el 0,025 % de oximetazolina p/p disueltas en una disolución de cloruro de sodio al 0,5 %, con carboximetilcelulosa como viscosificante y cloruro de benzalconio como conservante una vez en el ojo derecho, y se aplicó por instilación la misma disolución que contenía el 1 % de pilocarpina sin oximetazolina una vez en el ojo izquierdo y se realizaron las mismas mediciones una hora, cuatro horas y seis horas después. (Cada paciente actuó como su propio control) (tabla 2). Tal como se muestra en la tabla 2 y las figuras 3 y 4, pudo observarse que cuando se usa pilocarpina sola, la mejora de la visión de cerca fue menor y tendió a desaparecer antes, además hubo más disminución de la visión de lejos en los puntos de tiempo a 1 y 4 horas. Desde el punto de vista de la refracción, la pilocarpina sola pareció inducir más astigmatismo. Este resultado se debía probablemente a cambios en el cristalino, mientras que cuando se administró pilocarpina con oximetazolina se indujo menos astigmatismo. La adición de oximetazolina mejoró el efecto de pilocarpina sobre la contracción pupilar mejorando así el rendimiento óptico. Se observó cierta discrepancia en ambos grupos entre las refracciones obtenidas y las agudezas de cerca y de lejos sin corrección, lo cual puede indicar que otros factores están implicados en la mejora de la visión, por ejemplo aumento de las medidas ópticas de alto orden (aberraciones) tales como aberración esférica, coma, trébol, etc.

Tabla 2. [Pilocarpina + oximetazolina (OD) frente a pilocarpina sola (OS)]

ID	Sexo	Edad		Pre UNVA	1 h UNVA	4 h UNVA	6 h UNVA	Pre UDVA	1 h UDVA	4 h UDVA	6 h UDVA
1	H	43	OD	J1	J1+	J1	J1	20/25	20/30	20/20	20/25
1			OS	J1	J1+	J1	J1	20/30	20/40	20/50	20/30
2	M	45	OD	J2	J1+	J1	J1	20/30	20/40	20/30	20/30
2			OS	J3	J1	J3	J3	20/30	20/50	20/40	20/30
3	H	45	OD	J3	J1+	J1	J2	20/20	20/30	20/40	20/20
3			OS	J3	J1+	J1	J2	20/20	20/30	20/20	20/20
4	H	46	OD	J5	J1+	J2	J3	20/20	20/30	20/30	20/25
4			OS	J3	J1	J1	J3	20/20	20/40	20/40	20/20
5	H	48	OD	J3	J1+	J1	J1	20/25	20/40	20/30	20/25
5			OS	J5	J1+	J1	J2	20/25	20/30	20/30	20/25
6	M	48	OD	J7	J1	J2	J3	20/40	20/30	20/25	20/30
6			OS	J7	J2	J3	J7	20/30	20/30	20/30	20/30
7	H	50	OD	J5	J2	J3	J5	20/25	20/30	20/25	20/25
7			OS	J5	J1	J3	J5	20/25	20/40	20/30	20/25
8	H	51	OD	J5	J2	J3	J3	20/20	20/40	20/40	20/20
8			OS	J5	J3	J3	J5	20/20	20/30	20/30	20/20
9	M	52	OD	J7	J3	J3	J5	20/30	20/40	20/40	20/30
9			OS	J5	J3	J3	J5	20/30	20/50	20/40	20/30
10	M	54	OD	J7	J3	J3	J3	20/25	20/30	20/30	20/25
10			OS	J7	J3	J5	J5	20/20	20/30	20/25	20/25

Tabla 2. Continuación [pilocarpina + oximetazolina (OD) frente a pilocarpina sola (OS)]

5

ID		Pre Esf.	1 h Esf.	4 h Esf.	6 h Esf.	Pre Cil.	1 h Cil.	4 h Cil.	6 h Cil.
1	OD	1,00	-0,25	0,00	0,50	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25
1	OS	1,00	-0,50	-0,25	0,00	-0,25	-0,75	-0,25	-0,25
2	OD	0,00	-0,75	-0,50	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
2	OS	0,00	-0,50	-0,25	0,00	-0,75	-1,00	-0,75	-0,75
3	OD	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,50	-0,25
3	OS	0,25	0,00	0,00	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,25
4	OD	0,75	-0,50	-0,25	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25	-0,50
4	OS	0,75	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,75	-0,50	-0,25
5	OD	0,25	-0,50	-0,50	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
5	OS	0,50	0,00	-0,25	0,25	0,00	-0,25	-0,25	0,00
6	OD	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,75	-0,50	-0,50	-0,50
6	OS	0,50	0,00	0,00	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,50
7	OD	0,25	-0,25	-0,50	0,25	-0,50	-0,50	-0,75	-0,75
7	OS	0,00	-0,50	-0,25	-0,25	-0,75	-0,75	-0,75	-0,75
8	OD	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
8	OS	0,25	-0,25	-0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25	0,00
9	OD	0,75	0,00	0,25	0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
9	OS	0,75	0,25	0,50	0,50	-0,50	-0,25	-0,50	-0,50
10	OD	0,75	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,25	0,00	-0,25
10	OS	0,50	0,00	0,25	0,50	-0,50	-0,75	-0,75	-0,50

PROMEDIO

Pilo + Oxi	0,61	-0,48	-0,25	0,43	-0,39	-0,41	-0,39	-0,36
Pilo +NaCl	0,59	-0,32	-0,14	0,57	-0,36	-0,59	-0,59	-0,43

