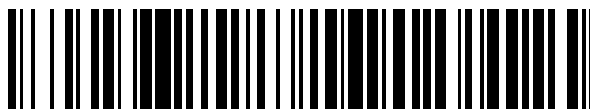


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 141**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2014** **PCT/US2014/014505**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014** **WO14121232**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2014** **E 14704747 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019** **EP 2950783**

54 Título: **Colirio que comprende ácido hialurónico de sodio y carboximetilcelulosa**

30 Prioridad:

**01.02.2013 US 201361759710 P**

**14.03.2013 US 201361785857 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.02.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BEARD, BEREETH J.;**  
**BLANDA, WENDY M.;**  
**MARSH, DAVID A.;**  
**SIMMONS, PETER A.;**  
**VEHIGE, JOSEPH G.;**  
**HAIXIA, LIU y**  
**MATSUMOTO, STEVEN S.**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

### Observaciones:

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

ES 2 741 141 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**

Colirio que comprende ácido hialurónico de sodio y carboximetilcelulosa

**5 Campo de la invención**

Las realizaciones descritas en la presente memoria se refieren a las formulaciones y métodos de uso para las formulaciones de colirio que comprenden carboximetilcelulosa (CMC) y ácido hialurónico (AH), con una mejor distribución en la córnea durante el parpadeo.

**10 Resumen de la técnica relacionada**

La carboximetilcelulosa (CMC) y el ácido hialurónico (AH) son ambos compuestos que pueden utilizarse en formulaciones oftálmicas comerciales.

La patente US-5017229 "Water Insoluble Derivatives of Hyaluronic Acid" describe un gel biocompatible insoluble en agua que incluye el producto de reacción del ácido hialurónico, un polisacárido polianiónico, y un agente activador. La CMC es uno de los polisacáridos polianiónicos reivindicados. El producto reivindicado no es un colirio sino una película o un gel.

La solicitud US-2010/0086512 "Mucomimetic compositions and uses thereof" describe un colirio que comprende un agente antimicrobiano catiónico con magnesio, calcio o un complejo de magnesio/calcio de un polímero aniónico como el AH y/o la CMC. La solicitud de patente reivindica la mucoadhesión y la eficacia mantenida del agente antimicrobiano.

La US-6472379, "Angiogenesis inhibition", describe una formulación que inhibe la angiogénesis y que contiene AH, CMC, y carbodiimida como película o como gel.

En el Asian Journal of Surgery, Volumen 33, número 1, enero de 2010, páginas 25-30, Yoo Seung Chung y col. analizan el "Efecto antiadhesivo y la seguridad de una solución de hialuronato sódico y carboximetilcelulosa sódica en la cirugía de la tiroides". La adhesión posterior a la tiroidectomía no se redujo utilizando una solución de combinación de AH-CMC.

En el Journal of Cornea and External Disease, Ji Hwan Lee y col. analizan la "Eficacia del hialuronato sódico y de la carboximetilcelulosa en el tratamiento de la enfermedad leve o moderada del ojo seco". Se trata de un estudio clínico donde los pacientes reciben una solución de hialuronato de sodio al 0,1 % o una solución de CMC al 0,5 %. Sin embargo, el estudio no trata la combinación de AH y CMC conjuntamente.

Genzyme, Inc., produce una película antiadhesión denominada Seprafilm. La película consta de AH y CMC.

El documento WO 2009/157596 1 describe una composición oftálmica para la prevención y tratamiento de enfermedades oculares, que comprende ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y carboximetilcelulosa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

**Breve resumen de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación de colirio que comprende carboximetilcelulosa (CMC) y ácido hialurónico (AH) con una distribución mejorada en la córnea durante el parpadeo. Las composiciones de la presente invención son las que se definen en las reivindicaciones adjuntas.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse a una persona que padezca un síndrome de ojo seco, y pueden proporcionar una distribución mejorada en la córnea durante el parpadeo.

Las composiciones de la presente invención también pueden utilizarse para mejorar la agudeza visual de una persona que la necesite. Esto puede lograrse mediante la administración tópica de la composición de la invención a una persona. Puede permitir una mejor distribución en la córnea durante el parpadeo. Preferiblemente, dicha persona sufre de síndrome de ojo seco.

Una ventaja de la CMC es que las relaciones ocular a sistémica mejoran con formulaciones de CMC viscosas. Una ventaja del AH es que la viscosidad dependiente de cizallamiento del AH proporciona una mejor distribución en la córnea durante el parpadeo.

Hay un aumento de viscosidad que se observa cuando se mezcla carboximetilcelulosa (CMC) al 0,5 % con ácido hialurónico (AH) al 0,1 %. El aumento en la viscosidad es más que aditivo, algo que es inesperado. Estas propiedades mejoradas son mayores de las que se esperaría en teoría.

**Breve descripción de los dibujos**

La **Figura 1** describe las curvas de viscosidad determinadas para CMC en PBS, AH en PBS, CMC con AH medido y CMC con AH esperado.

La **Figura 2** describe la viscosidad Brookfield a 60 RPM determinada para CMC en PBS, AH en PBS, CMC con AH medido y CMC con AH esperado.

Las **Figuras 3A-I** describen los resultados del ensayo clínico y la puntuación de formulaciones ensayadas en diversas categorías conforme a un estudio que se describe con mayor detalle más adelante durante la duración del estudio.

La **Figura 4** describe el cambio respecto al valor inicial del tiempo de ruptura lagrimal para las formulaciones ensayadas conforme a un estudio descrito con mayor detalle más adelante durante la duración del estudio.

La **Figura 5** ilustra el cambio en el valor inicial conforme a un estudio descrito con mayor detalle más adelante para la tinción corneal y conjuntival combinadas en formulaciones ensayadas durante el estudio.

La **Figura 6** ilustra el cambio en el valor inicial conforme a un estudio descrito con mayor detalle más adelante para la tinción corneal y conjuntival combinadas en formulaciones ensayadas durante la duración del estudio para un subgrupo que muestra tinción clínicamente importante.

La **Figura 7** ilustra el cambio en el valor inicial conforme a un estudio descrito con mayor detalle más adelante para la tinción corneal en formulaciones ensayadas durante la duración del estudio para un subgrupo que muestra tinción clínicamente importante.

La **Figura 8** ilustra el cambio en el valor inicial según un estudio descrito con mayor detalle más adelante para la tinción corneal en formulaciones ensayadas durante la duración del estudio.

La **Figura 9** ilustra el cambio en ardor y escozor oculares durante la duración de un estudio descrito de forma más detallada más adelante.

La **Figura 10** ilustra el cambio en la sequedad ocular durante la duración de un estudio descrito de forma más detallada más adelante.

La **figura 11** ilustra el cambio en la epiteliopatía palpebral con efecto parabrisas durante la duración de un estudio descrito con más detalle más adelante.

**Descripción detallada de la invención**

En un aspecto de la invención, se proporciona una formulación de colirio como se define en la reivindicación 1 adjunta.

Una ventaja de la CMC es que las relaciones ocular a sistémica mejoran con formulaciones de CMC viscosas. Una ventaja del AH es que la viscosidad dependiente de cizallamiento del AH proporciona una mejor distribución en la córnea durante el parpadeo.

Hay un aumento de la viscosidad que se observa cuando aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de carboximetilcelulosa (CMC) se mezcla con aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,15 % de ácido hialurónico (AH). Hay un aumento de viscosidad que se observa cuando se mezcla aproximadamente 0,5 % de carboximetilcelulosa (CMC) con aproximadamente 0,1 % de ácido hialurónico (AH). Hay un aumento de la viscosidad que se observa cuando se mezcla carboximetilcelulosa (CMC) al 0,5 % con ácido hialurónico (AH) al 0,1 %. El aumento en la viscosidad es más que aditivo, algo que es inesperado. Por lo tanto, se reivindica el descubrimiento de una nueva formulación de colirio que tiene propiedades mejoradas en comparación con las formulaciones con componentes individuales. Estas propiedades mejoradas son mayores de las que se esperaría en teoría.

La siguiente Tabla enumera algunos ejemplos de formulaciones preferidas.

Tabla 1: Formulaciones

| Ingrediente                   | Formulación 1:<br>Concentración, %<br>(p/v) | Formulación 2:<br>Concentración, %<br>(p/v)* | Formulación 3:<br>Concentración, %<br>(p/v)* | Función          |
|-------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|
| Carboximetilcelulosa de sodio | 0,5 % p/v                                   | 0,5 % p/v                                    | 0,5 % p/v                                    | Sustancia activa |
| Glicerina                     | 0,9 % p/v                                   | 0,9 % p/v                                    | 0,9 % p/v                                    | Sustancia activa |
| Hialuronato de sodio          | 0,1 % p/v                                   | 0,15 % p/v                                   | 0,10 % p/v                                   | Viscosidad ady.  |

|                                     |             |             |             |                   |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------------|
| Purite®                             | 0,01 % p/v  | 0,01 % p/v  | 0,01 % p/v  | Conservante       |
| Ácido bórico                        | 0,7 % p/v   | 0,7 % p/v   | 0,7 % p/v   | Agente tamponador |
| Borato sódico decahidratado         | 0,2 % p/v   | 0,2 % p/v   | 0,2 % p/v   | Agente tamponador |
| Citrato sódico dihidratado          | 0,1 % p/v   | 0,1 % p/v   | 0,1 % p/v   | Agente tamponador |
| Cloruro potásico                    | 0,14 % p/v  | 0,14 % p/v  | 0,14 % p/v  | Excipiente        |
| Cloruro cálcico dihidratado         | 0,006 % p/v | 0,006 % p/v | 0,006 % p/v | Excipiente        |
| Cloruro de magnesio hexahidratado   | 0,006 % p/v | 0,006 % p/v | 0,006 % p/v | Excipiente        |
| Eritritol                           | 0,5 % p/v   | 0,5 % p/v   | 0,25 % p/v  | Excipiente        |
| Levocarnitina                       | --          | --          | 0,25 % p/v  | Excipiente        |
| Hidróxido sódico                    | pH 7,2      | pH 7,2      | pH 7,2      | Ajuste de pH      |
| Ácido clorhídrico                   | pH 7,2      | pH 7,2      | pH 7,2      | Ajuste de pH      |
| Agua para inyección/agua purificada | 100 % p/v   | 100 % p/v   | 100 % p/v   | Ajuste CS         |

\* = no forma parte de la presente invención

La carboximetilcelulosa utilizada en las realizaciones descritas en la presente memoria es preferiblemente de cualquier grado que pueda formularse para uso tópico. La carboximetilcelulosa es carboximetilcelulosa de sodio. Más preferiblemente, la carboximetilcelulosa es caboximetilcelulosa de sodio con una viscosidad baja.

