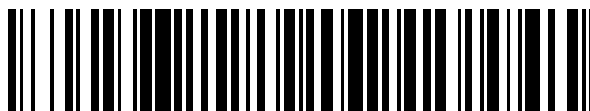


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 123**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2012** **PCT/US2012/026496**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2012** **WO12118704**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2012** **E 12709421 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019** **EP 2680829**

54 Título: **Composiciones y métodos para tratamiento no quirúrgico de la ptosis**

30 Prioridad:

03.03.2011 US 201161448949 P

26.08.2011 US 201113218584

11.10.2011 US 201113270577

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

25.03.2020

73 Titular/es:

VOOM, LLC (100.0%)

M.D., 625 Via Trepadora

Santa Barbara, CA 93110, US

72 Inventor/es:

SILVERBERG, MARK, M. D.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 750 123 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 tratamiento no quirúrgico de la ptosis

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 13/270.577, presentada el 11 de octubre de 2011, que es una continuación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 13/218.584, presentada el viernes 26 de agosto de 2011, que reivindica el beneficio a tenor de 35 U.S.C. § 119 (e) de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos N.º 61/448.949, presentada el 3 de marzo de 2011.

Antecedentes de la invención

15 La ptosis es una caída parcial o completa anormal del párpado superior. La ptosis se produce cuando los músculos que levantan el párpado (el elevador del párpado superior y los músculos de Müller) no son lo suficientemente fuertes como para hacerlo adecuadamente. Puede afectar un ojo o ambos ojos y es más común en los ancianos, ya que los músculos de los párpados pueden comenzar a deteriorarse. La fatiga es una causa reversible común de ptosis, que le da al individuo afectado una apariencia caracterizada por "ojos cansados".

20 Es común que las personas afectadas busquen ayuda médica para tratar la ptosis, ya que crea una apariencia de aspecto cansado, lo que interfiere con las relaciones sociales. En casos más severos, la ptosis puede incluso interferir con la visión ya que el párpado superior cubre parcial o totalmente la pupila. Si bien existen numerosas causas reconocidas de ptosis, es común tratar la ptosis con cirugía plástica oftálmica. Las modalidades no quirúrgicas para el tratamiento de la ptosis incluyen el uso de gafas con "muleta" o lentes de contacto esclerales especiales para apoyar el párpado.

Sumario de la invención

30 La materia objeto para la cual se busca protección es como se define en las reivindicaciones. La invención proporciona composiciones útiles en el tratamiento de la ptosis. Las composiciones de la invención incluyen una cantidad eficaz de un agonista alfa adrenérgico de acción prolongada y, opcionalmente, un agonista alfa adrenérgico de acción corta. En una realización, las composiciones se formulan para administración tópica en el ojo. Como se describe en el presente documento, las composiciones de la invención pueden usarse para tratar la ptosis en un método no quirúrgico. Los usos proporcionan un tratamiento reversible de larga duración para la ptosis en sujetos adecuados.

35 Se ha descubierto, al realizar la presente invención, que la oximetazolina, inesperadamente, puede administrarse a un ojo para tratar la ptosis sin afectar el tamaño de la pupila. Esta observación fue inesperada porque la oximetazolina es un agonista alfa adrenérgico, y se sabe que otros agonistas alfa adrenérgicos provocan dilatación de la pupila (midriasis).

40 Más particularmente, se ha descubierto que oximetazolina, al menos en las cantidades y en las concentraciones usadas de acuerdo con la presente invención, no provoca midriasis. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, se divulga que las composiciones y métodos de la invención son útiles para tratar la ptosis sin causar midriasis comúnmente obtenida con agonistas alfa adrenérgicos administrados por vía tópica al ojo.

45 También se ha descubierto, al realizar la presente invención, que la oximetazolina y la fenilefrina pueden usarse inesperadamente en combinación para tratar la ptosis, con un efecto sinérgico. Más particularmente, se ha descubierto que el efecto sobre la apertura del párpado de una combinación de oximetazolina y fenilefrina es mayor que la suma de los efectos de la oximetazolina sola y la fenilefrina sola. Por otro lado, dicha combinación también se puede usar para tratar la ptosis sin causar midriasis clínicamente significativa.

