

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 250**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61P 27/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2013 PCT/US2013/051153**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14015183**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2013 E 13745508 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 2874660**

54 Título: **Formulación oftálmica y método para mitigar la presbicia**

30 Prioridad:

19.07.2012 US 201213553615

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.07.2019

73 Titular/es:

**VEJARANO RESTREPO, LUIS FELIPE (100.0%)
Carrera 5 No. 2 -23
Popayan, CO**

72 Inventor/es:

VEJARANO RESTREPO, LUIS FELIPE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 719 250 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).

DESCRIPCION

Formulación oftálmica y método para mitigar la presbicia

5 ANTECEDENTES

Campo de la invención

10 Esta solicitud se relaciona con una preparación farmacéutica que comprende un fármaco parasimpaticomimético y un agonista o antagonista $\alpha 1$ (alfa1) adrenérgico para mitigar, reducir o tratar la presbicia.

Descripción de la Técnica Relacionada

15 La presbicia es una reducción de la agudeza visual relacionada con la edad, debido a una declinación en la capacidad para enfocar de cerca, asociada comúnmente con una apariencia borrosa de los objetos a distancias cercanas. Los síntomas de la presbicia se vuelven notables con frecuencia alrededor de la edad de 40 años a alrededor de 45 años. La presbicia está asociada típicamente con la capacidad de adaptación reducida del ojo. Por ejemplo, la flexibilidad o elasticidad del lente cristalino y la fuerza de los músculos con frecuencia disminuye con la edad. Una disminución en la flexibilidad o elasticidad del lente cristalino o la fuerza de los músculos ciliares puede asociarse con una capacidad del ojo para ajustar la curvatura del lente cristalino, para enfocar los objetos a distancias cercanas, incluyendo objetos alrededor de una distancia de lectura normal.

20 Los tratamientos comunes de la presbicia incluyen el uso de anteojos, tales como anteojos para leer, típicamente utilizados para la visión a distancia cercana, y bifocales o multifocales para proporcionar tanto una visión cercana como a distancia mejorada para pacientes que ya utilizan corrección para la visión a distancia. Los lentes de contacto correctivos también pueden utilizarse para tratar la presbicia, incluyendo lentes de contacto bifocales, multifocales o de monovisión. Los lentes de contacto de monovisión típicamente incluyen un lente para la visión a distancia en un ojo, por ejemplo, un ojo dominante, y un lente para la visión a distancia cercana en el otro ojo, por ejemplo, un ojo no dominante. Las opciones quirúrgicas también están disponibles para tratar la presbicia, incluyendo la cirugía ocular correctiva. Por ejemplo, la cirugía ocular refractiva generalmente involucra volver a dar forma a la córnea. La cirugía refractiva también puede permitir volver a dar forma a la córnea en un ojo, mientras que deja al otro ojo sin tratar, por ejemplo, corrigiendo la visión sólo en un ojo no dominante para la visión de cerca mejorada, mientras permite que el ojo dominante mantenga la visión a distancia. El implante de lentes intraoculares (IOL) puede ser otra opción quirúrgica para tratar la presbicia, que involucra generalmente el reemplazo del cristalino natural con uno sintético. Sin embargo, los anteojos o lentes correctivos pueden ser incómodos o proporcionar un tratamiento inadecuado, mientras que la corrección quirúrgica puede ser invasiva, y no estar libre de riesgos. Debido a que estas técnicas simplemente compensan la pérdida de adaptación cambiando la manera en que la luz entra al ojo, los pacientes tendrían que ponerse anteojos para la visión de cerca, y retirar los anteojos para la visión a distancia, o tener únicamente un ojo corregido para la visión de cerca, mientras que el otro ojo permanece sin corregir con el fin de mantener la visión a distancia. Así, se necesita una manera para mitigar o reducir los síntomas de la presbicia, mientras que se permite la adaptación.

SUMARIO DE LA INVENCION

45 En algunas modalidades, una formulación oftálmica comprende una cantidad efectiva de pilocarpina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más agonistas o antagonistas $\alpha 1$ adrenérgicos. Uno o más agonistas o antagonistas $\alpha 1$ adrenérgicos pueden seleccionarse del grupo que consiste de fenilefrina, fenilpropanolamina, etilefrina, oximetazolina, xilometazolina, tramazolina, y una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

50 En algunas modalidades, un método para mitigar, reducir o tratar la presbicia, comprende administrar una cantidad efectiva de una formulación oftálmica al ojo de un paciente. La formulación oftálmica puede incluir una cantidad efectiva de pilocarpina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más agonistas o antagonistas $\alpha 1$ adrenérgicos. El agonista $\alpha 1$ adrenérgico puede comprender fenilefrina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE ALGUNAS MODALIDADES