Tabla 2. Continuación [pilocarpina + oximetazolina (OD) frente a pilocarpina sola (OS)]

ID		Pre Eq. esf.	1 h Eq. esf.	4 h Eq. esf.	6 h Eq. esf.	Pre Pupila	1 h Pupila	4 h Pupila	6 h Pupila
1	OD	1,00	-0,50	-0,13	0,25	5,5	2	2,5	4,7
1	OS	0,63	-1,00	-0,88	0,25	5,6	2,1	2,7	4,9
2	OD	0,50	-1,13	-0,75	0,38	5,2	2,2	2,6	4,8
2	OS	0,13	-1,00	-0,75	0,38	5,3	2,3	2,8	4,9
3	OD	0,38	-0,75	-0,75	0,13	4,8	2,1	2,5	4,7
3	OS	0,50	-0,25	-0,13	0,38	4,7	2,2	2,5	4,7
4	OD	0,50	-1,00	-0,63	0,25	4,9	2,3	2,7	4,5

4	OS	0,63	-0,88	-0,63	0,63	4,8	2,3	2,9	4,4
5	OD	0,50	-1,00	-0,75	0,25	4,1	2,1	2,7	4
5	OS	0,63	-0,63	-0,50	0,50	4	2,2	2,8	4,2
6	OD	0,88	-0,63	-0,25	0,63	4,7	1,9	2,2	4,8
6	OS	0,75	-0,50	-0,38	0,50	4,7	2,1	2,4	4,9
7	OD	0,50	-0,50	-0,13	0,38	4,3	2,3	2,5	3,9
7	OS	0,38	-0,75	-0,50	0,38	4,2	2,4	3	4,1
8	OD	0,13	-0,88	-0,50	0,25	4,1	2,2	2,4	4
8	OS	0,13	-0,50	-0,50	0,13	4,2	2,4	2,9	4,2
9	OD	0,38	-0,63	-0,50	0,38	4,5	2	2,6	4,4
9	OS	0,50	-0,75	-0,38	0,25	4,4	2,5	2,6	4,4
10	OD	-0,13	-0,50	-0,50	-0,13	4,7	2,1	2,9	4,7
10	OS	0,25	-0,50	-0,13	0,50	4,8	2,1	3,1	4,7
PROMEDIO									
Pilo + Oxi		0,42	-0,68	-0,44	0,25	4,25	1,93	2,33	4,05
Pilo + NaCl		0,41	-0,61	-0,43	0,35	4,25	2,05	2,52	4,13

Ejemplo 4

A un gran número de pacientes ($n = 65$) de desde 40 hasta 56 años de edad con refracciones de desde +0,50 D hasta -0,25 D (equivalente esférico) con menos de -1,00 D de astigmatismo se les facilitó colirio para usar tres veces al día. El colirio contenía el 1 % de pilocarpina y el 0,0125 % de oximetazolina. Se observó a los pacientes una semana tras el comienzo del tratamiento y después cada mes para renovar la receta del colirio durante seis meses. Solo cuatro pacientes interrumpieron el uso del colirio debido a falta de efecto (un paciente) o efectos secundarios tales como dolor superciliar o dolor ocular (tres pacientes). El resto de los pacientes continuaron usando el medicamento para mejorar su visión de cerca en lugar de gafas para leer. Esta cohorte de pacientes reales no notificó efectos secundarios significativos. En varios casos los pacientes notificaron efectos secundarios menores incluyendo una sensación de disminución de la iluminación (probablemente asociada con la constricción de la pupila) y cuerpos flotantes oculares (el efecto de agujero estenopeico mejora la visión no solo para los objetos fuera del ojo sino también para las irregularidades menores que flotan dentro del ojo).

En otro grupo de pacientes con grados superiores de miopía, hipermetropía o astigmatismo, se usó el colirio sobre sus lentes de contacto o gafas de lejos para evitar usar gafas bifocales.

La mejora de la refracción fue muy similar al ejemplo 1, en el que hubo un aumento del poder de refracción del ojo de aproximadamente 0,50 dioptrías de promedio sin afectar al componente cilíndrico (astigmático). En los pacientes con grados superiores de miopía, hipermetropía o astigmatismo, habitualmente hubo una ganancia de 2 a 4 líneas de la agudeza visual de cerca, con la agudeza visual de lejos mejorando una línea, permaneciendo inalterada o disminuyendo de una a dos líneas según la refracción inicial. El efecto duró a lo largo del tiempo y los pacientes constataron que a medida que usaban el colirio de manera regular, había un efecto acumulativo en el que el efecto del colirio parecía durar más tiempo. Además, estos pacientes constataron una disminución de cualquiera de irritación/enrojecimiento leve que pudiera haber causado el colirio inicialmente. Dos tercios de los pacientes usaban el colirio mencionado en el presente documento de manera exclusiva y el otro tercio lo usaba casi todo el tiempo, pero también usaban gafas para leer de manera ocasional (en casa por la noche, etc.) en lugar del colirio.

Ejemplo 5

Tras un periodo de lavado de dos semanas, se trató a cinco de los pacientes del ejemplo 1 con una combinación del 1 % de pilocarpina y el 0,015 % de meloxicam disueltos en una disolución de cloruro de sodio al 0,5 % en agua más carboximetilcelulosa como viscosificante y cloruro de benzalconio como conservante, y se realizaron las mismas mediciones que en el ejemplo 1 una hora, cuatro horas y ocho horas después.