El AH utilizado en las realizaciones descritas en la presente memoria es preferiblemente de cualquier grado que pueda formularse para uso tópico. Preferiblemente, el ácido hialurónico está en forma de hialuronato de sodio. En algunas realizaciones, el ácido hialurónico tiene una viscosidad intrínseca de aproximadamente 0,5 m<sup>3</sup>/kg a aproximadamente 4,0 m<sup>3</sup>/kg, más preferiblemente aproximadamente 1,1 m<sup>3</sup>/kg a aproximadamente 2,0 m<sup>3</sup>/kg, o también más preferiblemente aproximadamente 2,5 m<sup>3</sup>/kg a aproximadamente 4,0 m<sup>3</sup>/kg. Algunas realizaciones pueden tener una viscosidad intrínseca de aproximadamente 2,2 m<sup>3</sup>/kg a aproximadamente 2,6 m<sup>3</sup>/kg, y algunas realizaciones pueden tener una viscosidad intrínseca de aproximadamente 1,1 m<sup>3</sup>/kg a aproximadamente 3,0 m<sup>3</sup>/kg.

Esta formulación demuestra una caída marcada en la viscosidad después de la aplicación de una fuerza de cizallamiento; el uso de un colirio humectante con una alta caída de la viscosidad por cizallamiento sugiere que, cuando la formulación se aplica al ojo, el párpado producirá una fuerza de cizallamiento suficiente para producir un colirio confortable de baja viscosidad.

Sin embargo, una vez en el fondo de saco (es decir, en una esquina del ojo) donde no hay cizallamiento, la formulación debería hacerse rápidamente más viscosa. Tener este “depósito” de polímeros viscosos mantendrá un nivel sostenido de polímeros en el fluido lagrimal. Los polímeros en el fluido lagrimal limitarán la evaporación de las lágrimas y, de este modo, contrarrestan el ojo seco. De forma concomitante, la fuerza de cizalladura del párpado debería impedir que los polímeros se vuelvan demasiado viscosos y haga la visión borrosa.

Además, el material viscoso en el fondo de saco (p. ej., en la punta y en el canalículo) retrasa el drenaje de las lágrimas del ojo y, por lo tanto, tiene una segunda acción para tratar el ojo seco acumulando fluido lagrimal delante del ojo.

En algunas realizaciones, las composiciones y métodos dirigidos a composiciones de colirio incluyen un alfa-hidroxiácido (“AHA”) que es el lactato de sodio.

Se ha descubierto que las composiciones y formulaciones que contienen AHA pueden beneficiarse de la inclusión de un AHA, ya que un AHA puede exfoliar las células (como las células ya dañadas por el ojo seco y otras enfermedades oculares) de forma suave y selectiva. Por tanto, algunas realizaciones pueden comprender la administración de una formulación que contiene AHA que también comprende solutos compatibles. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que dichas formulaciones pueden proteger a las células (p. ej., células oculares y de la conjuntiva) frente al estrés y facilitar la renovación celular. Esto puede aumentar la salud ocular general del ojo al que se aplica la formulación.

Una superficie ocular normal está cubierta de células epiteliales de la córnea y de la conjuntiva no queratinizadas. Las células epiteliales superficiales no queratinizadas producen mucinas unidas (glicocáliz) que recubren la superficie ocular para crear una superficie hidrófila que estabiliza la película lagrimal. Las células caliciformes están intercaladas entre células epiteliales conjuntivales y segregan mucinas no unidas solubles que estabilizan la película lagrimal reduciendo la tensión superficial, y lubrican y protegen la superficie ocular. Para la estructura y función especial de la superficie ocular, es de máxima preferencia mantener las células epiteliales no queratinizadas para mantener su salud e integridad.

Sin embargo, en una condición adversa como el ojo seco, la integridad de la superficie ocular puede perturbarse debido al estrés por hiperosmolaridad y/o desecación. De nuevo, sin pretender imponer ninguna teoría, algunos estudios han demostrado que el estrés hiperosmótico puede activar la ruta de señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno, que además da lugar a metaplasia escamosa, o “cornificación”. La cornificación altera la función de barrera del epitelio corneal. Las células epiteliales cornificadas pueden perder entonces su cobertura de glicocálix y se hidratan de forma deficiente, desestabilizando de este modo la película lagrimal y exacerbando la desecación ocular. Algunas investigaciones han demostrado que las células del epitelio conjuntival cornificado pueden atrapar las células caliciformes conjuntivales, bloqueando su secreción mucosa y degradando además la calidad y estabilidad de la lágrima.

Por tanto, sería ventajoso proporcionar una formulación que contenga AHA que proteja las células epiteliales oculares del estrés y/o de la cornificación. Además, sería ventajoso proporcionar una formulación que contenga AHA que facilite la exfoliación de las células cornificadas, mejorando así la renovación de la superficie ocular.

La formulación que contiene AHA comprende uno o más componentes de soluto que son levocarnitina, betaína, glicerina y eritritol. Algunos estudios han demostrado que estas moléculas pequeñas pueden proteger a las células del estrés hiperosmótico. De nuevo, sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que estos componentes de soluto pueden entrar y acumularse en las células, equilibrando de este modo la diferencia osmótica con el fluido extracelular. Algunos estudios sobre células epiteliales corneales cultivadas han descubierto que estos y otros solutos similares reducían significativamente los niveles de activación de la MAPK en respuesta al estrés hiperosmótico. Dado que se cree que la cornificación podría estar mediada por la MAPK, unos solutos compatibles pueden evitar la cornificación celular, así como la inflamación y otros daños.

Los AHA, que incluyen ácido láctico y ácido glicólico, se han utilizado ampliamente en el cuidado de la piel como exfoliante suave a una concentración baja. Se cree que los AHA afectan selectivamente a la queratinización epitelial, disminuyendo de este modo la cohesión celular entre los corneocitos a los niveles más bajos del estrato córneo. Esta acción promueve la exfoliación de la capa más externa de la piel. Especialmente cuando se utilizan a una concentración elevada y pH bajo, los AHA pueden producir una pérdida rápida de células de la piel, como se observa en un “exfoliado químico”. Sin embargo, el efecto exfoliante de los AHA no puede atribuirse únicamente a su pH bajo, dado que muchos productos para la piel que contienen AHA tienen un pH casi neutro con un efecto exfoliante suave pero eficaz.

En consecuencia, en una realización, una composición preferida comprende un tampón de lactato de sodio. Esta composición puede ser ventajosa para promover la exfoliación de las células epiteliales cornificadas para mantener la integridad de la superficie ocular. La eliminación de las células cornificadas también puede eliminar la formación de manchas secas sobre la superficie ocular y mejorar la distribución de la película lagrimal sobre la superficie ocular. Además, la eliminación del epitelio cornificado puede abrir las células caliciformes atrapadas y ayudar a la recuperación de la función de las células caliciformes para permitir un mejor suministro de mucinas a la superficie ocular. La combinación de los dos efectos puede ser además ventajosa para estabilizar la película lagrimal y para proteger la superficie ocular. El tampón de lactato también puede ser más biocompatible con otros tampones comúnmente utilizados, ya que el lactato es un subproducto del metabolismo de la glucosa que existe de forma natural en las lágrimas. Los estudios han demostrado que el lactato puede participar en la curación de heridas estimulando la síntesis de colágeno y de hialuronano. Además, siendo un soluto pequeño, el lactato también puede servir de osmolito intracelular que protege a la superficie ocular del estrés hiperosmótico mediante un mecanismo similar a, o sinérgico con, los solutos osmoprotectores compatibles. La osmoprotección potencial del lactato puede ayudar a reducir de forma adicional la cornificación.

En la Tabla 2 que sigue se especifica una formulación preferida que contiene AHA.

Tabla 2: Formulaciones

| Ingrediente                          | Formulación 4:<br>Concentración,<br>% (p/v) | Función              |
|--------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------|
| Carboximetilcelulosa sódica          | 0,5 % p/v                                   | Sustancia activa     |
| Glicerina                            | 1,0 % p/v                                   | Sustancia activa     |
| Hialuronato de sodio                 | 0,1 % p/v                                   | Viscosidad ady.      |
| Lactato de sodio                     | 0,3 % p/v                                   | Agente<br>tamponador |
| Cloruro potásico                     | 0,14 % p/v                                  | Excipiente           |
| Cloruro cálcico dihidratado          | 0,006 % p/v                                 | Excipiente           |
| Cloruro de magnesio<br>hexahidratado | 0,006 % p/v                                 | Excipiente           |
| Eritritol                            | 0,5 % p/v                                   | Excipiente           |
| Levocarnitina                        | 0,25 % p/v                                  | Excipiente           |
| Hidróxido sódico                     | pH 6,2-7,0                                  | Ajuste de pH         |
| Ácido clorhídrico                    | pH 6,2-7,0                                  | Ajuste de pH         |

|                                     |           |           |
|-------------------------------------|-----------|-----------|
| Agua para inyección/agua purificada | 100 % p/v | Ajuste CS |
|-------------------------------------|-----------|-----------|

La carboximetilcelulosa utilizada en las realizaciones descritas en la presente memoria es preferiblemente de cualquier grado que pueda formularse para uso tópico. La carboximetilcelulosa es carboximetilcelulosa de sodio. Más preferiblemente, la carboximetilcelulosa es caboximetilcelulosa de sodio con una viscosidad baja.

El AH utilizado en las realizaciones descritas en la presente memoria es preferiblemente de cualquier grado que pueda formularse para uso tópico. Preferiblemente, el ácido hialurónico está en forma de hialuronato de sodio. En algunas realizaciones, el ácido hialurónico tiene una viscosidad intrínseca de aproximadamente 0,5 m<sup>3</sup>/kg a aproximadamente 4,0 m<sup>3</sup>/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,9 m<sup>3</sup>/kg a aproximadamente 3,0 m<sup>3</sup>/kg. En algunas realizaciones preferidas, el ácido hialurónico tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 2,6 millones de Daltons. En algunas otras realizaciones preferidas, el ácido hialurónico tiene una viscosidad intrínseca de aproximadamente 1,1 m<sup>3</sup>/kg a aproximadamente 2,0 m<sup>3</sup>/kg. En algunas otras realizaciones preferidas, el ácido hialurónico tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,2 millones de Daltons.

#### Ejemplo 1

En una prueba, que se muestra a continuación, se ensayaron soluciones de CMC al 0,5 % y AH al 0,1 % para determinar la viscosidad en comparación con una solución que contenía CMC al 0,5 % y AH al 0,1 % (Formulación 1 de la tabla anterior). En varias frecuencias distintas ensayadas, la viscosidad de la formulación de combinación fue mayor que el valor predicho (calculado mediante la adición de los valores para las formulaciones individuales). Esto demuestra que la viscosidad deseada puede obtenerse utilizando menos CMC y/o AH de lo que podría predecirse si se utiliza una combinación en vez de un solo polímero.