60 Las modalidades descritas en esta solicitud se relacionan con una preparación farmacéutica que comprende un fármaco parasimpaticomimético y uno o más agonistas o antagonistas $\alpha 1$ (alfa1) adrenérgicos. En algunas modalidades, la preparación farmacéutica descrita en el presente documento, es útil para mitigar, reducir y/o tratar la presbicia o los síntomas de la misma. La preparación farmacéutica puede reducir o eliminar los síntomas de la presbicia, mientras que mantienen la función de adaptación de los ojos, y permite que los pacientes que sufren de presbicia, tengan la capacidad de enfocar tanto de lejos como de cerca. En algunas modalidades, la preparación farmacéutica puede mejorar la visión de cerca de un paciente que sufre de presbicia, sin afectar la visión a distancia.

En algunas modalidades, la preparación farmacéutica puede formularse en una formulación oftálmica que puede aplicarse al ojo de un paciente que sufre de las condiciones que se relacionan con la presbicia.

5 Como se utiliza en el presente documento, los términos mitigar, tratar o tratamiento, se refieren a una reducción en la severidad de los síntomas de una condición ocular que afecta de manera adversa la agudeza visual. En algunas modalidades, una formulación oftálmica como se describe en el presente documento, es adecuada para tratar, o reducir la severidad de los síntomas de la presbicia. Por ejemplo, una formulación oftálmica como se describe en el presente documento, puede ser adecuada para el tratamiento de la presbicia, permitiendo que el paciente enfoque visualmente los objetos a una distancia cercana, incluyendo los objetos a alrededor de una distancia de lectura normal.

10 Como se utiliza en el presente documento, el término cantidad efectiva incluye cantidades de uno o más ingredientes activos descritos en el presente documento, suficiente para el tratamiento de una condición del ojo, que afecta de manera adversa la agudeza visual, incluyendo lograr la mejora temporal en los síntomas de la presbicia. Por ejemplo, las cantidades efectivas de un fármaco parasimpaticomimético y uno o más agonistas o antagonistas $\alpha 1$ adrenérgicos, pueden permitir que los pacientes enfoquen visualmente los objetos a una distancia cercana, incluyendo los objetos a una distancia alrededor de una distancia de lectura normal.

15 Algunas modalidades describen una preparación farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco parasimpaticomimético, y uno o más agonistas o antagonistas $\alpha 1$ adrenérgicos. En algunas modalidades, la preparación farmacéutica es una formulación oftálmica. En algunas modalidades, la formulación oftálmica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco parasimpaticomimético y uno o más agonistas o antagonistas $\alpha 1$ adrenérgicos, puede comprender además, uno o más de los ingredientes seleccionados del grupo que consiste de un agente vasoconstrictor, un agente antihistamínico, un fármaco antiinflamatorio no esterooidal y un lubricante.

20 En algunas modalidades, el fármaco parasimpaticomimético es pilocarpina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La pilocarpina es un agente parasimpaticomimético de acción directa, que actúa en el receptor muscarínico M3. Puede causar que el músculo ciliar en el ojo se contraiga y proporcione enfoque de cerca. Sin embargo, también puede causar la contracción de la pupila o miosis.

25 En algunas modalidades, uno o más agonistas o antagonistas $\alpha 1$ adrenérgicos pueden seleccionarse de manera independiente de fenilefrina, fenilpropanolamina, etilefrina, oximetazolina, xilometazolina o tramazolina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. En algunas modalidades, los agonistas o antagonistas $\alpha 1$ adrenérgicos pueden ser fenilefrina. La fenilefrina puede dilatar la pupila, y puede reducir la contracción de la pupila debido a la pilocarpina. En algunas modalidades, la fenilefrina puede contribuir al movimiento normal de la pupila en cualquier situación de luz, y/o reducir la miosis. Con concentraciones apropiadas de pilocarpina y fenilefrina, la adaptación voluntaria de los ojos puede mantenerse o reestablecerse mientras que los síntomas de la presbicia se mitigan o tratan.

30 En algunas modalidades de la formulación oftálmica, la pilocarpina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede estar presente en la cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2.0%, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1.9%, de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 1.9%, incluyendo de aproximadamente 0.3% a aproximadamente 1.9%, de aproximadamente 0.4% a aproximadamente 1.9%, de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 1.8%, de aproximadamente 0.3% a aproximadamente 1.7%, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1.8%, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1.5%, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1.3%, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1.2% de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 0.9%, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 0.7%, de aproximadamente 0.4% a aproximadamente 1.6%, de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 1.3%, o a aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.9%, aproximadamente 1.0%, aproximadamente 1.1%, aproximadamente 1.2% en peso.