Tabla 3. (Pilocarpina + meloxicam)

ID	Sexo	Edad		Pre UNVA	1 h UNVA	4 h UNVA	6 h UNVA	Pre UDVA	1 h UDVA	4 h UDVA	6 h UDVA
1	H	43	OD	J2	J1	J1	J2	20/20	20/20	20/20	20/20
1			OS	J1	J1+	J1+	J1	20/20	20/20	20/20	20/20
2	H	46	OD	J2	J1	J2	J2	20/25	20/40	20/40	20/30
2			OS	J3	J2	J2	J2	20/25	20/30	20/25	20/25
3	M	49	OD	J5	J2	J2	J3	20/25	20/40	20/40	20/30
3			OS	J7	J2	J5	J5	20/25	20/40	20/30	20/40
4	M	52	OD	J7	J5	J5	J5	20/30	20/25	20/25	20/20
4			OS	J5	J3	J3	J5	20/30	20/20	20/25	20/25

5	M	55	OD	J10	J5	J7	J7	20/25	20/40	20/30	20/30
5			OS	J10	J5	J5	J7	20/25	20/30	20/40	20/25

Tabla 3. Continuación (pilocarpina + meloxicam)

ID		Pre Esf.	1 h Esf.	4 h Esf.	6 h Esf.	Pre Cil.	1 h Cil.	4 h Cil.	6 h Cil.
1	OD	0,75	0,25	0,50	0,50	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25
1	OS	0,75	0,25	0,25	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,50
2	OD	-0,25	-0,75	-0,50	-0,50	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
2	OS	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25
3	OD	0,25	-0,50	-0,50	-0,25	-0,75	-0,50	-0,50	-0,50
3	OS	0,25	-0,50	-0,25	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25	-0,50
4	OD	0,75	0,00	0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25	-0,25
4	OS	0,75	0,25	0,25	0,25	-0,50	-0,25	-0,50	-0,50
5	OD	0,25	-0,50	-0,25	0,00	-0,75	-0,50	-0,50	-0,75
5	OS	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,50	-0,50	-0,75	-0,50
PROMEDIO		0,35	-0,23	-0,08	-0,03	-0,38	-0,38	-0,43	-0,43

5 Tabla 3. Continuación (pilocarpina + meloxicam)

ID		Pre Eq. esf.	1 h Eq. esf.	4 h Eq. esf.	6 h Eq. esf.	Pre Pupila	1 h Pupila	4 h Pupila	6 h Pupila
1	OD	0,63	0,00	0,25	0,38	5,3	2,1	2,2	3,2
1	OS	0,50	0,00	0,00	0,00	5,4	2,2	2,3	3,4
2	OD	-0,38	-1,00	-0,63	-0,63	5,8	2,3	2,6	3,9
2	OS	-0,25	-0,50	-0,63	-0,38	5,6	2,2	2,7	3,7
3	OD	-0,13	-0,75	-0,75	-0,50	4,9	2,4	2,6	3,2
3	OS	0,00	-0,63	-0,38	-0,50	4,7	2,3	2,4	3,2
4	OD	0,75	-0,13	0,13	-0,13	4,5	2,2	2,2	3,8
4	OS	0,50	0,13	0,00	0,00	4,5	2	2,1	3,8
5	OD	-0,13	-0,75	-0,50	-0,38	4	2,2	2,4	3
5	OS	0,00	-0,50	-0,63	0,25	4,1	2,1	2,2	3,1
PROMEDIO		0,15	-0,41	-0,31	-0,24	4,88	2,2	2,37	3,43

Tal como se muestra en la tabla 3 y la figura 5, cuando se usó la combinación de pilocarpina y meloxicam hubo una miopización de aproximadamente 0,57 dioptrías y una mejora de la agudeza de cerca sin corrección de 2,6 líneas a una hora, lo cual es menor que lo obtenido mediante la combinación farmacológica presentada en el ejemplo 1 pero todavía con un buen uso clínico. La disminución de la agudeza visual de lejos fue de 0,6 líneas a una hora (figura 6). En conjunto, pueden interpretarse los resultados de pilocarpina/meloxicam como que este último tiene un efecto mitigante sobre los efectos secundarios de pilocarpina dado que no se sabe que afecte a ninguno de los receptores implicados en la visión de cerca. Esto contrasta con la preparación en el ejemplo 1 en la que parece haber un efecto sinérgico entre los dos compuestos descritos.

Ejemplo 6

Tras un periodo de lavado de dos semanas, se trató a los pacientes del ejemplo 5 con una combinación del 1 % de pilocarpina y el 0,1 % de nafazolina disueltas en una disolución de cloruro de sodio al 0,5 % en agua más carboximetilcelulosa como viscosificante y cloruro de benzalconio como conservante. Se trataron ambos ojos en los pacientes y se realizaron las mismas mediciones que en el ejemplo 5 a una hora, cuatro horas y ocho horas después. Tras otro periodo de lavado de dos semanas, se trató a los pacientes con una combinación del 1 % de pilocarpina y el 0,05 % de tetrahidrozolina disueltas en una disolución de cloruro de sodio al 0,5 % en agua más carboximetilcelulosa como viscosificante y cloruro de benzalconio como conservante. Se trataron ambos ojos en los pacientes y se realizaron las mismas mediciones que en el ejemplo 5 a una hora, cuatro horas y ocho horas después. En ambos grupos de tratamiento, se observó una mejora de la visión de cerca con una disminución muy moderada de la visión de lejos sin corrección. Estos resultados son similares a los resultados observados en el ejemplo 5 y demuestran una mitigación de los efectos secundarios de pilocarpina mediante nafazolina y tetrahidrozolina con potenciación moderada de los efectos terapéuticos de pilocarpina.