Como se ha afirmado anteriormente, la característica de fluidificación por cizallamiento es una característica deseable de las formulaciones de AH. Sin embargo, el AH es bastante costoso en comparación con la CMC. En el ejemplo donde se ensayó la viscosidad de soluciones de CMC al 0,5 % y AH al 0,1 % en comparación con una solución que contenía CMC al 0,5 % y AH 0,1 %, la fluidificación por cizallamiento puede cuantificarse tomando la relación de la viscosidad, en centipoise (cps), a 1/s respecto a la viscosidad a 10/s. Estos resultados se resumen en la Tabla 3 que sigue, y también en la Figura 1. La figura 2 ilustra la viscosidad en cps a 60 rpm.

Tabla 3: Fluidificación por cizallamiento

| Formulación                     | Frecuencia (1/s) |      |      |      |       |        |        |
|---------------------------------|------------------|------|------|------|-------|--------|--------|
|                                 | 1                | 10   | 100  | 1000 | 10000 | 30 rpm | 60 rpm |
| CMC al 0,5 % en PBS             | 6,4              | 3,6  | 3,2  | 3,2  | 3,2   | 2,5    | 2,5    |
| AH al 0,1 % en PBS              | 9,5              | 7,7  | 6,7  | 4,8  | 3,2   | 5,7    | 5,7    |
| CMC al 0,5 % + AH al 0,1 %      | 15,9             | 11,3 | 9,9  | 8    | 6,2   | 8,2    | 8,2    |
| CMC al 0,5 % + AH al 0,1 % real | 25               | 16,5 | 14,2 | 10,2 | 6,2   | 13,5   | 13,1   |

Aunque hay más CMC que AH en la formulación, la relación de fluidificación por cizallamiento de la combinación es alta, cercana a la del AH solo. Esto muestra que puede hacerse que una formulación con CMC se fluidifique por cizallamiento con la adición de AH.

En este momento, no se sabe si la relación de CMC 0,5 % a AH 0,1 % es la relación óptima de estos polímeros. Podría obtenerse una ganancia aún mayor en viscosidad y fluidificación por cizallamiento mediante una combinación ligeramente distinta de CMC y AH.

Sin pretender imponer ninguna teoría, es posible que el aumento inesperado de viscosidad demuestre que los polímeros tienen una interacción positiva inesperada. Es improbable que esta interacción sea una interacción carga-carga dado que tanto el hialuronato de sodio como la carboximetilcelulosa sódica tienen una carga ligeramente negativa cuando están en solución. Es probable que la interacción sea un entrelazamiento de cadenas, que puede tener una ventaja clínica positiva. Se teoriza, clínicamente, que la CMC puede tener más fuerza de unión a las células corneales mientras que AH es un mejor lubricante pero tiene menos retención de superficie ocular. Combinados, la CMC ayuda a la retención del AH, mediante el entrelazado, a la membrana celular.

La atracción AH-CMC-córnea ofrece un mejor y más duradero sistema lubricante. Además, dado que se ha demostrado que ambos polímeros contribuyen a la migración celular *in vitro*, podría haber una ventaja mejorada combinada *in vivo*.

#### Ejemplo 2

Las pruebas se llevaron a cabo en humanos voluntarios, utilizando dos formulaciones de CMC-AH. La primera formulación utilizó una formulación de CMC al 0,5 % y AH al 0,1 % ("EDNP-1") establecida anteriormente como

Formulación 1 en la Tabla 1. La segunda formulación utilizó una formulación de CMC al 0,5 % / AH al 0,15 % ("EDNP-2") establecida anteriormente como Formulación 2 en la Tabla 1. Las dos Formulaciones se compararon con un producto existente que se sabía era eficaz en el tratamiento del ojo seco: Refresh® Tears con CMC al 0,5 %, sales, y Purite® ("Refresh"). Es importante señalar que el producto Refresh utilizado en las pruebas no supone, en sentido estricto, un control con poca actividad terapéutica (p. ej., solución salina pura). Más bien, el producto Refresh representa un producto establecido y exitoso que se sabe es eficaz para tratar el ojo seco.

Hubo aproximadamente 100 personas en cada grupo de tratamiento, con la dosificación que fuera necesaria, y al menos dos veces al día, durante 90 días. El criterio de valoración principal fue un cambio en el Ocular Surface Disease Index (Índice de enfermedad de la superficie ocular - OSDI) en el día 90 de la prueba. El OSDI es una prueba estandarizada de 12 preguntas que pregunta a pacientes sobre la existencia y severidad de diversos atributos relacionados con el ojo seco, que incluyen sensibilidad a la luz, sensación de arenilla, visión borrosa y confort ocular en diversos momentos y al realizar diversas actividades.

La población del estudio consistió en usuarios actuales de colirios con síntomas leves a severos y síntomas de ojo seco, para obtener una población generalmente heterogénea que proporcione una buena indicación de la eficacia de las dos formulaciones ensayadas. Por lo tanto, la población presentó un OSDI de entre 18 y 65, y un tear breakup time (tiempo de ruptura lagrimal - TBUT) inferior a 10 segundos, y presentando alguna tinción superficial corneal y/o conjuntival. Se excluyó a pacientes que mostraban un ojo seco especialmente severo.

Las figuras 3A-F muestran la puntuación promedio en subcategorías específicas de OSDI para las formulaciones ensayadas. En la figura 3A, los síntomas oculares de OSDI para EDNP-1 parecieron mejorar respecto a las Formulaciones 2 y al producto Refresh. Esto se demuestra por la puntuación promedio de OSDI más baja (o mejora desde el valor inicial) al final del periodo de 90 días. La figura 3B, que muestra la puntuación mediana de síntomas oculares de OSDI, también muestra que EDNP-1 tiene una mayor mejora mediana comparado con las demás Formulaciones.

La figura 3C muestra que la puntuación promedio de función visual de OSDI para EDNP-1 también exhibe el mayor nivel de mejora comparado con EDNP-2 y Refresh al final del periodo de 90 días. En la figura 3D, la puntuación mediana de función visual de OSDI muestra que EDNP-1 es ligeramente mejor que Refresh.

La Figura 3E ilustra que la puntuación promedio de OSDI para desencadenantes ambientales muestra también la mayor mejora para EDNP-1, comparado con EDNP-2 y Refresh, al final del periodo de 90 días. La puntuación mediana ilustrada en la figura 3F muestra que EDNP-1 y 2 son superiores a Refresh.

La Figura 3G examina específicamente la puntuación promedio del síntoma de sequedad para la sequedad ocular percibida durante el estudio. Aquí, mientras que todas las composiciones mostraron cierta mejora con respecto al valor inicial, EDNP-1 mostró la mayor mejora durante el estudio.

La Figura 3H ilustra los resultados de administrar EDNP-1 comparado con Refresh en un subgrupo del estudio que padece de ojo seco severo, como evidencia una puntuación combinada de manchas corneales y conjuntivales mayor o igual a 15 (la relevancia del manchado en la severidad del ojo seco se explica más adelante con mayor detalle). Aquí, EDNP-1 se comportó mejor que Refresh en todas las visitas de seguimiento del día 7 al día 90, como muestra la reducción de la puntuación OSDI desde el valor inicial.

La Figura 3I ilustra el cambio de puntuación de manchado (una vez más se explica con mayor detalle más adelante) para un subgrupo del estudio que padecía un ojo seco severo, con respecto a una escala EVA de síntomas de sequedad mayor o igual a 66. La escala de síntomas de sequedad ocular EVA califica la severidad general de sequedad ocular en un paciente a lo largo de una semana, donde un valor cero indica ausencia de sequedad ocular, hasta una puntuación máxima posible de 100, que indica sequedad máxima. La escala EVA de sequedad ocular mide el único síntoma de sequedad ocular, en contraste con la puntuación OSDI, que es una evaluación completa de los síntomas de ojo seco, incluyendo incomodidad ocular, activada por el ambiente, y síntomas relacionados con la visión. Aquí, la formulación EDNP-1 se comportó mejor que Refresh en la reducción de tinción corneal y conjuntival durante el estudio.

La Figura 4 es un gráfico que muestra el cambio medio en tiempo de ruptura lagrimal, en segundos, desde el principio del estudio durante 90 días. Aquí, EDNP-2 mostró un mayor cambio medio en el tiempo de ruptura lagrimal comparado con EDNP-1 y Refresh.

La Figura 5 muestra el cambio medio durante el estudio respecto al valor inicial de tinción corneal y conjuntival combinadas en todo el grupo de tratamiento. De forma general, la tinción corneal y conjuntival se determina administrando un colorante en el ojo que sea capaz de teñir las superficies oculares expuestas, como la fluoresceína, el rosa de bengala y el verde lisamina. Se cree que la tinción indica áreas del ojo que han sido dañadas como resultado del ojo seco, y se ha postulado que los colorantes tiñen las superficies epiteliales oculares que carecen de una capa protectora de la proteína mucina o que de otro modo presentan superficies con células epiteliales expuestas y desprotegidas. El manchado ocular puede puntuarse sobre la base del lugar y la cantidad de tinción en distintas secciones y regiones del ojo. Por ejemplo, la córnea puede subdividirse en varias secciones, y cuantificarse la cantidad de tinción cuantificada y asignándose una puntuación. Puede aplicarse una

puntuación similar a la conjuntiva. Pueden encontrarse ejemplos de tales metodologías por ejemplo en Foulks, “Challenges and Pitfalls in Clinical Trials of Treatments for Dry Eye,” *Ocular Surface*, V. 1, N. 1, págs. 20-30 (2003); y Baudouin y col. “Randomized, phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease,” *Eur J Ophthalmol*, 2012; 22(5):751-761.

En el presente estudio se utilizó una NEI Grid con un total de 11 zonas distribuidas por el ojo. La puntuación se asignó utilizando un fundamento similar al estudio de Baudouin citado anteriormente, en donde se puntuaron distintas zonas oculares en relación con el grado de tinción, lo que a su vez indicaba la severidad del ojo seco. Aquí, EDNP-1 y 2 fueron mejores que Refresh en la reducción de la tinción ocular, y en particular al final del estudio.

Volviendo ahora a la Figura 6, se siguieron las puntuaciones medias de tinción corneal y conjuntival durante el estudio para el subgrupo de tinción clínicamente importante, y se comparó con la puntuación de tinción al comienzo del estudio. Se estableció una puntuación de tinción clínicamente importante en igual o mayor que 15, definiéndose así el subgrupo de tinción clínicamente importante. Esta puntuación se utilizó como indicación de los pacientes que padecen un ojo seco más severo, y la puntuación indica que al menos un tercio de las 11 zonas oculares tendría una puntuación de tinción mayor que 1. Aquí, tanto EDNP-1 como EDNP-2 fueron significativamente mejores que Refresh en la reducción de la tinción corneal y conjuntival en un estudio de población con ojo seco severo, como se muestra mediante la mejora (reducción) de las puntuaciones de tinción.

Centrándose en el grado de tinción corneal en el subgrupo clínicamente importante, la Figura 7 muestra la mejora media respecto al valor inicial en este grupo durante el estudio. Específicamente, mediante el criterio de valoración del estudio, se descubrió que EDNP-1 era muy superior a las otras dos formulaciones en la reducción del grado de tinción corneal, y como tal del ojo seco, en el grupo que mostraba una tinción ocular clínicamente importante. EDNP-2 también fue marginalmente superior a Refresh.