35 En algunas modalidades de la formulación oftálmica, la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede estar presente en la cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7%, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 6%, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5.5%, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 4.5%, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3%, de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 3.5%, de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 4.5%, de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 5.5%, de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 6%, de aproximadamente 0.3% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0.4% a aproximadamente 4%, de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3%, de aproximadamente 0.6% a aproximadamente 3%, de aproximadamente 0.6% a aproximadamente 2.5%, de aproximadamente 0.7% a aproximadamente 2.5%, de aproximadamente 0.7% a aproximadamente 2.0%, o aproximadamente 0.5%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1.5%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2.5%, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5% en peso.

En algunas modalidades, una formulación oftálmica puede comprender además, un agente vasoconstrictor. En algunas modalidades, un agente o fármaco vasoconstrictor adecuado comprende nafazolina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Una formulación oftálmica adecuada para el tratamiento de una condición del ojo que afecta de manera adversa la agudeza visual de un paciente, por ejemplo, presbicia, puede comprender cantidades efectivas de uno o más agente vasoconstrictores. De manera alterna, una formulación oftálmica puede no comprender un agente vasoconstrictor.

Por ejemplo, una formulación oftálmica puede incluir en peso, de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.020%, incluyendo de aproximadamente 0.002% a aproximadamente 0.018%, incluyendo de aproximadamente 0.004% a aproximadamente 0.016%, incluyendo de aproximadamente 0.006% a aproximadamente 0.012%, incluyendo de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.015%, incluyendo de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.012%, incluyendo de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.011%, incluyendo de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.010%, incluyendo de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.009%, incluyendo de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.008%, incluyendo de aproximadamente 0.002% a aproximadamente 0.008%, incluyendo de aproximadamente 0.003% a aproximadamente 0.009%, incluyendo aproximadamente 0.002%, aproximadamente 0.003%, aproximadamente 0.004%, aproximadamente 0.005%, aproximadamente 0.006%, aproximadamente 0.007%, aproximadamente 0.008%, aproximadamente 0.009%, aproximadamente 0.010%, o aproximadamente 0.012%, de nafazolina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En algunas modalidades, una formulación oftálmica también comprende opcionalmente, uno o más agentes antihistamínicos. Un agente o fármaco antihistamínico adecuado puede seleccionarse de manera independiente de feniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, desclorfeniramina, triprolidina, bromfeniramina, yodofeniramina, fluorfeniramina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. En algunas modalidades, el agente antihistamínico es feniramina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La feniramina puede servir para evitar la inyección o congestión de la conjuntiva y reducir el ojo rojo. También tiene un efecto mínimo en el músculo ciliar, y puede mejorar la adaptación. La feniramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.20%, de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.15%, de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 0.10%, de aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.09%, de aproximadamente 0.04% a aproximadamente 0.08%, de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 0.20%, de aproximadamente 0.04% a aproximadamente 0.15%, de aproximadamente 0.04% a aproximadamente 0.15%, a aproximadamente 0.01%, aproximadamente 0.02%, aproximadamente 0.03%, aproximadamente 0.04%, aproximadamente 0.05%, aproximadamente 0.06%, aproximadamente 0.07%, aproximadamente 0.08%, aproximadamente 0.09%, o aproximadamente 0.10% en peso en la formulación oftálmica. De manera alterna, una formulación oftálmica puede no comprender un agente antihistamínico.

En algunas modalidades, una formulación oftálmica puede comprender además, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). Los NSAID pueden reducir o eliminar la inflamación del segmento anterior. En algunas modalidades, un NSAID adecuado se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de nepafenaco, meloxicam, diclofenaco, bendazac, ketorolaco, oxicfenbutazona, bromfenaco, flurbiprofeno, pranoprofeno, surprofeno o indometacina, y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas modalidades, una formulación oftálmica comprende al menos uno de nepafenaco o meloxicam. De manera alterna, una formulación oftálmica puede no comprender un fármaco antiinflamatorio no esterooidal.