Se divulga que las composiciones de la invención son útiles para tratar defectos del campo visual que surgen de la ptosis.

55 Un aspecto de la invención es la oximetazolina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de la ptosis en un sujeto, en donde la oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para la administración a la superficie exterior de un ojo. El uso incluye la etapa de administrar una cantidad eficaz de oximetazolina a la superficie exterior del ojo de un sujeto que necesita dicho tratamiento.

60 En una realización, la administración da como resultado un aumento de al menos 1 milímetro (mm) en la separación vertical de los párpados superior e inferior del ojo. En una realización, la administración da como resultado un aumento de al menos el 10 por ciento en la separación vertical de los párpados superior e inferior del ojo.

65 En una realización, la oximetazolina se formula como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,05 por ciento en peso de oximetazolina en un transportador oftalmológicamente aceptable. En una realización, la oximetazolina se proporciona como una sal farmacéuticamente aceptable de oximetazolina.

En una realización, la administración se administra como una sola gota.

5 En una realización, la administración se administra al menos una vez al día. En una realización, la administración se administra una vez al día.

En una realización, el sujeto no tiene una afección ocular alérgica que requiere tratamiento del ojo con oximetazolina. En una realización, el sujeto no tiene inflamación de los párpados. En una realización, el sujeto no se ha sometido a cirugía ocular refractiva.

10 Un aspecto de la invención es el agonista alfa adrenérgico de acción prolongada oximetazolina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el agonista alfa adrenérgico de acción corta fenilefrina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de la ptosis en un sujeto, en donde la oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la fenilefrina son para la administración a la superficie exterior de un ojo. El uso incluye la etapa de administrar una cantidad eficaz de un agonista alfa adrenérgico de acción prolongada y una cantidad eficaz de un agonista alfa adrenérgico de acción corta en la superficie exterior de un ojo de un sujeto que necesita dicho tratamiento.

20 El agonista alfa adrenérgico de acción prolongada es la oximetazolina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El agonista alfa adrenérgico de acción corta es fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 En una realización, la administración da como resultado un aumento de al menos 1 milímetro (mm) en la separación vertical de los párpados superior e inferior del ojo. En una realización, la administración da como resultado un aumento de al menos el 10 por ciento en la separación vertical de los párpados superior e inferior del ojo.

En una realización, la oximetazolina se formula como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,05 por ciento en peso de oximetazolina en un transportador oftalmológicamente aceptable.

30 En una realización, el agonista alfa adrenérgico de acción prolongada se proporciona como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,1 por ciento en peso de oximetazolina y el agonista alfa adrenérgico de acción corta se proporciona como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,15 por ciento en peso de fenilefrina. En una realización, el agonista alfa adrenérgico de acción prolongada se proporciona como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,1 por ciento en peso de oximetazolina y el agonista alfa adrenérgico de acción corta se proporciona como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,25 por ciento en peso de fenilefrina. En una realización, el agonista alfa adrenérgico de acción prolongada se proporciona como una composición farmacéutica que comprende un 0,1 por ciento en peso de oximetazolina y el agonista alfa adrenérgico de acción corta se proporciona como una composición farmacéutica que comprende un 0,25 por ciento en peso de fenilefrina.

40 En una realización, la oximetazolina se formula junto con fenilefrina como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,1 por ciento en peso de oximetazolina y al menos un 0,15 por ciento en peso de fenilefrina en un transportador oftalmológicamente aceptable. En una realización, la oximetazolina se formula junto con fenilefrina como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,1 por ciento en peso de oximetazolina y al menos un 0,25 por ciento en peso de fenilefrina en un transportador oftalmológicamente aceptable. En una realización, la oximetazolina se formula junto con fenilefrina como una composición farmacéutica que comprende un 0,1 por ciento en peso de oximetazolina y un 0,25 por ciento en peso de fenilefrina en un transportador oftalmológicamente aceptable.

50 En una realización, la administración se administra como una sola gota.

En una realización, la administración se administra al menos una vez al día. En una realización, la administración se administra una vez al día.