La Figura 8 muestra un gráfico del cambio de puntuación media de tinción corneal en todos los pacientes seguidos durante todo el estudio. Aquí, tanto EDNP-1 como EDNP-2 fueron mejores que la formulación Refresh, mostrando EDNP-1 la mayor reducción en tinción corneal respecto al valor inicial en comparación con las otras sustancias ensayadas. Como tales, las formulaciones ensayadas proporcionan un beneficio terapéutico a la mayoría de los participantes en el estudio y no solo al grupo que muestra una tinción ocular clínicamente importante.

#### Ejemplo 3

Se realizó otra prueba clínica en voluntarios humanos. Aquí se aleatorizó a 365 usuarios de lentes de contacto a una asignación de tratamiento 2: 1 con estratificación por 6 tipos de hidrogel, de hidrogel de silicio, y lentes de contacto rígidas permeables a gases. Se les instruyó a instilar de 1 a 2 gotas de los colirios estudiados en cada ojo un mínimo de 4 veces al día durante 90 días. Uno de estos usos puede ser preparar las lentes de contacto para llevarlas poniendo 1 a 2 gotas en la superficie interior de las lentes de contacto antes de su inserción. En este estudio se comparó la Formulación 1 con el colirio Refresh Tears® (“Refresh”) anteriormente descrito.

Los usuarios de lentes de contacto se aleatorizaron en el estudio en quince centros distintos de Estados Unidos, con 350 pacientes (95,9 %) que completaron el estudio. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con respecto a la edad, sexo o raza, o con respecto al número de abandonos relacionadas con el tratamiento.

Como se muestra en la Figura 9, los síntomas oculares de ardor y escozor durante el día se evaluaron en una escala EVA de ardor/escozor durante un período total de 90 días. Se mostró una mejora estadísticamente significativa respecto al valor inicial en usuarios de la Formulación 1 en la reducción de los síntomas de ardor y escozor a los 7, 30, y 90 días. También, al final del período de 90 días, hubo una diferencia estadísticamente significativa y una mejora en la reducción de los síntomas de ardor y escozor síntomas con la Formulación 1 comparada con Refresh.

Con referencia ahora a la Figura 10, el tratamiento del síntoma ocular de sequedad después del uso de la Formulación 1 se comparó con Refresh. Aquí, la Formulación 1 mostró una mejora significativa desde la sequedad inicial a 7, 30, 60 y 90 días desde la administración. Además, la Formulación 1 mostró una mejora estadísticamente significativa en la reducción de la sequedad ocular en comparación con Refresh al menos en los días 60 y 90. Esto demuestra que la Formulación 1 proporciona una reducción a largo plazo superior de la sequedad ocular.

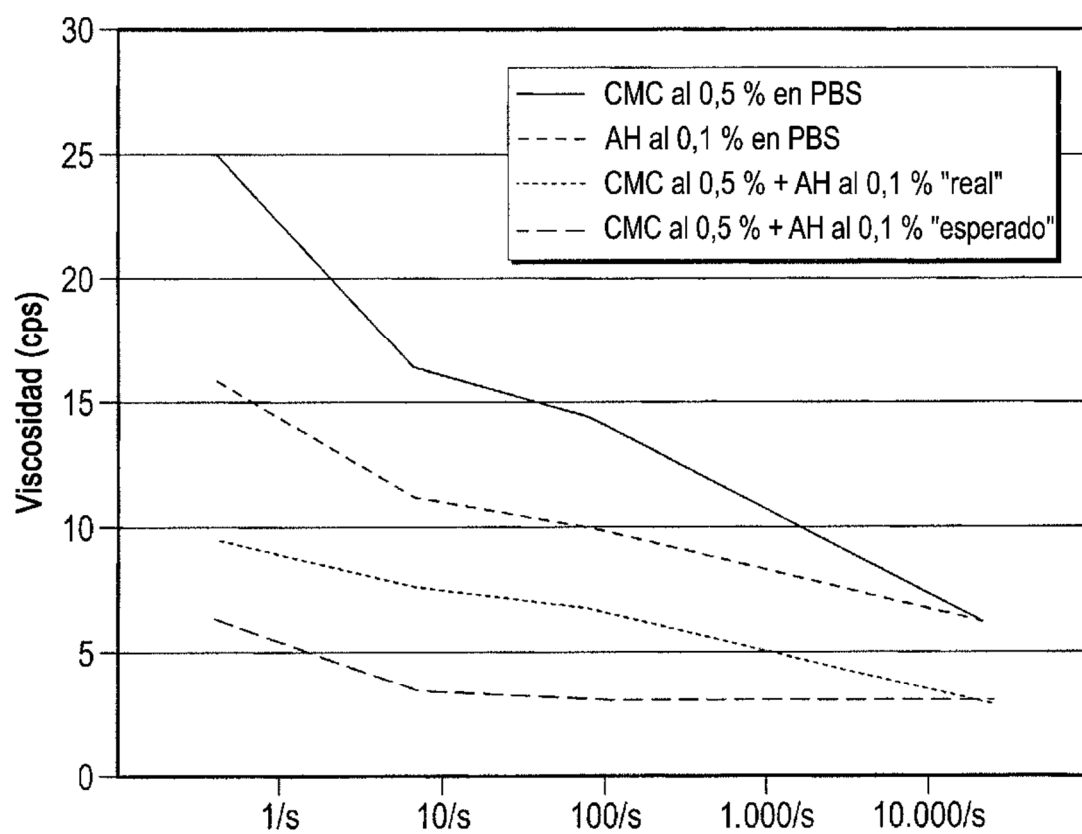
La Figura 11 compara la progresión de la lid wiper epitheliopathy (epiteliopatía palpebral con efecto limpiaparabrisas - LWE) en la Formulación 1 y Refresh. La LWE es un trastorno de la conjuntiva marginal del párpado superior con síntomas del ojo seco. La LWE puede estar relacionada con fuerzas mecánicas durante el parpadeo, que dan lugar a inflamación de la superficie ocular. La LWE se evaluó en el estudio con verde de lisamina con la clasificación de Korb (Korb y col., 2010). El párpado superior se evirtió con gran cuidado para evitar el contacto con la región de barrido del párpado. Se utilizó una luz blanca de intensidad baja a moderada con difusor para la observación de la LWE, y la LWE se clasificó de 0 (<2 mm) a 3 (>10 mm) sobre la base de la longitud horizontal implicada y de 0 (<25 %) a 3 (>75 %) sobre la base de la altura sagital media implicada. Las clasificaciones individuales para estos dos resultados se promediaron para obtener un grado final de tinción con verde de lisamina para el barrido del párpado de cada ojo. Aquí, la formulación 1 mostró una mejora en la reducción de la LWE respecto al valor inicial y fue significativamente mejor que Refresh al final del período de 90 días.

Por tanto, este estudio demuestra que la Formulación 1 es superior a Refresh en la mejora y tratamiento de los síntomas del ojo seco.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición útil como lágrima artificial, en donde la composición es como se define en la siguiente tabla:

| <b>Ingrediente</b>                  | <b>Formulación 1:<br/>Concentración, %<br/>(p/v)</b> | <b>Formulación 4:<br/>Concentración, %<br/>(p/v)</b> |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Carboximetilcelulosa de sodio       | 0,5 % p/v                                            | 0,5 % p/v                                            |
| Glicerina                           | 0,9 % p/v                                            | 1,0 % p/v                                            |
| Hialuronato de sodio                | 0,1 % p/v                                            | 0,1 % p/v                                            |
| Purite                              | 0,01 % p/v                                           | -                                                    |
| Ácido bórico                        | 0,7 % p/v                                            | -                                                    |
| Lactato de sodio                    | -                                                    | 0,3 % p/v                                            |
| Borato sódico decahidratado         | 0,2 % p/v                                            | -                                                    |
| Citrato sódico dihidratado          | 0,1 % p/v                                            | -                                                    |
| Cloruro potásico                    | 0,14 % p/v                                           | 0,14 % p/v                                           |
| Cloruro cálcico dihidratado         | 0,006 % p/v                                          | 0,006 % p/v                                          |
| Cloruro de magnesio hexahidratado   | 0,006 % p/v                                          | 0,006 % p/v                                          |
| Eritritol                           | 0,5 % p/v                                            | 0,5 % p/v                                            |
| Levocarnitina                       | -                                                    | 0,25 % p/v                                           |
| NaOH/HCl para ajuste de pH          | pH 7,2                                               | pH 6,2-7,0                                           |
| Agua para inyección/agua purificada | 100 % p/v                                            | 100 % p/v                                            |