En algunas modalidades, una formulación oftálmica puede formularse para comprender además, una cantidad efectiva del NSAID nepafenaco. Por ejemplo, una formulación oftálmica formulada para comprender nepafenaco, puede incluir en peso, de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.10%, incluyendo de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 0.09%, incluyendo de aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.08%, incluyendo de aproximadamente 0.04% a aproximadamente 0.07%, incluyendo de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.09%, incluyendo de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.08%, incluyendo de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.07%, incluyendo de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.05%, incluyendo de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.04%, incluyendo de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.03%, incluyendo de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 0.08%, incluyendo de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 0.07%, incluyendo de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 0.06%, incluyendo de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 0.05%, incluyendo aproximadamente 0.02%, aproximadamente 0.04%, aproximadamente 0.03%, aproximadamente 0.04%, o aproximadamente 0.05% de nepafenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De manera alterna, el NSAID puede ser meloxicam. Por ejemplo, la formulación oftálmica puede incluir en peso, de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.015%, incluyendo de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.014%, incluyendo de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.013, incluyendo de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.014%, incluyendo de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.014%, incluyendo de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.012%, incluyendo de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.009%, incluyendo de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.008%, incluyendo de aproximadamente 0.002% a aproximadamente 0.007%, incluyendo de aproximadamente

0.002% a aproximadamente 0.006%, incluyendo de aproximadamente 0.003% a aproximadamente 0.012%, incluyendo de aproximadamente 0.003% a aproximadamente 0.01%, incluyendo de aproximadamente 0.003% a aproximadamente 0.009%, incluyendo de aproximadamente 0.004% a aproximadamente 0.012%, incluyendo aproximadamente 0.003%, aproximadamente 0.004%, aproximadamente 0.005%, aproximadamente 0.006%, aproximadamente 0.007%, aproximadamente 0.008%, aproximadamente 0.009%, aproximadamente 0.010%, o aproximadamente 0.011% de meloxicam, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una formulación oftálmica, como se describe en el presente documento, también puede comprender además, un lubricante o un agente lubricante. En algunas modalidades, el lubricante o agente lubricante puede facilitar la administración de la formulación oftálmica. Los lubricantes adecuados pueden seleccionarse de manera independiente de polietilenglicol 400 o propilenglicol. En algunas modalidades, la formulación oftálmica comprende uno o más lubricantes o agentes lubricantes adecuados. De manera alterna, una formulación oftálmica puede no comprender un lubricante o agente lubricante.

En algunas modalidades, en donde el polietilenglicol 400 se selecciona como el lubricante para la formulación oftálmica, la formulación oftálmica puede comprender en peso, de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.30%, incluyendo de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 0.25%, 0.03% a aproximadamente 0.20%, 0.04% a aproximadamente 0.15%, 0.05% a aproximadamente 0.15%, 0.05% a aproximadamente 0.10%, 0.10% a aproximadamente 0.30%, 0.10% a aproximadamente 0.20%, 0.06% a aproximadamente 0.20%, 0.05% a aproximadamente 0.20%, incluyendo aproximadamente 0.05%, aproximadamente 0.10%, o aproximadamente 0.15% de polietilenglicol 400 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el lubricante puede ser propilenglicol. Por ejemplo, una formulación oftálmica puede incluir en peso, de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.20%, incluyendo de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 0.10%, incluyendo de aproximadamente 0.04% a aproximadamente 0.09%, incluyendo de aproximadamente 0.04% a aproximadamente 0.08%, incluyendo de aproximadamente 0.04% a aproximadamente 0.06%, incluyendo de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 0.10%, incluyendo de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 0.12%, incluyendo de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 0.14%, incluyendo de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.20%, incluyendo de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.15%, incluyendo aproximadamente 0.01%, aproximadamente 0.02%, aproximadamente 0.03%, aproximadamente 0.04%, aproximadamente 0.05%, aproximadamente 0.06%, aproximadamente 0.07%, aproximadamente 0.08%, aproximadamente 0.09%, o aproximadamente 0.10% de propilenglicol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, la formulación oftálmica comprende uno o más componentes para facilitar la aplicación de la formulación oftálmica. Por ejemplo, la formulación oftálmica también puede comprender opcionalmente, un portador farmacéuticamente aceptable, agente antibacteriano, o un conservador. En algunas modalidades, un portador farmacéuticamente aceptable comprende agua purificada.

Algunas modalidades descritas en el presente documento se relacionan con un método para tratar una condición del ojo que afecta de manera adversa la agudeza visual a una distancia cercana de un paciente, que incluye mitigar los síntomas de la presbicia. Un método para tratar los síntomas de la presbicia puede incluir aplicar a uno o ambos ojos de un paciente, una formulación oftálmica como se describe en el presente documento. La formulación oftálmica puede aplicarse al ojo de un paciente como un líquido, un gel, una solución, una suspensión, o cualquier combinación de los mismos. En algunas modalidades, la formulación oftálmica se administra al ojo vía una ruta ocular, incluyendo la aplicación tópica a la conjuntiva.