Aunque se han descrito determinadas realizaciones de la invención, pueden existir otras realizaciones. Aunque la memoria descriptiva incluye una descripción detallada, el alcance de la invención está indicado por las siguientes reivindicaciones. Además, aunque la memoria descriptiva se ha descrito en términos específicos para características estructurales y/o acciones metodológicas, las reivindicaciones no se limitan a las características o acciones descritas

anteriormente. En vez de eso, las características y acciones específicas descritas anteriormente se divulgan como aspectos ilustrativos y realizaciones de la invención.

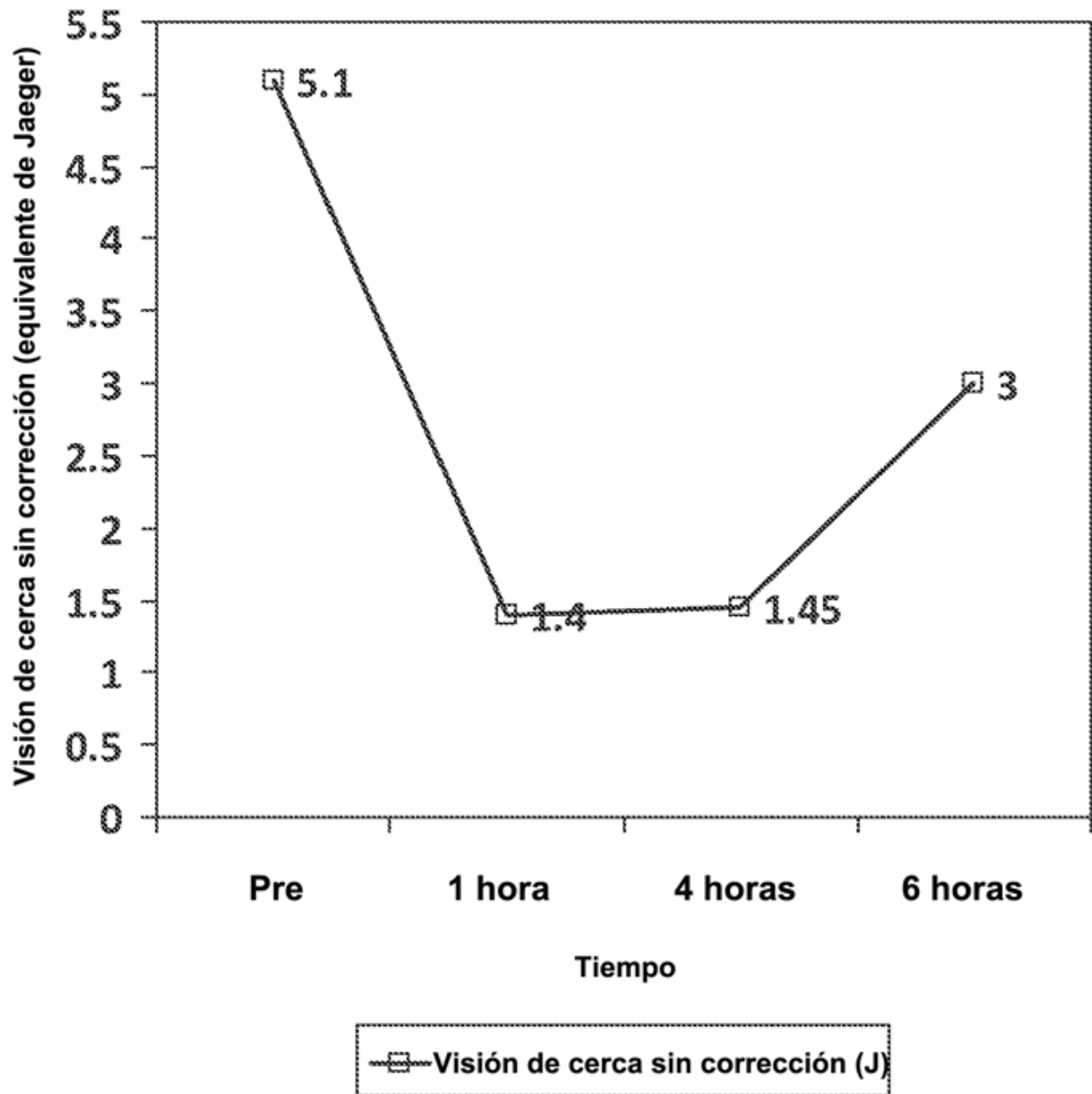
REIVINDICACIONES

1. Composición para el tratamiento de un estado ocular, que comprende
5 un agonista de receptor muscarínico de acetilcolina M3,
y oximetazolina, y opcionalmente
10 un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene selectividad para COX-2;
en la que el estado ocular es presbicia, hipermetropía leve, astigmatismo irregular o estrabismo acomodativo por hipermetropía.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición comprende:
15 desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 4 % p/p de agonista de receptor muscarínico de acetilcolina M3; y
desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,5 % p/p de oximetazolina y opcionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % de AINE que tiene selectividad para COX-2.
3. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición comprende:
25 desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 2 % p/p de agonista de receptor muscarínico de acetilcolina M3; y
desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 0,2 % p/p de oximetazolina y opcionalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 1 % de AINE que tiene selectividad para COX-2.
- 30 4. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición comprende:
desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 1,5 % p/p de agonista de receptor muscarínico de acetilcolina M3; y
35 desde aproximadamente el 0,02 % hasta aproximadamente el 0,1 % p/p de oximetazolina y opcionalmente de aproximadamente el 0,02 % a aproximadamente el 0,1 % p/p de AINE que tiene selectividad para COX-2.
- 40 5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agonista de receptor muscarínico de acetilcolina M3 comprende acetilcolina, betanecol, carbachol, oxotremorina, pilocarpidina o pilocarpina.
6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agonista de receptor muscarínico de acetilcolina M3 es pilocarpina.
- 45 7. Composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el agonista de receptor muscarínico de acetilcolina M3 es carbachol.