*FIG. 1*

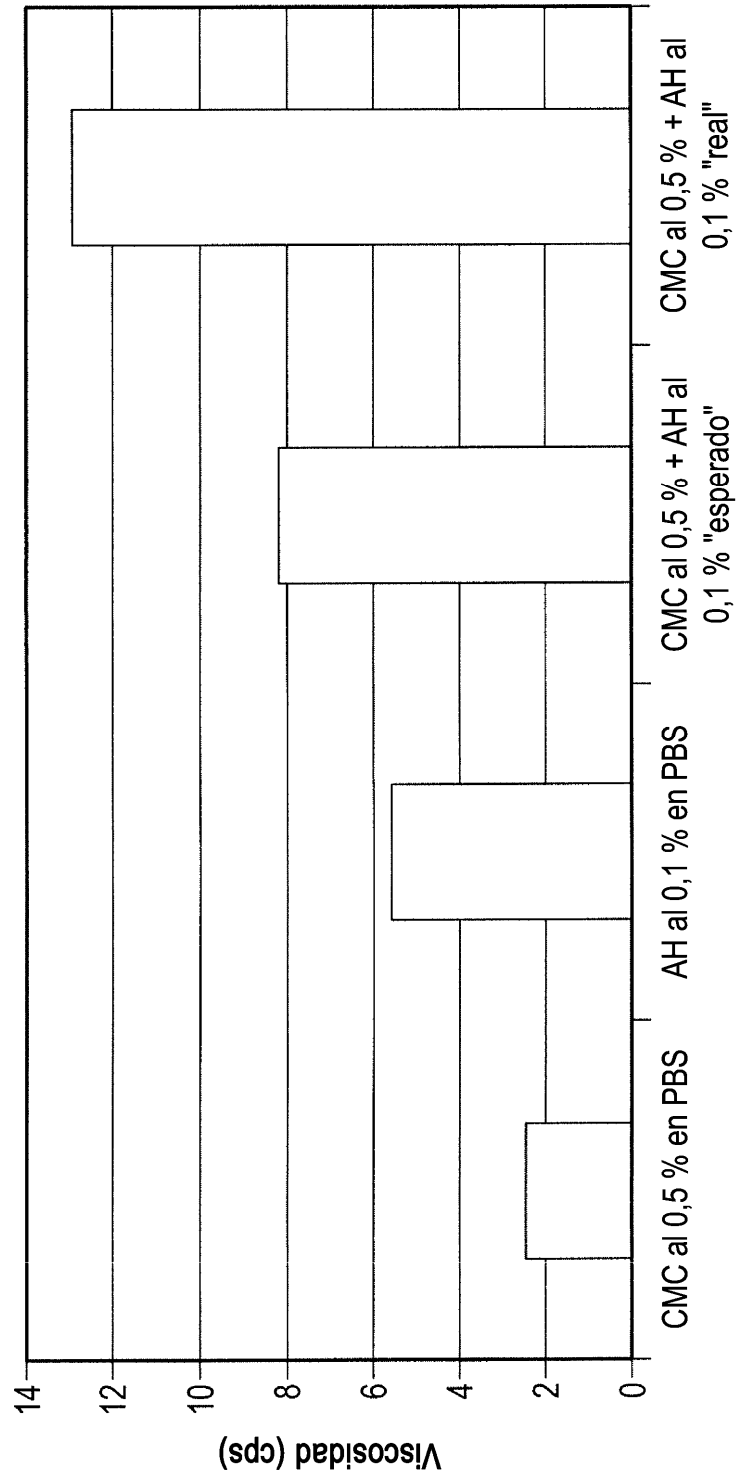
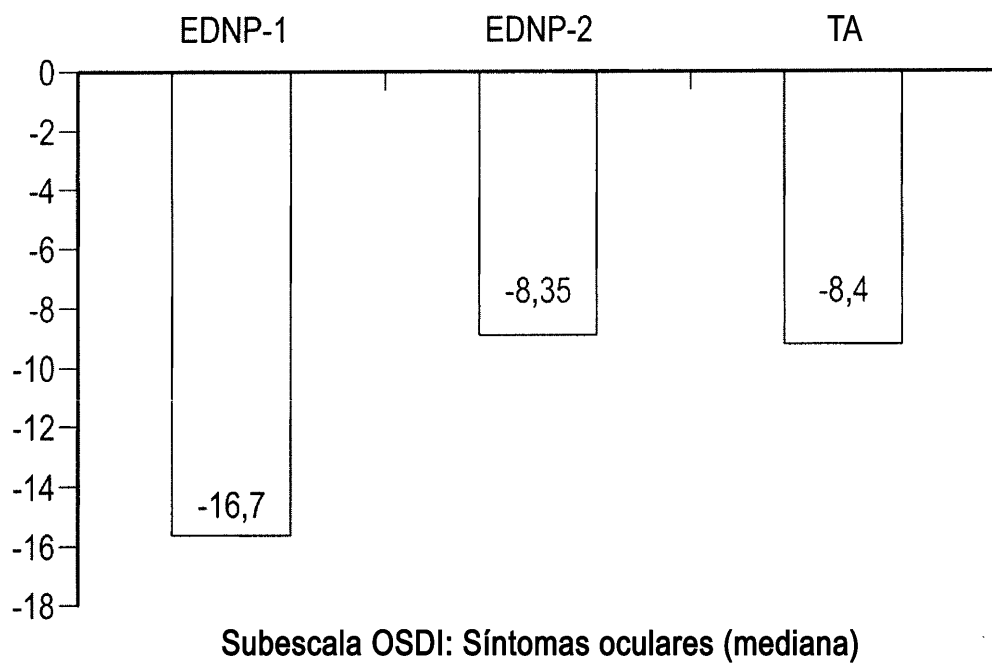
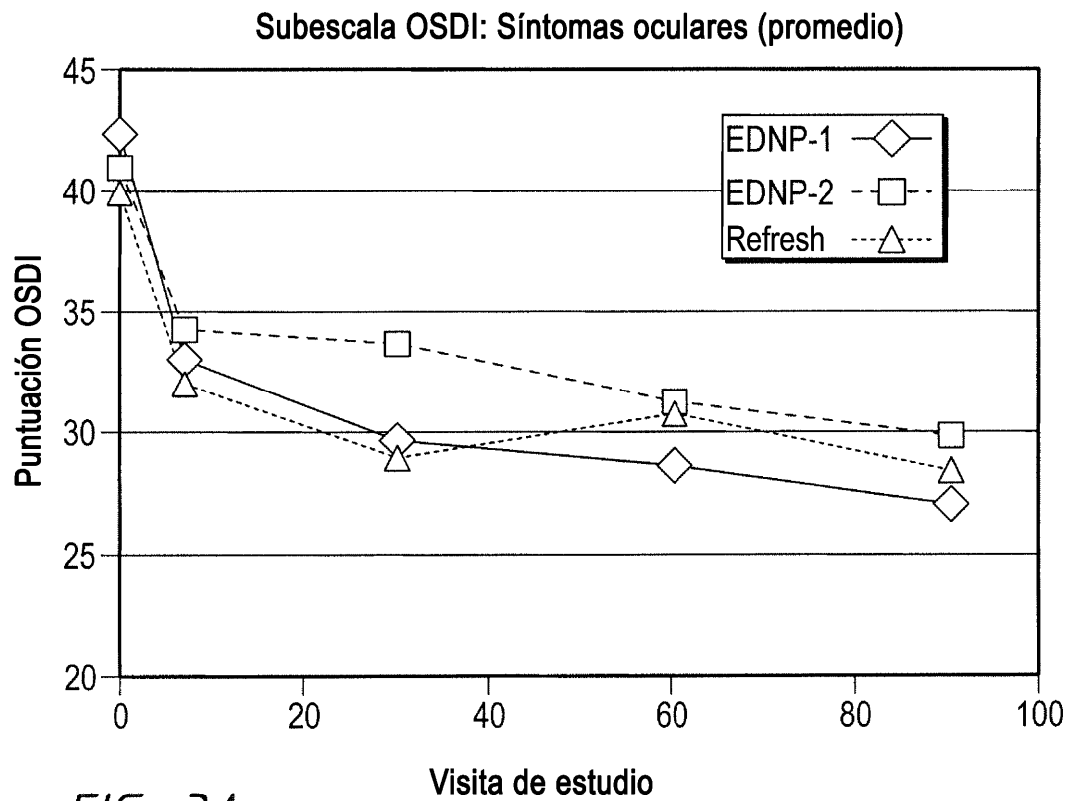
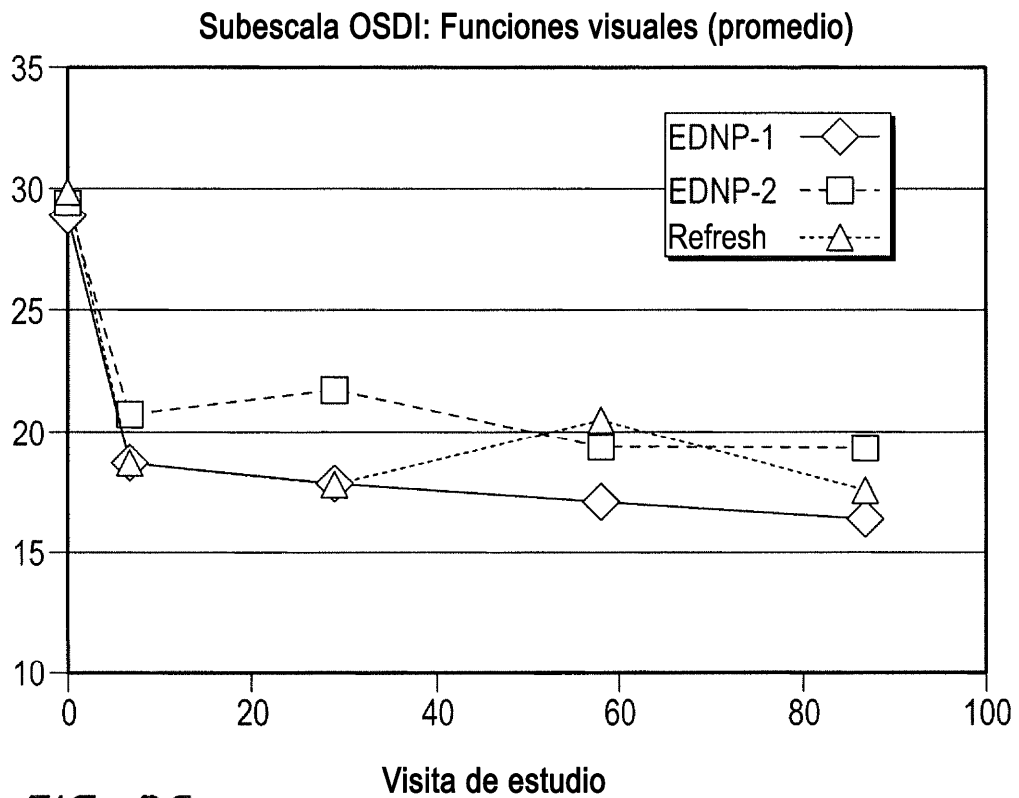
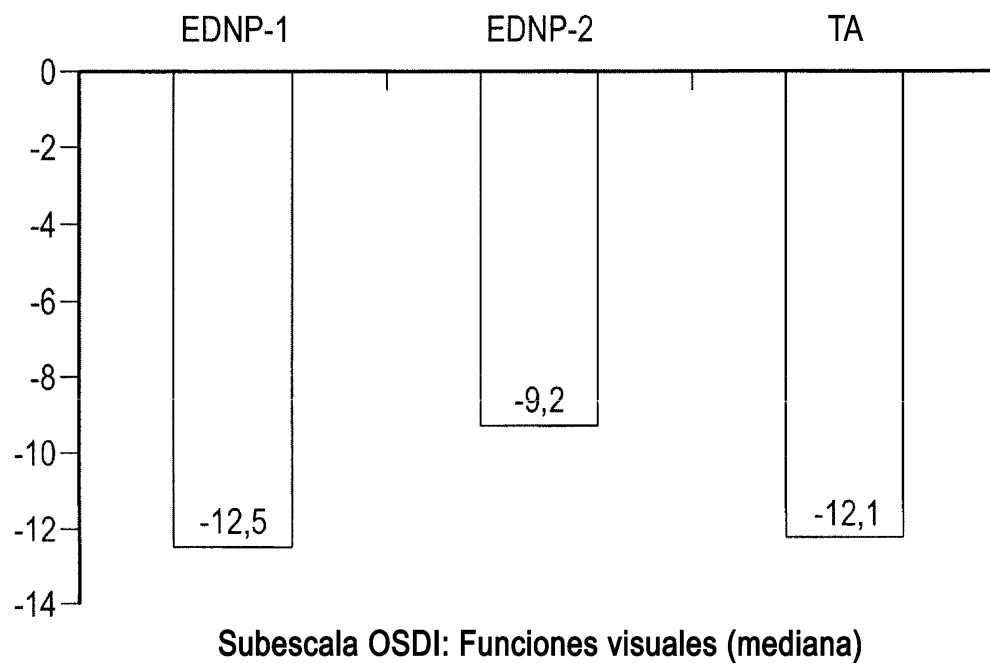