Una formulación oftálmica puede comprender uno o más componentes, cada componente puede administrarse de manera secuencial o simultánea a uno o ambos ojos de un paciente, para una agudeza visual mejorada, incluyendo el tratamiento de los síntomas de la presbicia. Por ejemplo, la aplicación de una formulación oftálmica que comprende una cantidad efectiva de un agente parasimpaticomimético y una cantidad efectiva de un agonista o antagonista α_1 adrenérgico, puede mitigar los síntomas de la presbicia, mientras que permite la adaptación voluntaria.

En algunas modalidades, una formulación oftálmica como se describe en el presente documento, se aplica a uno o ambos ojos de un paciente que muestra síntomas de presbicia, para mejorar la capacidad del paciente para enfocar los objetos a una distancia cercana, incluyendo los objetos alrededor de una distancia de lectura normal. En algunas modalidades, la aplicación de una formulación oftálmica como se describe en el presente documento, puede mejorar de manera suficiente la agudeza visual a una distancia cercana de un paciente, independiente de otros métodos de tratamiento. Por ejemplo, la administración de una formulación oftálmica como se describe en el presente documento, puede permitir que un paciente enfoque los objetos a una distancia alrededor de una distancia de lectura normal, sin el uso de lentes correctivos o cirugía ocular correctiva. La administración de la formulación oftálmica puede mitigar los síntomas de un paciente en las etapas iniciales de la presbicia, incluyendo permitir la agudeza visual a una distancia cercana sin el uso de lentes o anteojos correctivos.

En algunas modalidades, una formulación oftálmica como se describe en el presente documento se administra a un paciente que tiene síntomas de presbicia, además de síntomas de miopía o hiperopía, para facilitar la agudeza visual a una distancia cercana, de manera que el paciente pueda no necesitar depender del tratamiento correctivo, tal como lentes bifocales/multifocales o lentes de contacto de monovisión o retirarse los anteojos para leer en los miopes.

En algunas modalidades, una formulación oftálmica como se describe en el presente documento se administra a uno o ambos ojos de un paciente, para proporcionar el tratamiento para la presbicia como una alternativa a la cirugía ocular correctiva. Por ejemplo, una formulación oftálmica como se describe en el presente documento, puede administrarse a un paciente que tiene síntomas de presbicia, en donde el paciente prefiere no recibir o no puede recibir cirugía ocular correctiva para tratar la presbicia. La formulación oftálmica como se describe en el presente documento, también puede administrarse a un paciente miope o con hiperopía (con o sin astigmatismo), que tenga síntomas de presbicia, pero que prefiere recibir el tratamiento sólo para el defecto de la visión de lejos. De manera alterna, una formulación oftálmica como se describe en el presente documento, puede administrarse a un paciente que continúa teniendo síntomas de presbicia después de que el paciente se ha sometido a la cirugía ocular correctiva para la presbicia. La formulación oftálmica puede utilizarse en conjunto con la cirugía ocular correctiva para la presbicia, para reducir además los síntomas de la presbicia. En algunas modalidades, la formulación oftálmica como se describe en el presente documento, se aplica a uno o ambos ojos de un paciente, para reducir una declinación en la agudeza visual a una distancia cercana después de someterse a una cirugía ocular correctiva para la visión de lejos a una edad más joven.

En algunas modalidades, la administración de una formulación oftálmica como se describe en el presente documento, facilita la mejora de los síntomas de la presbicia para un paciente que ha revertido una cirugía ocular correctiva recibida previamente para la presbicia. Por ejemplo, la administración de la formulación oftálmica puede permitir el restablecimiento de la binocularidad para un paciente después de la inversión o regresión de una cirugía láser de monovisión recibida previamente para el tratamiento de la presbicia.

En algunas modalidades, una formulación oftálmica como se describe en el presente documento se administra a un paciente para mejorar la capacidad del paciente para enfocar los objetos cercanos, después de que el paciente se ha sometido a una cirugía correctiva para el tratamiento de condiciones oculares diferentes a la presbicia, incluyendo por ejemplo, una cirugía ocular correctiva para el tratamiento de una catarata.

En algunas modalidades, una formulación oftálmica como se describe en el presente documento se utiliza en conjunto con otros tratamientos para las condiciones oculares, incluyendo tratamientos para los síntomas de la presbicia. Por ejemplo, una formulación oftálmica como se describe en el presente documento, puede administrarse a un paciente en conjunto con el uso de lentes intraoculares monofocales, lentes intraoculares multifocales, o lentes intraoculares adaptativos para mejorar la capacidad de enfoque cercano del paciente.

En algunas modalidades, la aplicación de una formulación oftálmica como se describe en el presente documento, es adecuada para reducir los síntomas de la hipertensión ocular. La formulación oftálmica puede administrarse a un ojo de un paciente para mejorar los síntomas de la hipertensión ocular a través de la reducción de la presión intraocular.