8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el AINE que tiene selectividad para COX-2 comprende meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulida, etodolaco o nabumetona.
- 50 9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el AINE que tiene selectividad para COX-2 es meloxicam.
- 55 10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la composición comprende además un vehículo oftálmicamente aceptable.
- 60 11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición comprende además una ciclodextrina o derivado de la misma para mejorar la penetración ocular de la composición.
12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la composición está en forma de colirio, suspensión, gel, pomada, disolución inyectable o pulverización.
- 65 13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un método de tratamiento de presbicia, hipermetropía leve, astigmatismo irregular o estrabismo acomodativo por hipermetropía, que

comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición, en la que administrar comprende opcionalmente administrar la composición a un ojo del sujeto, y en la que la composición se administra opcionalmente solo a un ojo del sujeto.

- 5 14. Composición para su uso en un método según la reivindicación 13, en la que la composición aumenta el poder de refracción de un ojo del sujeto en hasta aproximadamente 4,0 dioptrías, en la que el sujeto es opcionalmente humano.
- 10 15. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un método de tratamiento de un estado ocular en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición,
- 15 en la que el estado ocular es presbicia, hipermetropía leve, astigmatismo irregular, estrabismo acomodativo por hipermetropía,
- y en la que opcionalmente
- 20 a) la cantidad terapéuticamente eficaz comprende desde aproximadamente el 0,3 % hasta aproximadamente el 1,0 % de pilocarpina en el caso en el que el sujeto es un paciente cuyo estado ocular puede corregirse con gafas que tienen lentes de aproximadamente +0,5 D a aproximadamente +1,0 D, o
- 25 b) la cantidad terapéuticamente eficaz comprende desde aproximadamente el 0,8 % hasta aproximadamente el 1,6 % de pilocarpina en el caso en el que el sujeto es un paciente cuyo estado ocular puede corregirse con gafas que tienen de aproximadamente +1,0 D a aproximadamente +1,5 D, o
- c) la cantidad terapéuticamente eficaz comprende desde aproximadamente el 1,4 % hasta aproximadamente el 2,2 % de pilocarpina en el caso en el que el sujeto es un paciente cuyo estado ocular puede corregirse con gafas que tienen lentes de aproximadamente +1,5 D a aproximadamente +2,0 D.

Figura 1. Pilocarpina + oximetazolina. Visión de cerca a lo largo del tiempo.



Equivalente de Jaeger: J1+ = 0, J1 = 1, J3 = 3, J5 = 5

Figura 2. Pilocarpina + oximetazolina. Visión de lejos a lo largo del tiempo.