FIG. 2





*FIG. 3C*



*FIG. 3D*

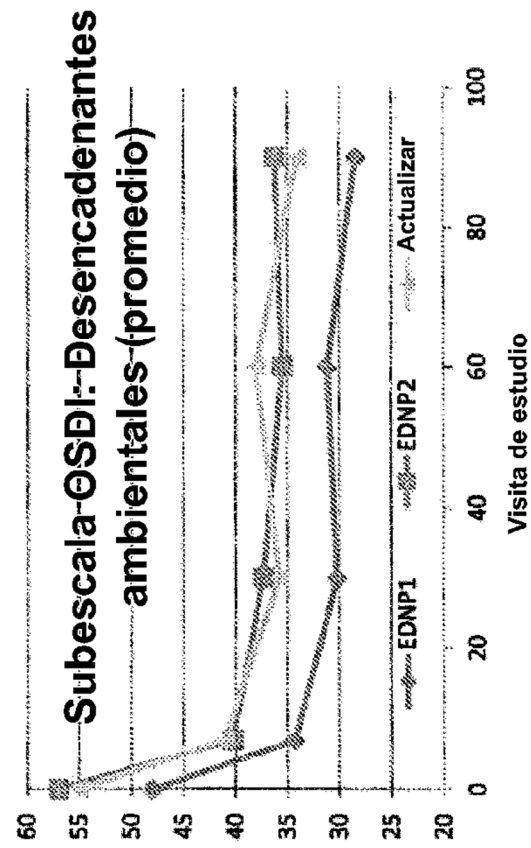


Figura 3E

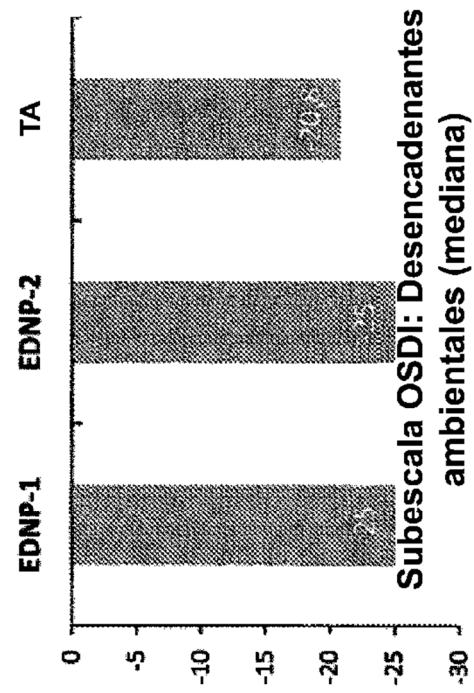
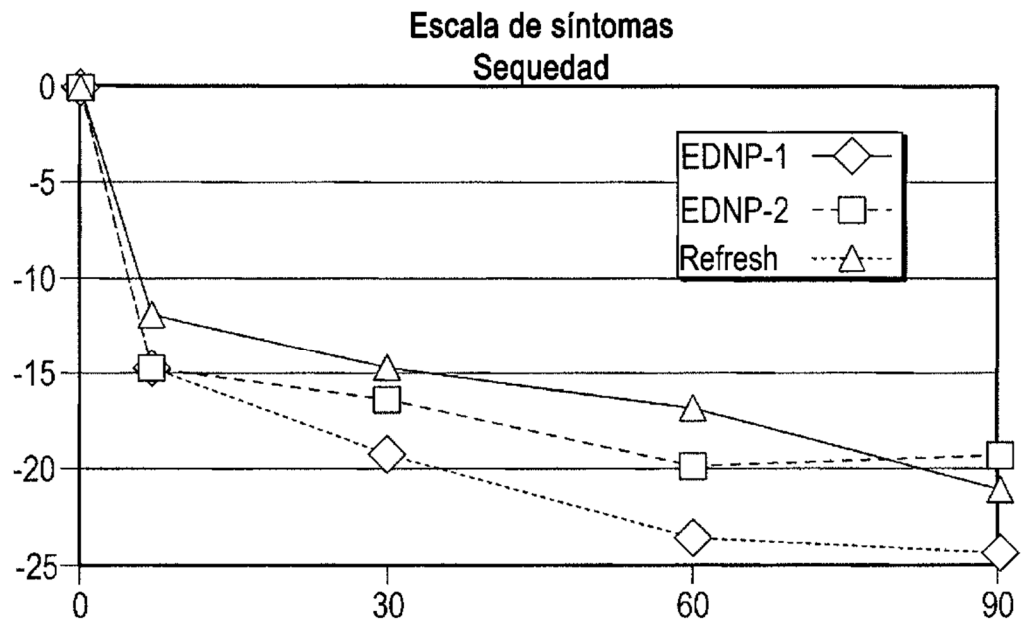
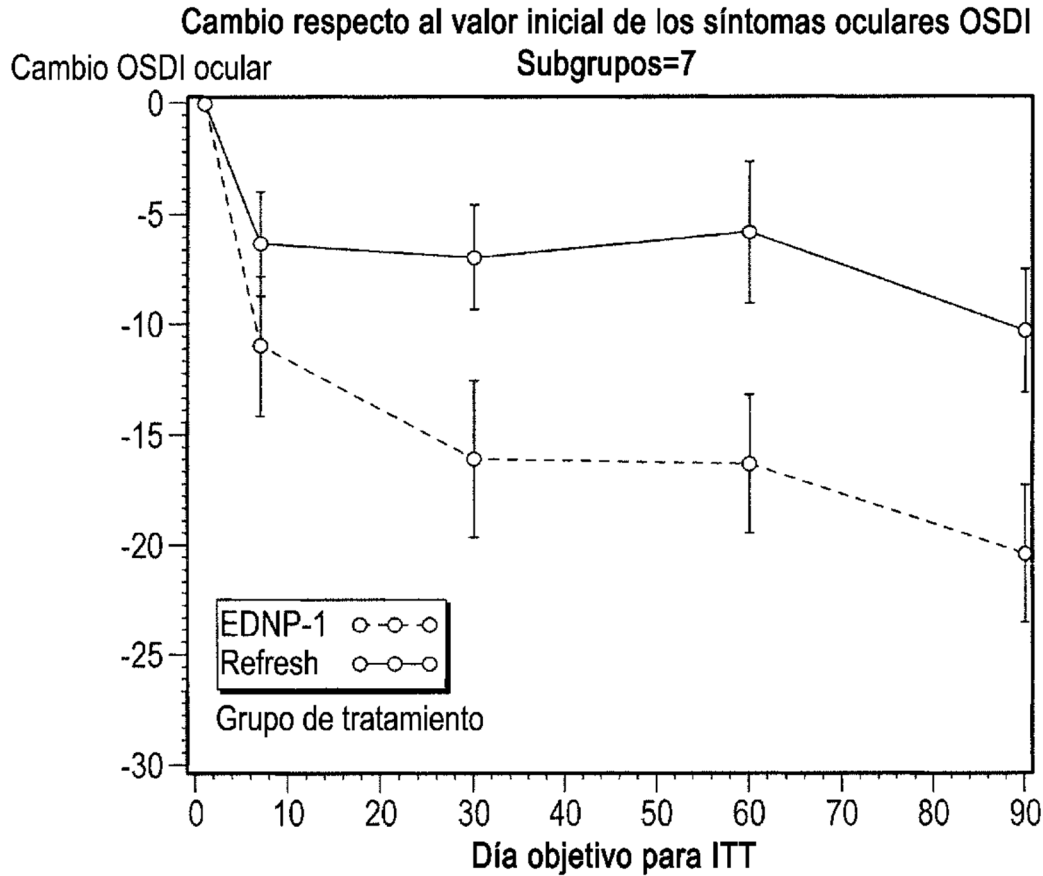