Aunque esta invención se ha descrito en el contexto de ciertas modalidades y ejemplos, se entenderá por aquellos con experiencia en la técnica que la invención se extiende más allá de las modalidades descritas de manera específica, a otras modalidades y/o usos alternos de la invención y las modificaciones y equivalentes obvios de la misma. Además, aunque algunas variaciones de las modalidades de la invención se han mostrado y descrito con detalle, otras modificaciones, que están dentro del alcance de esta invención, serán fácilmente evidentes para aquellos con experiencia en la técnica, basándose en esta descripción. También está contemplado que varias combinaciones o subcombinaciones de las características y aspectos específicos de las modalidades, pueden hacerse y caer todavía dentro del alcance de la invención. Deberá entenderse que varias características y aspectos de las modalidades descritas pueden combinarse con, o sustituirse con otras, con el fin de formar modos variables de las modalidades de la invención descrita. Así, se pretende que el alcance de la invención descrita en el presente documento, no deba limitarse por las modalidades particulares descritas anteriormente.

EJEMPLOS

Se realizó un estudio prospectivo bajo un protocolo clínico aprobado por el Comité de Ética Clínica en Colombia. Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado. Un grupo de 20 sujetos con presbicia con una edad promedio de 49.65 años (entre 41 y 57 años de edad) participaron en este estudio. De los 20 sujetos con presbicia, 9 eran emétopes, 5 eran post-LASIK, y 6 eran post-LASIK PresbV. Los emétopes eran aquellos que tenían una visión de lejos perfecta, pero que necesitaban anteojos para corregir la visión de cerca. Los sujetos post-LASIK eran aquellos que recibieron cirugía refractiva para corregir sus visiones de lejos antes de desarrollar presbicia. Los sujetos post-LASIK PresbV eran aquellos que recibieron previamente cirugía refractiva para corregir la presbicia, y notaron una ligera disminución en la visión de cerca con el tiempo.

A cada sujeto se le proporcionó una gota de la formulación oftálmica A en cada ojo. Se tomaron varias mediciones de la visión antes de la administración de la formulación oftálmica A, y a continuación a las 0.5 horas, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 1 semana y 1 mes postadministración en cada ojo y a continuación binocularmente. Las mediciones de la visión realizadas incluyeron agudeza visual no corregida en formato 20/20 para la distancia y Jaeger para cerca (UCVA), agudeza visual mejor corregida (BCVA), Refracción para lejos y cerca, tamaño de la pupila, Prueba de Schirmer, Conteo de Células Endoteliales, Presión Intraocular (IOP), Queratometría y Profundidad de la Cámara Anterior (ACD).

Los ingredientes activos de la formulación oftálmica A incluyen: pilocarpina al 0.247% y Fenilefrina al 0.78%. Los ingredientes adicionales incluyen: Polietilenglicol como lubricante al 0.09%, nepafenaco al 0.023%, y feniramina al 0.034%, y nafazolina al 0.003%.

Mediciones de la UCVA

Tabla 1: Resultados de la UCVA binocular para la visión de cerca en los emétopes, sujetos post-LASIK, sujetos post-PresbV, y promedio de todos los sujetos (formato Jaeger).

UCVA de Cerca (Jaeger)	Emétopes	Post-LASIK	Post-PresbV	Total
Previo a la gota en el ojo	4.44	2.16	3.0	3.44
0.5 horas posteriores	3.07	1.08	1.83	2.20
UCVA de Cerca (Jaeger)	Emétopes	Post-LASIK	Post-PresbV	Total
1 hora	2.29	1.08	1.83	1.85
2 horas	1.96	1.18	1.63	1.67
3 horas	2.07	0.88	1.67	1.65
4 horas	2.29	1.08	2.17	1.95
5 horas	2.51	0.84	2.00	1.94
1 semana	3.29	1.52	1.97	2.45
1 mes	3.51	1.12	1.83	2.41

Los resultados de la UCVA binocular para la visión de cerca muestran que la formulación oftálmica es efectiva para corregir la visión de cerca en los sujetos con presbicia, sin importar si tenían una visión a distancia perfecta o tenían cirugías refractivas previas para corregir la visión a distancia o de cerca. Los mismos resultados se obtuvieron también para las mediciones realizadas en cada ojo de manera separada, indicando que en el tratamiento con la formulación oftálmica es efectivo para tratar ambos ojos, y no es un tratamiento de monovisión. Los resultados indican mejora en la visión de cerca por 2-3 líneas en cada ojo y binocularmente. Sorprendentemente, con sólo 1 gota en cada ojo y administrada una vez, la mejora en la visión de cerca persiste incluso a 1 semana y a 1 mes más tarde, más allá del periodo de acción de la formulación oftálmica. Aunque las mejoras en la visión de cerca se desvanecen un poco después del periodo de acción inicial, el beneficio potencial a largo plazo de la formulación oftálmica se ha demostrado con sólo la instilación de 1 gota.