55 En una realización, el sujeto no tiene una afección ocular alérgica que requiere tratamiento del ojo con oximetazolina. En una realización, el sujeto no tiene inflamación de los párpados. En una realización, el sujeto no se ha sometido a cirugía ocular refractiva.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica, que comprende oximetazolina, un agonista alfa adrenérgico de acción corta y un transportador farmacéuticamente aceptable, formulada para uso tópico oftálmico.

60 El agonista alfa adrenérgico de acción corta es fenilefrina.

En una realización, la oximetazolina está presente en una concentración de al menos un 0,1 por ciento en peso.

65 En una realización, la fenilefrina está presente en una concentración de 0,15 a 1,5 por ciento en peso.

En una realización, la oximetazolina está presente en una concentración de al menos un 0,1 por ciento en peso y la fenilefrina está presente en una concentración de al menos un 0,25 por ciento en peso.

5 En una realización, la oximetazolina está presente en una concentración de 0,1 por ciento en peso y la fenilefrina está presente en una concentración de 0,25 por ciento en peso.

En una realización, la composición comprende además un antioxidante.

10 En una realización, la composición comprende además vitamina A.

En una realización, la composición comprende además un astringente.

En una realización, la composición comprende además un lubricante.

15 En una realización, la composición comprende además un colorante azul.

Breve descripción de los dibujos

20 La FIG. 1 es una serie de tres imágenes fotográficas de la cara de un sujeto antes (arriba), 30 minutos después (medio) y 90 minutos (abajo) después de la administración tópica de una sola gota de oximetazolina al 0,1 % a cada ojo.

25 La FIG. 2 es una serie de tres imágenes fotográficas de la cara de un sujeto antes (arriba), y 25 minutos después (medio) y tres horas y media (abajo) después de la administración tópica de una sola gota de oximetazolina al 0,1 % a cada ojo.

La FIG. 3A es un mapa del campo visual inicial de un ojo ptótico en un paciente con ptosis significativa de un ojo. Los óvalos abiertos representan puntos vistos. Los óvalos cerrados representan puntos no vistos.

30 La FIG. 3B es un mapa de campo visual del mismo ojo ptótico que en la FIG. 3A, medido 2 horas y 20 minutos después de la administración de una sola gota de oximetazolina al 0,1 % en ese ojo.

35 La FIG. 3C es un mapa de campo visual del mismo ojo ptótico que en la FIG. 3A y la FIG. 3B, medido 4 horas después de la administración de una sola gota de oximetazolina al 0,1 % en ese ojo.

Descripción detallada de la invención

40 Los párpados superiores normalmente se levantan mediante la contracción de los músculos elevador del párpado superior (levator) y de Müller (Mueller). La ptosis crea una apariencia de aspecto cansado que puede ser cosméticamente indeseable; en casos más severos, la ptosis puede interferir con la visión en los ojos afectados.

45 Además de la fatiga y el debilitamiento relacionado con la edad del elevador y los músculos de Müller como causas subyacentes de la ptosis, hay una serie de otras afecciones reconocidas como causantes de la ptosis. Por ejemplo, la ptosis también puede deberse a una causa miogénica, neurogénica, aponeurótica, mecánica o traumática; generalmente se produce de forma aislada, pero puede estar asociado con otras afecciones diferentes, como trastornos hereditarios, inmunitarios o degenerativos, tumores e infecciones.

50 Las causas miogénicas de la ptosis pueden incluir enfermedades que pueden causar debilidad en los músculos o daño a los nervios, como la miastenia grave y la oftalmoplejía externa progresiva crónica. La distrofia o disgenesia del elevador y/o los músculos de Müller son las causas más comunes de ptosis congénita.

55 La ptosis puede estar provocada por un daño en el tercer nervio craneal (nervio oculomotor) que controla los músculos que elevan el párpado superior. Se cree que la ptosis neurogénica congénita está provocada por el síndrome Horner (también conocido como síndrome de Horner), en el que una ptosis leve debida a la paresia del músculo de Müller puede estar asociada con miosis ipsilateral (constricción de pupila) y anhidrosis. El síndrome Horner adquirido puede derivar después de un traumatismo, una lesión neoplásica o incluso una enfermedad vascular.