Figura 3F



*FIG. 3G*



*FIG. 3H*

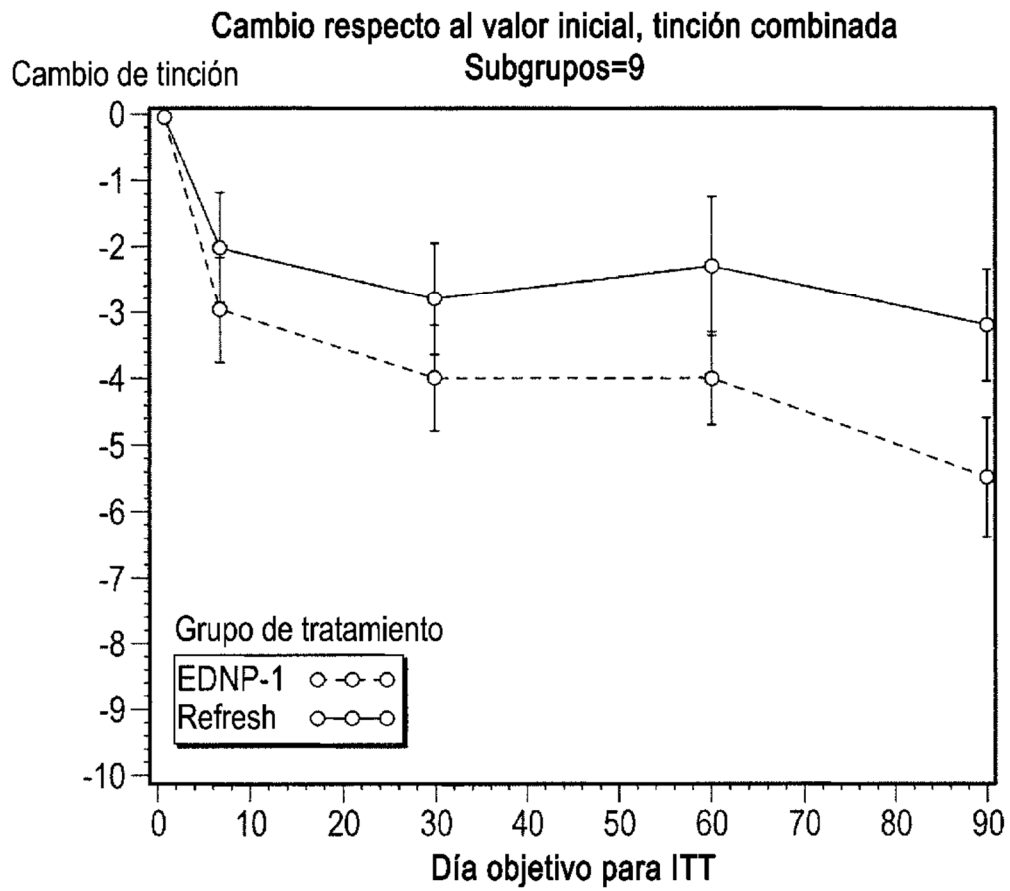


FIG. 3I

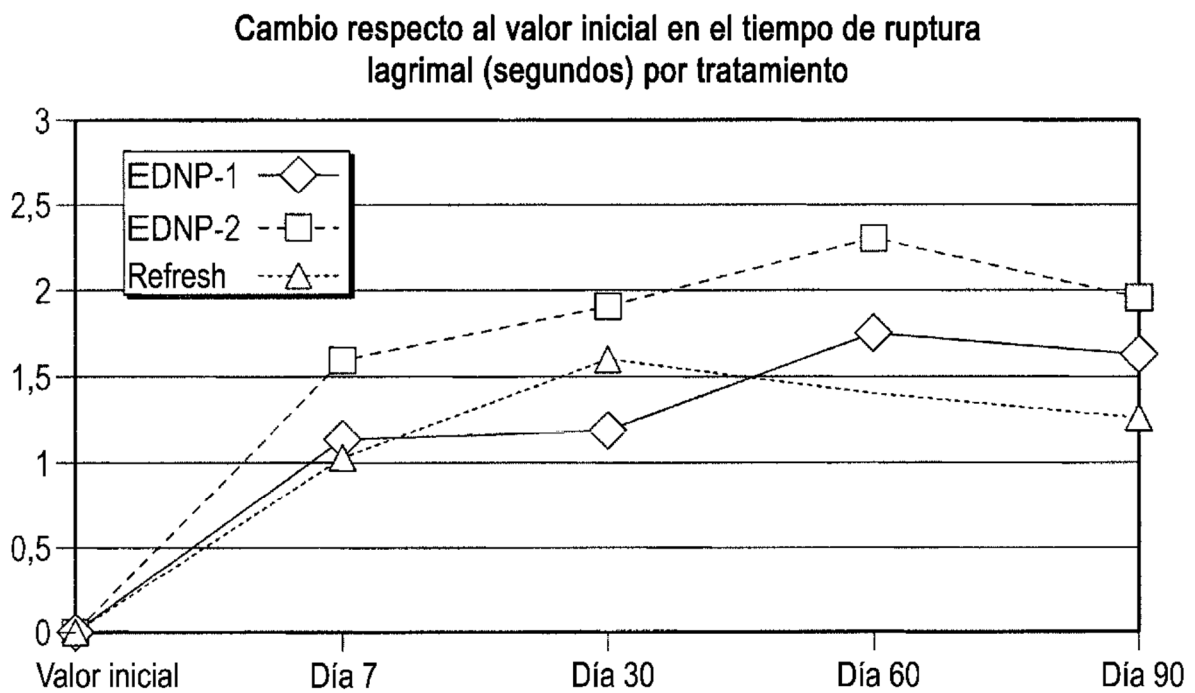
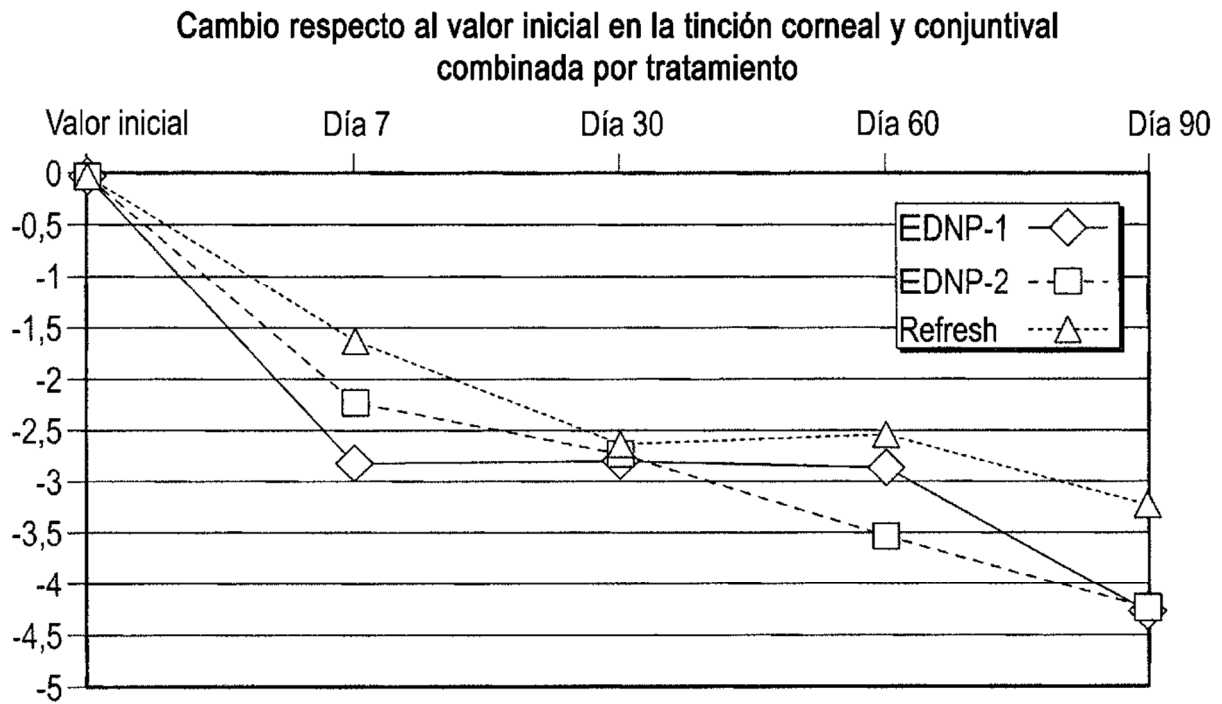
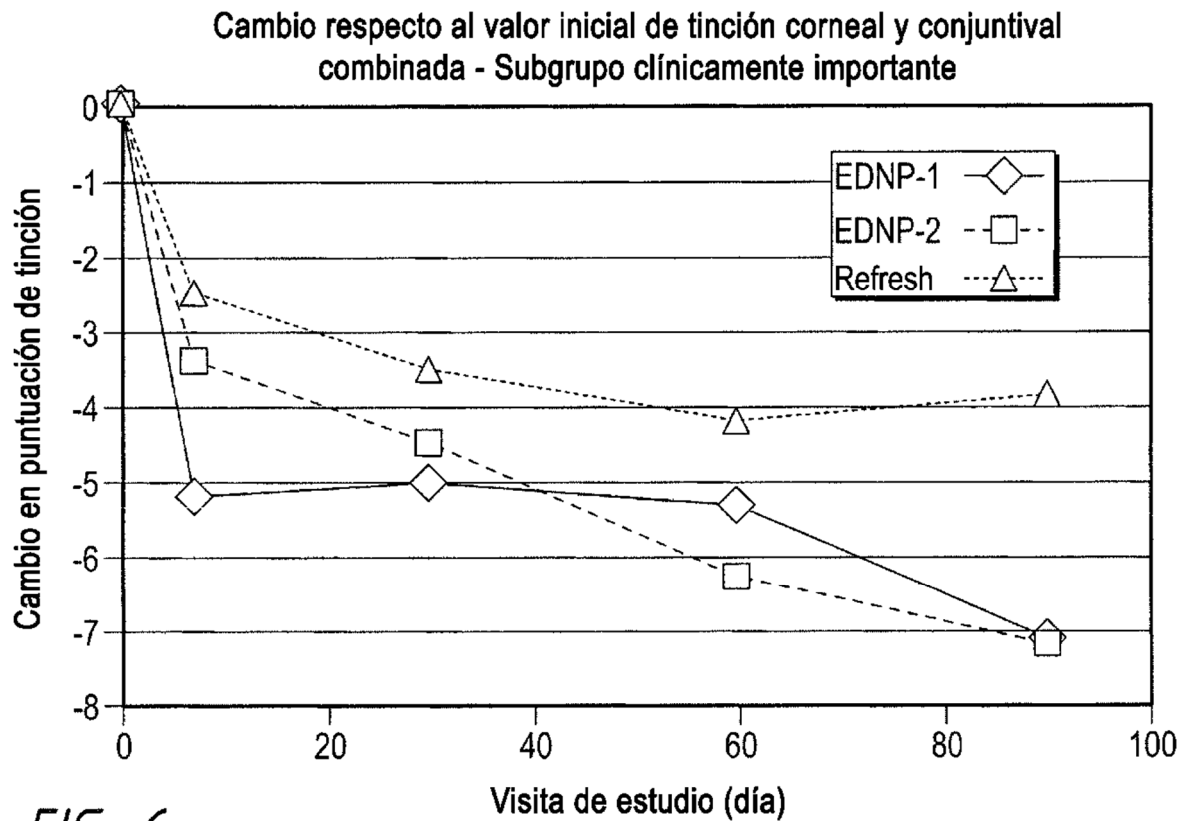