Tabla 2: Resultados de la UCVA binocular para la visión a distancia en emétopes, sujetos post-LASIK, sujetos post-PresbV, y promedio de todos los sujetos (formato 20/20).

UCVA de Lejos (20/20)	Emétopes	Post-LASIK	Post-PresbV	Total
Previo a la gota en el ojo	20/23.61	20/24.5	20/27.5	20/25
0.5 horas posteriores	20/20.56	20/23	20/21.67	20/21.5
1 hora	20/21.11	20/30	20/20	20/23
2 horas	20/20.56	20/22	20/20.83	20/21
3 horas	20/20	20/20	20/20	20/20
4 horas	20/20	20/20	20/20	20/20
5 horas	20/20	20/21	20/21.67	20/20.75
1 semana	20/20	20/21	20/20.83	20/20.5
1 mes	20/20	20/20	20/20.83	20/20.25

Los resultados de la UCVA binocular para la visión a distancia muestran que la formulación oftálmica no afecta de manera adversa la agudeza visual para la visión a distancia de los sujetos con presbicia, sin importar si tenían una visión a distancia perfecta o si tenían cirugías refractivas previas para corregir la visión a distancia o de cerca. Los mismos resultados se obtuvieron también para las mediciones realizadas en cada ojo de manera separada. Además, los resultados también indican mejora en la visión a distancia entre una y dos líneas binocularmente, y generalmente por una línea en cada ojo. Así, los resultados para la UCVA binocular pueden atribuirse a las mejoras en ambos ojos. Esto también muestra que a diferencia de otras gotas oculares para la presbicia, la formulación oftálmica descrita en el presente documento, es efectiva para mejorar la visión de cerca sin comprometer o afectar de manera adversa la visión a distancia.

Mediciones de la Refracción

Se midió la refracción del ojo pre y postadministración de 1 gota de la formulación oftálmica. Los cambios en la esfera y el cilindro se calcularon de las mediciones y se muestran en la Tabla 3. El cilindro no cambió por la formulación oftálmica, mientras que se observó un cambio leve en la esfera. El cambio en la esfera es más notable a 1 hora después de la administración de la formulación, pero el cambio es sólo la mitad de una dioptría. Puesto que el cilindro no cambia y solamente se observó un cambio leve en la esfera, sólo causó un leve cambio miópico, y por lo tanto no tuvo un efecto adverso en la visión a distancia. En comparación, otras gotas para la presbicia causan un gran cambio miópico para mejorar la visión de cerca, pero también disminuyen la visión a distancia.

Tabla 3: Cambio refractivo después de la administración de 1 gota de la formulación oftálmica (medida en Dioptías).

	Pre	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	1 semana	1 mes
Esfera	0	-0.39	-0.51	-0.36	-0.23	-0.11	-0.10	-0.07	-0.01
Cilindro	0	0.02	-0.04	-0.01	-0.01	0.01	-0.03	-0.01	-0.01

Capacidad de Adaptación

La calidad óptica del ojo se midió utilizando un Analizador HD OQAS antes de la administración de la formulación oftálmica y 2 horas después de la administración de 1 gota en cada ojo. Los resultados muestran que el índice de dispersión objetiva (OSI) del ojo no es afectado por la formulación oftálmica descrita en el presente documento, el intervalo de adaptación mejoró aproximadamente 0.75 dioptrías después de la administración de la formulación oftálmica. También se utilizó un aberrómetro (iTrace) para medir objetivamente la capacidad de adaptación para las visiones a distancia y de cerca, y los resultados concuerdan con aquéllos de la medición OQAS.

Tamaño de la Pupila

El cambio en el diámetro de la pupila también se encontró como mínimo cuando se midió mediante OQAS, iTrace, Pentacam y Autorrefractor. Esto confirma además, que la formulación oftálmica descrita en el presente documento no afecta demasiado el diámetro de la pupila.

Tabla 4: Cambios en el diámetro de la pupila después de la administración de la formulación oftálmica. (Medidas en mm)

Diámetro de la pupila	Pre	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	1 semana	1 mes
Autorrefractor	4.86	4.64	4.78	4.74	4.55	4.42	4.42	4.72	4.79
Pentacam	3.12	3.67	3.77	3.47	3.21	3.13	3.07	3.14	3.09

Profundidad de la Cámara Anterior (ACD)

La ACD se midió mediante Pentacam, y los resultados se muestran en la Tabla 5. Ocurrió ligeramente una poca profundidad de la cámara anterior, pero no suficiente para resultar en problemas. Esto es diferente de otras formulaciones para la presbicia, debido a que otras formulaciones harían menos profunda la ACD para lograr la visión de cerca mejorada.