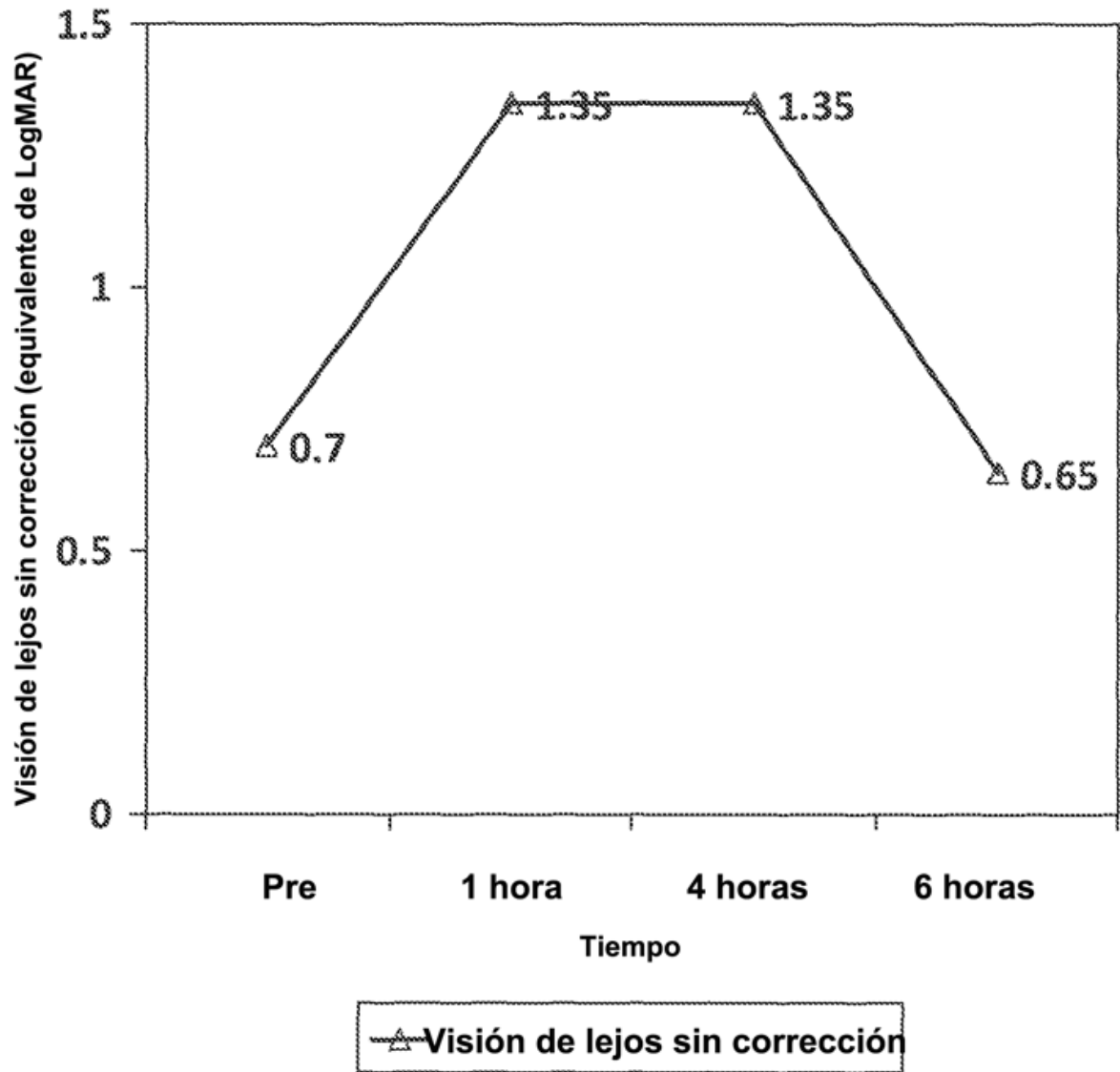
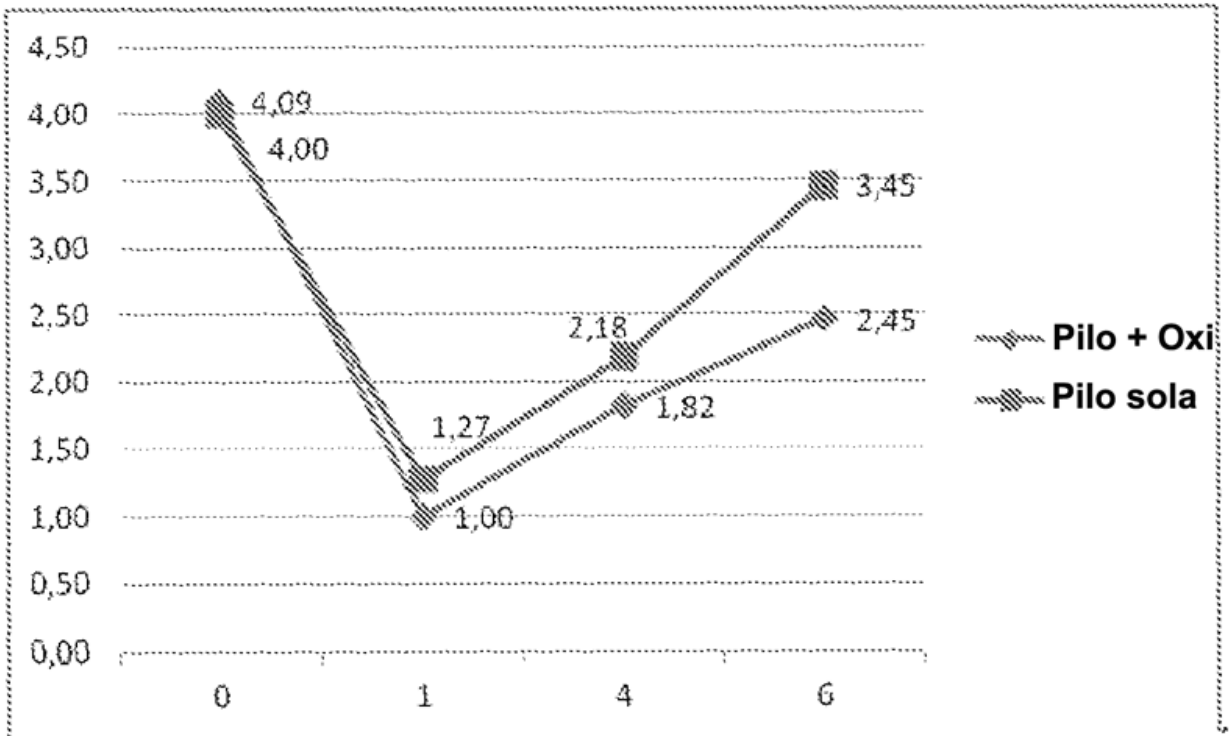


Figura 3. Pilocarpina + oximetazolina frente a pilocarpina sola.