FIG. 4



*FIG. 5*



*FIG. 6*

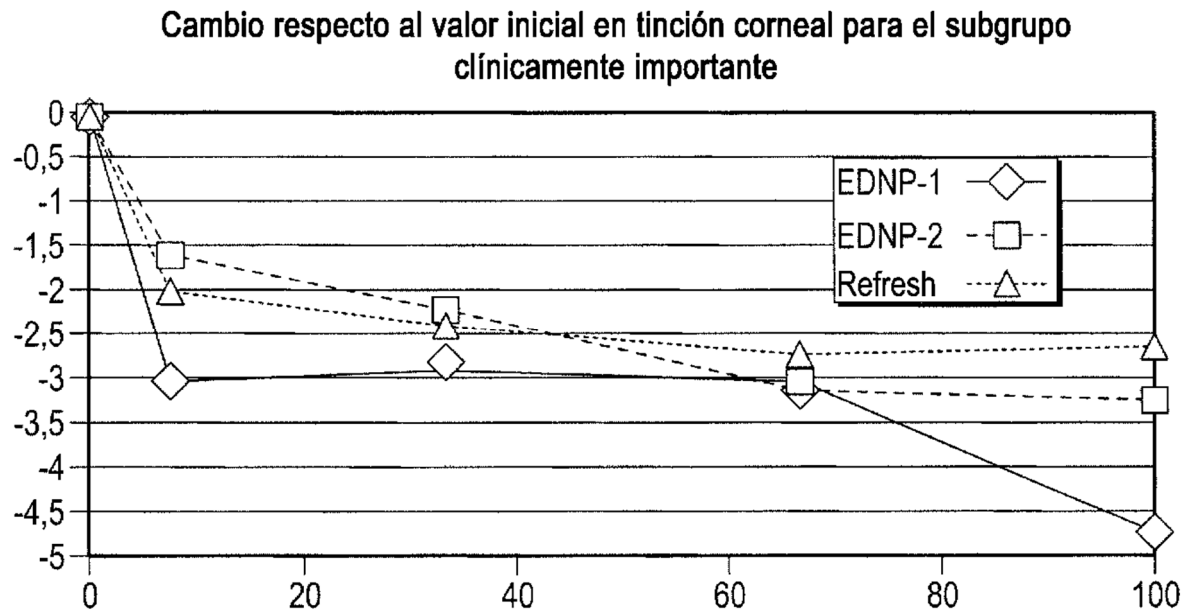


FIG. 7

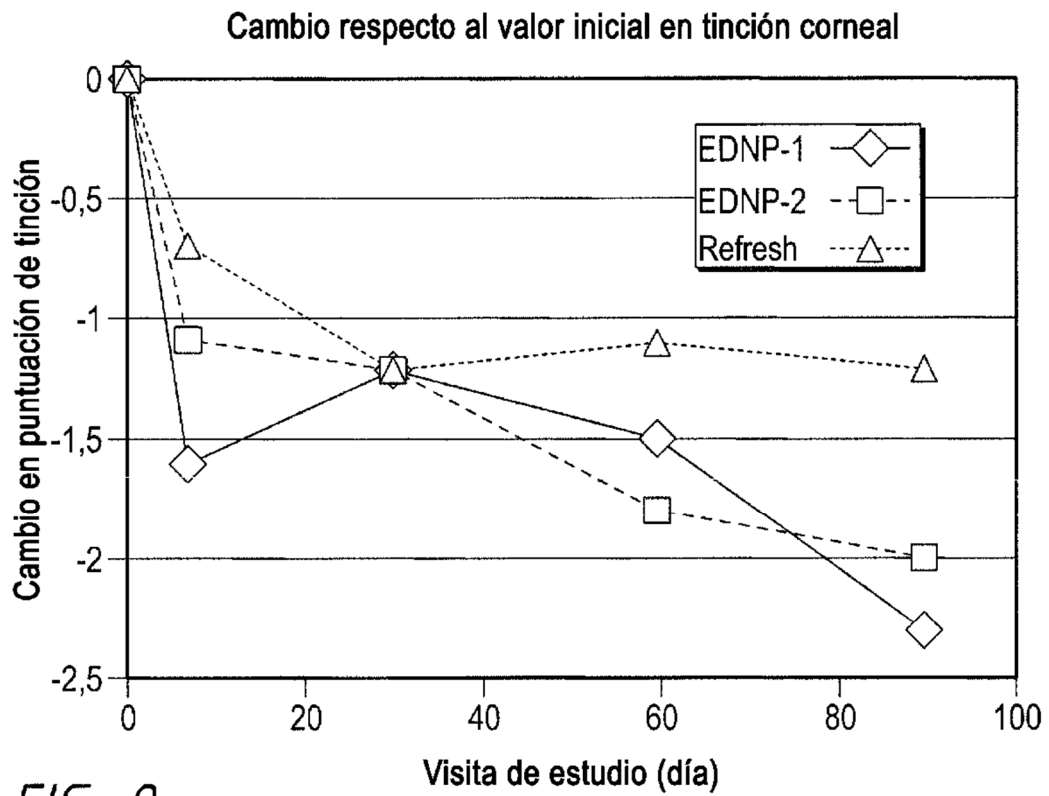


FIG. 8

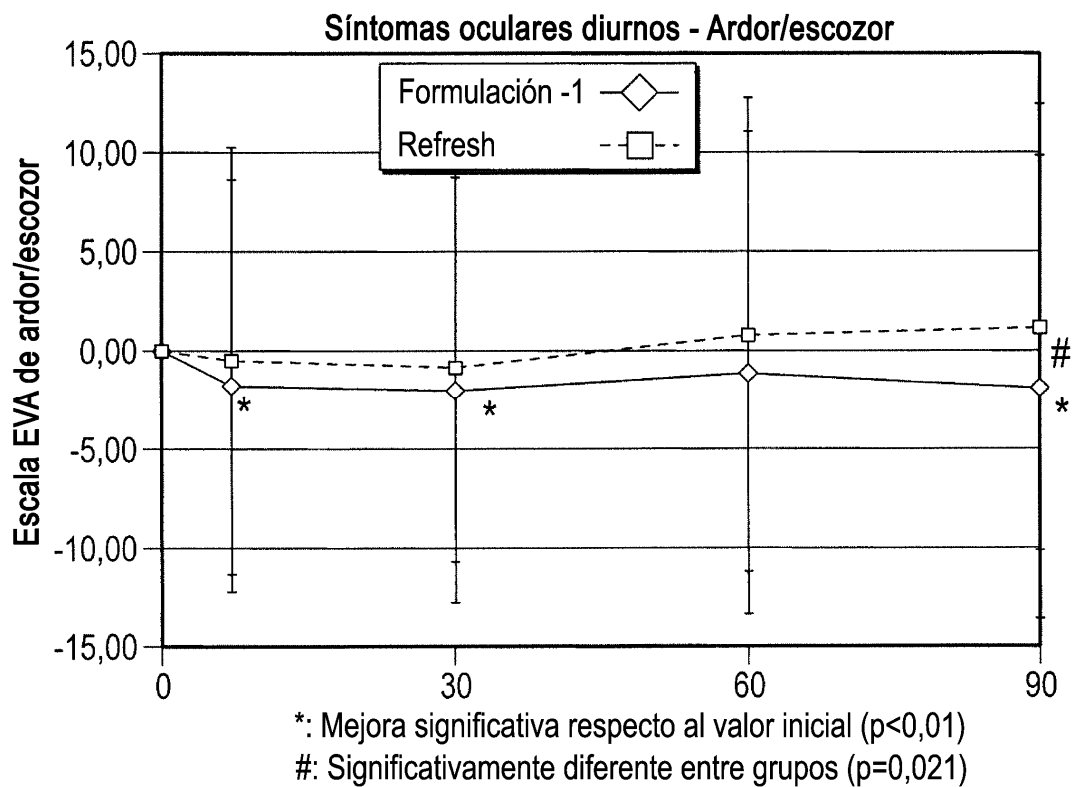


FIG. 9

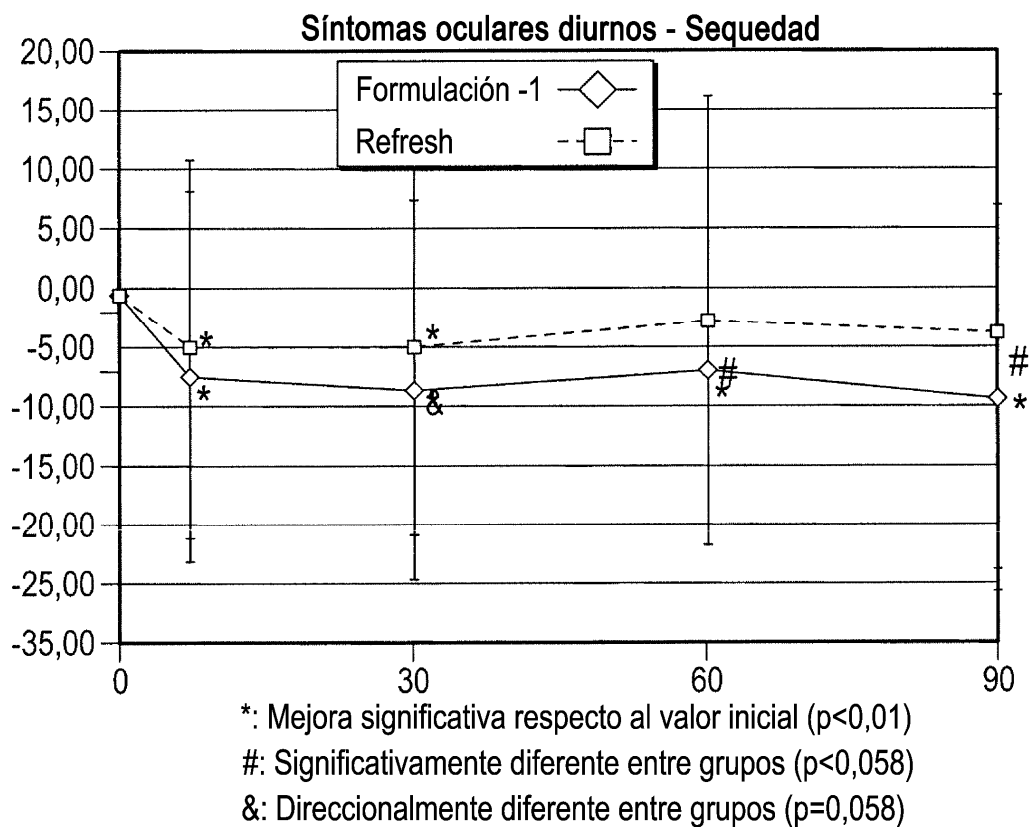
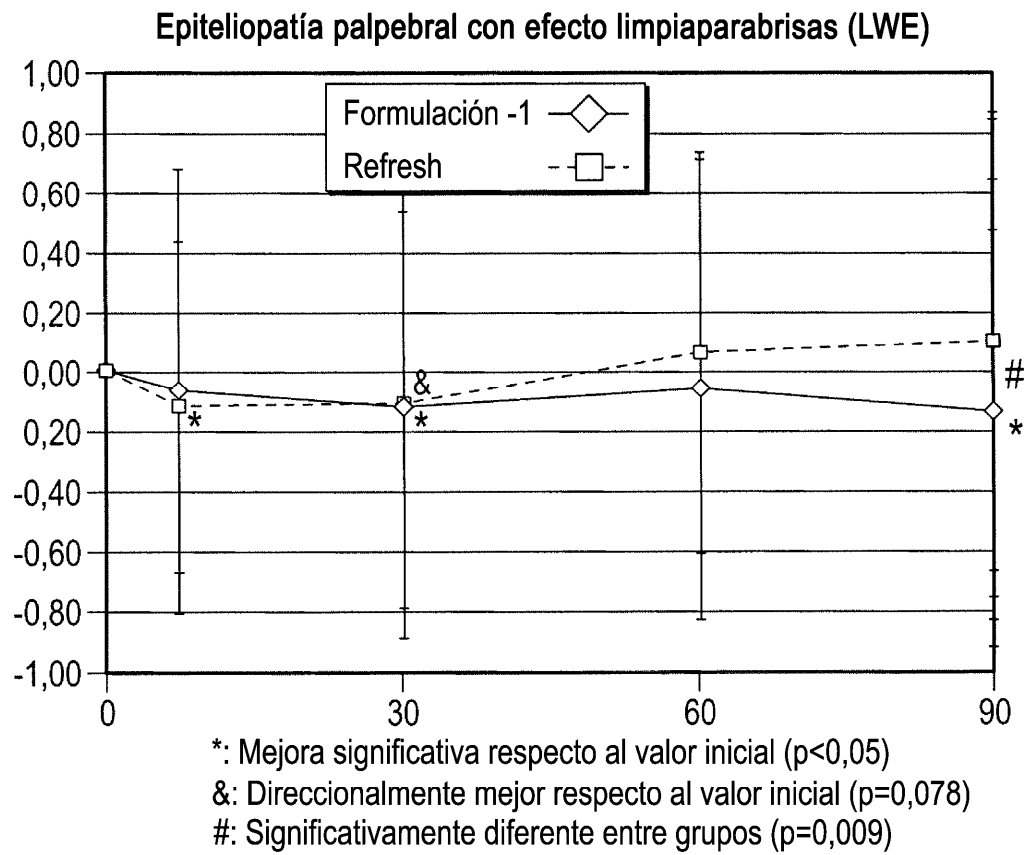


FIG. 10



*FIG. 11*