60 La ptosis adquirida está comúnmente causada por la ptosis aponeurótica. Esto puede producirse como resultado de senescencia, dehiscencia o desinserción de la aponeurosis del elevador. Por otro lado, la inflamación crónica o la cirugía intraocular pueden conducir al mismo efecto.

La ptosis debida a un traumatismo puede producirse después de una laceración del párpado con la transección de los músculos elevadores del párpado superior o con alteración de la entrada neural.

65 Otras causas de ptosis incluyen neoplasias de los párpados, neurofibromas o la cicatrización después de la inflamación o la cirugía. Ptosis leve puede producirse con el envejecimiento.

Las composiciones y los métodos de la invención pueden ser particularmente útiles para tratar la ptosis en sujetos con músculos elevadores y/o de Müller funcionales, o al menos parcialmente funcionales, y sus respectivas aponeurosis.

5 El presente inventor ha encontrado sorprendentemente, a través de un proceso de evaluación de una serie de agentes en un intervalo de concentraciones de dichos agentes, que determinados agonistas alfa adrenérgicos, incluyendo en particular oximetazolina al 0,1 por ciento, proporcionan un tratamiento altamente eficaz de la ptosis, que dura varias horas, después de la administración tópica de justo una sola gota de dicho agente en un ojo afectado.

10 Un aspecto de la invención es la oximetazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método para tratar la ptosis en un sujeto. El método incluye la etapa de administrar una cantidad eficaz de oximetazolina a la superficie exterior del ojo de un sujeto que necesita dicho tratamiento. Como se usa en el presente documento, "tratar" significa reducir, aunque solo sea temporalmente, la gravedad de una afección o enfermedad en un sujeto que tiene dicha afección o enfermedad. En una realización, la reducción es eliminar, aunque solo sea temporalmente. Por ejemplo, se dice que la ptosis en un sujeto se trata de acuerdo con el método si la ptosis se reduce o elimina, aunque solo sea temporalmente. Como también se usan en el presente documento, un "sujeto" se refiere a un mamífero vivo. En una realización, el sujeto es un ser humano. Un "sujeto que necesita dicho tratamiento" es un sujeto que tiene una afección que necesita tratamiento. Por ejemplo, en el contexto de este aspecto de la invención, un sujeto que necesita dicho tratamiento es un sujeto que tiene ptosis de al menos un párpado.

20 Un sujeto tiene ptosis cuando al menos el párpado superior izquierdo o derecho es ptótico subjetiva u objetivamente en comparación con el control histórico y/o con el otro ojo. En una realización, tanto el párpado superior izquierdo como el derecho son ptóticos, aunque no necesariamente en el mismo grado. El control histórico se puede proporcionar en forma de imagen fotográfica, por ejemplo.

25 En una realización, se dice que un sujeto tiene ptosis cuando al menos el párpado superior izquierdo o derecho es ptótico en al menos un milímetro (mm) en comparación con el control histórico y/o con el otro ojo. Dicha medición implica medir la separación más amplia de los párpados superior e inferior en el plano sagital, generalmente pero no necesariamente a través del centro de la pupila, con el sujeto en reposo, es decir, sin ningún esfuerzo consciente por parte del sujeto para ampliar los párpados. En una realización, la medición se realiza sobre el ojo o los ojos de un sujeto vivo. En una realización, la medición se realiza o se basa en una imagen fotográfica del ojo o los ojos del sujeto.

30 La oximetazolina es 3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,4-dimetil-6-*terc*-butil-fenol, número CAS 1491-59-4. Se desarrolló a partir de xilometazolina en E. Merck Darmstadt por Fruhstorfer en 1961 (Patente Alemana 1.117.588).