Tabla 5: ACD de los ojos en varios momentos después de la administración de la formulación oftálmica. (Medida en mm)

	Pre	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	1 semana	1 mes
ACD	3.21	3.16	3.16	3.18	3.16	3.16	3.13	3.19	3.21

5

Presión Intraocular (IOP)

10

La IOP se midió mediante los Tonómetros de Goldmann y Pascal, y los resultados se muestran en la Tabla 6. La IOP es importante para evaluar la seguridad de la formulación oftálmica, puesto que una IOP alta puede ser peligrosa para el nervio óptico, y puede causar daños irreversibles con el tiempo. Los resultados muestran que la formulación oftálmica no incrementa la IOP, y por lo tanto, es segura.

Tabla 6: IOP de los ojos a varios momentos antes y después de la administración de la formulación oftálmica. (Medida en in mm de Hg)

15

IOP	Pre	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	1 semana	1 mes
Pascal	17.34	17.31	17.14	17.46	16.54	16.43	15.61	17.09	17.06
Goldmann	14.28	14.23	13.90	14.18	13.25	13.03	12.55	13.68	14.08

20

Cantidad y Calidad de las Lágrimas

25

La prueba de Schirmer mide la cantidad de la lágrima del lagrimal. Los resultados muestran que la formulación oftálmica no tiene un efecto adverso en la película lagrimal, por lo tanto, es menos probable de causar problemas de ojo seco. La calidad de la película de la lágrima postadministración de la formulación oftálmica también se midió utilizando OQAS. Los resultados muestran que la formulación oftálmica no tiene un efecto adverso en la calidad de la película de la lágrima, así como en el uso a largo plazo.

30

Queratometría

35

La curvatura de la córnea en su meridiano plano y elevado se midió pre y postadministración de 1 gota de la formulación oftálmica a varios intervalos. Los resultados muestran que la curvatura de la córnea es más elevada a la media hora y 1 hora después de la administración, cuando la formulación oftálmica tiene el mayor efecto y cuando ocurre la mayor adaptación.

Conteo de las Células Endoteliales

40

Las células endoteliales se encuentran en la córnea, y el conteo de las células endoteliales de la córnea puede indicar la salud de la córnea. Los conteos de células endoteliales de los sujetos se recolectaron como una parte del estudio de seguridad de la formulación oftálmica. Los resultados muestran que el conteo de las células endoteliales no disminuye después de la administración de la formulación oftálmica, lo que indica que la formulación oftálmica no tiene un efecto adverso en la córnea, y es segura para el uso a largo plazo.

45

50

55

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación oftálmica que comprende una cantidad eficaz de pilocarpina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y nafazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma..
- 10 2. La formulación oftálmica de conformidad con la reivindicación 1, en donde la fenilefrina está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% en peso.
- 15 3. La formulación oftálmica de conformidad con la reivindicación 2, en donde la fenilefrina está presente en una cantidad de aproximadamente 0.7% a aproximadamente 2.2% en peso
4. La formulación oftálmica de conformidad con las reivindicaciones 1-3, en donde la pilocarpina está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 0.7% en peso
- 20 5. La formulación oftálmica de conformidad con las reivindicaciones 1-4, en donde el antihistamínico se selecciona del grupo que consiste de feniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, desclorfeniramina, triprolidina, bromfeniramina, yodofeniramina, fluorfeniramina, y una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
- 25 6. La formulación oftálmica de conformidad con la reivindicación 5, en donde el antihistamínico es feniramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
7. La formulación oftálmica de conformidad con la reivindicación 9, en donde la feniramina está presente en una cantidad de aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.09% en peso.
- 30 8. La formulación oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende además un fármaco antiinflamatorio no esteroideo seleccionado del grupo que consiste en nepafenac, meloxicam, diclofenac, bendazac, ketorolac, oxyphenbutazone, bromfenac, flurbiprofen, pranoprofen, fibrenfenac y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 9. La formulación oftálmica de la reivindicación 8, en la que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se selecciona del grupo que consiste en nepafenac y meloxicam.
- 40 10. La formulación oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso en la mejora, reducción o tratamiento de la presbicia.
- 45 11. La formulación oftálmica para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la fenilefrina está presente en una cantidad de 0,5% a 3% en peso y la pilocarpina está presente en una cantidad de 0,1% a 0,7% en peso.

40

45

50

55