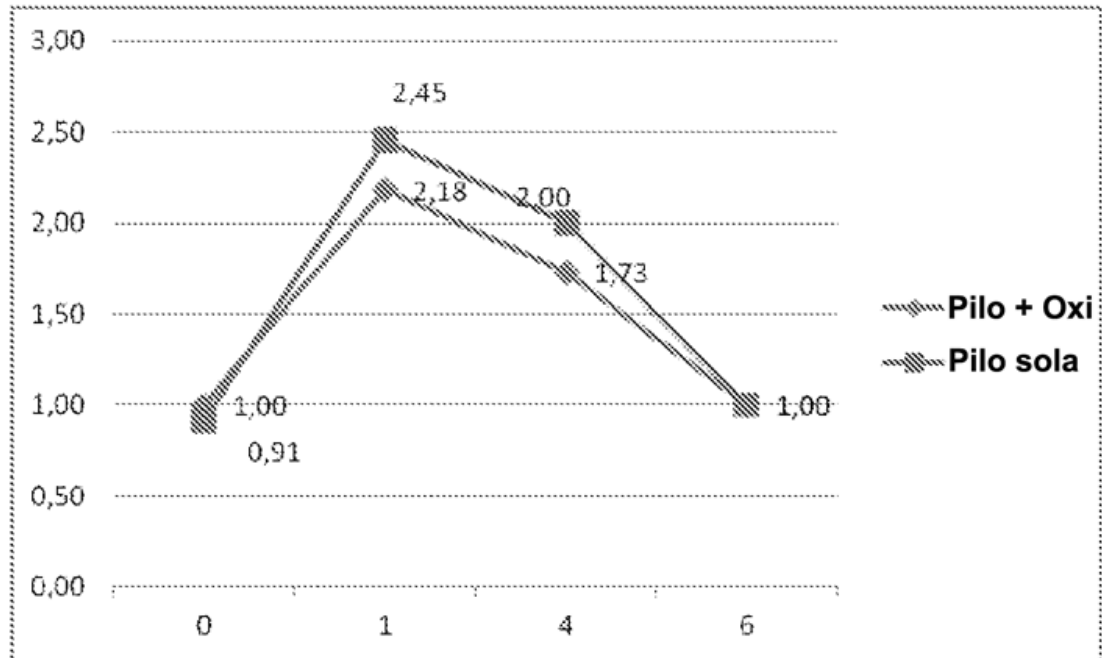
Visión de cerca a lo largo del tiempo



Equivalente de Jaeger: J1+ = 0, J1 = 1, J3 = 3, J5 = 5

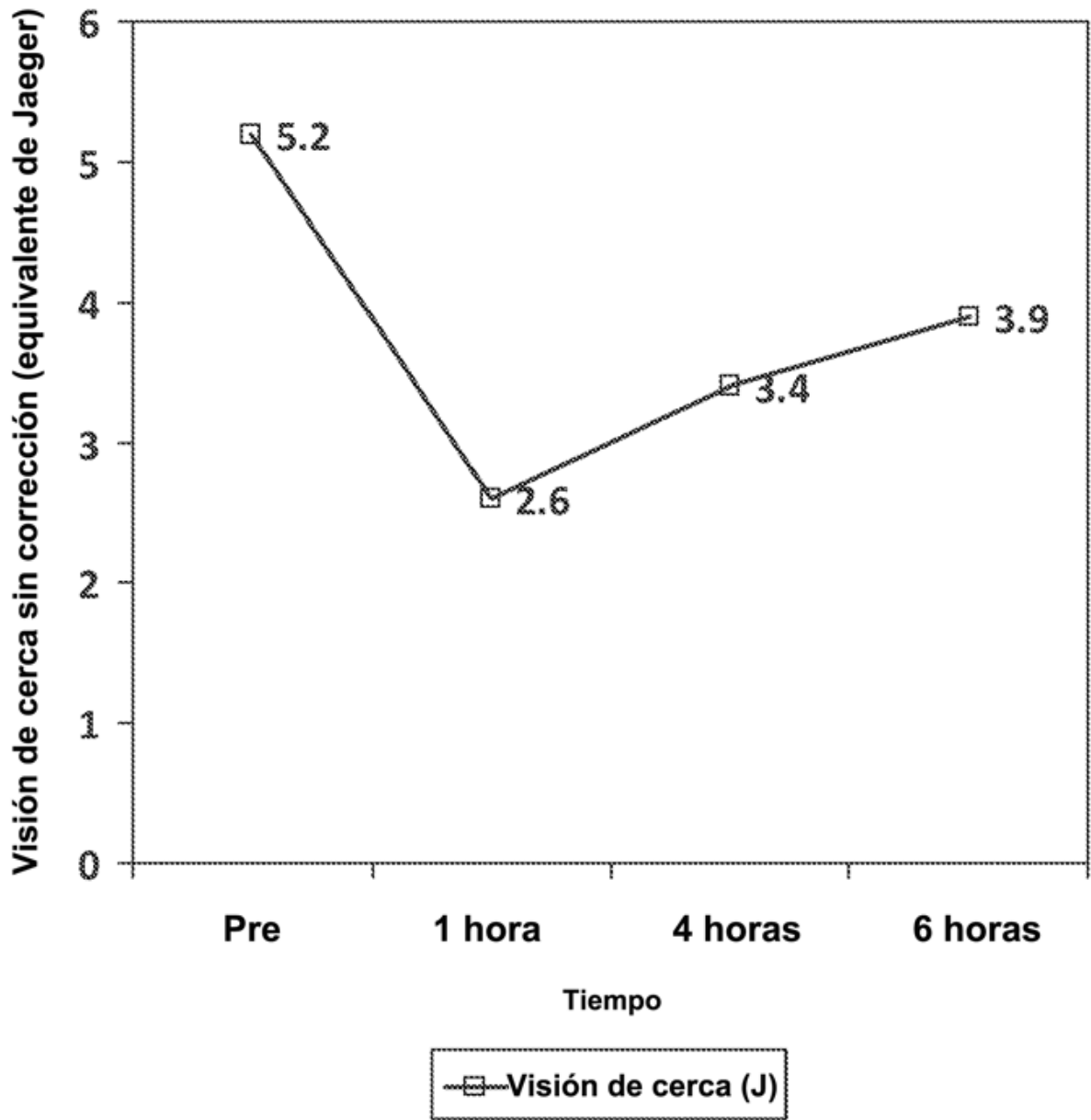
Figura 4. Pilocarpina + oximetazolina frente a pilocarpina sola.

Visión de lejos a lo largo del tiempo



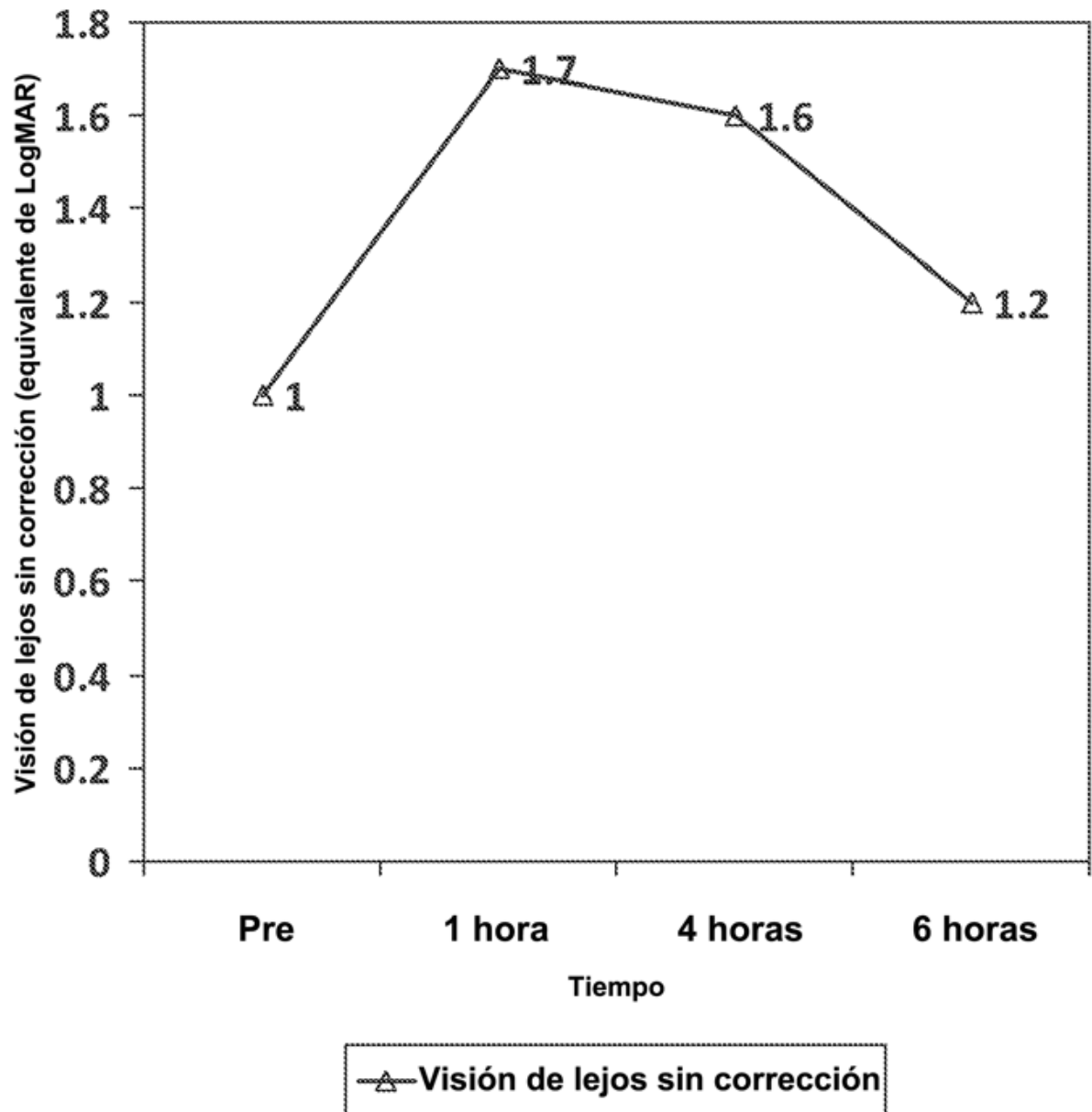
Equivalente de LogMAR: 20/20 = 0, 20/25 = 1, 20/30 = 2, 20/40 = 3

Figura 5. Pilocarpina + meloxicam. Visión de cerca a lo largo del tiempo.



Equivalente de Jaeger: J1+ = 0, J1 = 1, J3 = 3, J5 = 5

Figura 6. Pilocarpina + meloxicam. Visión de lejos a lo largo del tiempo.



Equivalente de LogMAR: 20/20 = 0, 20/25 = 1, 20/30 = 2, 20/40 = 3