35 La oximetazolina es un agonista alfa adrenérgico potente bien conocido que se utiliza como vasoconstrictor. Se ha utilizado en forma de su sal clorhidrato como el principal agente activo en descongestionantes nasales tópicos como Afrin (Schering Plough). Afrin brinda alivio durante 12 horas para la congestión nasal y se vendió por primera vez como un medicamento recetado en 1966. Ha estado disponible como un fármaco de dispensación sin receta desde 1975.

40 La oximetazolina también se ha utilizado para tratar el enrojecimiento de los ojos debido a irritaciones menores (comercializadas en forma de gotas para los ojos como Visine® L.R.® (Johnson & Johnson) y Ocuclear® (Schering)). Cada una de estas formulaciones de gotas para los ojos contiene un 0,025 por ciento de clorhidrato (HCl) de oximetazolina como agente activo. Las indicaciones para Visine® LR® y Ocuclear® son enrojecimiento debido a irritación ocular leve y ardor, irritación y sequedad ocular causada por el viento, el sol y otros irritantes menores. Ocuclear también se comercializa para su uso en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica aguda y la conjuntivitis no infecciosa.

50 El uso ocular de oximetazolina se ha descrito en la bibliografía. Duzman et al. informaron la caracterización del clorhidrato de oximetazolina administrado por vía ocular al 0,01 por ciento, 0,025 por ciento y 0,05 por ciento para el tratamiento de la hiperemia (enrojecimiento). Duzman et al. (1983) Arch Ophthalmol 101:1122-6. En este informe, los autores concluyeron que la concentración óptima de oximetazolina era 0,025 por ciento.

55 En un estudio de seguridad y tolerancia de la solución oftálmica para su posible uso en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica, Samson et al. llegaron a la conclusión de que el 0,025 por ciento de oximetazolina era bien tolerado y los sujetos preferían la formulación en ácido bórico en lugar de en tampón fosfato. Samson et al. (1980) Pharmatherapeutica 2:347-52.

60 Estudios adicionales han examinado el uso de oximetazolina del 0,004 por ciento a 0,025 por ciento para el tratamiento del ojo rojo benigno (Vajpayee et al. (1986) Indian J Ophthalmol 34:33-6) y de la conjuntivitis alérgica y no infecciosa (Fox et al. (1979) J Int Med Res 7:528-30; Breakly et al. (1980) Pharmatherapeutica 2:353-6; Duzman et al. (1986) Ann Ophthalmol 18:28-31; y Xuan et al. (1997) J Ocul Pharmacol Ther 13:363-7).

65 La patente de EE. UU. n.º 6.730.691 de Galin divulga la aplicación tópica de soluciones oftálmicas que contienen uno o más agentes bloqueantes alfa adrenérgicos para inhibir anomalías visuales indeseables, tales como fotofobia, reflejos, imágenes secundarias y halo, en individuos que han sido sometidos a cirugía ocular refractiva. En una

realización, la solución incluye un agente antiirritante seleccionado del grupo que consiste en naftazolina, oximetazolina y tetrahidrozolina. En una realización, se divulga que dicho antiirritante se incluye en una concentración de aproximadamente 0,025 por ciento en peso a aproximadamente 0,1 por ciento en peso.

- 5 La Patente de Estados Unidos n.º. 7.022.740 de Mackles divulga soluciones oftálmicas lubricantes que consisten esencialmente en una solución acuosa de un poliol homologado (por ejemplo, alcohol polivinílico), borato, un polisorbato homologado (por ejemplo, monolaurato, monopalmitato, monoestearato), conservante y tampón. Mackles enseña que las sustancias farmacológicamente activas solubles en dicha solución pueden formularse junto con la solución, incluyendo vasoconstrictores oftálmicos tales como efedrina HCl, nafazolina HCl, fenilefrina HCl, tetrahidrozolina HCl y oximetazolina HCl, este último al 0,05 por ciento.

- 10 La Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º. 2007/0264318 por Chapin et al. divulga composiciones y métodos para el tratamiento y prevención de la hinchazón de los párpados. Las composiciones y métodos se basan en un agente osmóticamente activo y/o un vasoconstrictor y/o un astringente. En algunas realizaciones, se divulga que la composición incluye un vasoconstrictor, que incluye nefazolina, oximetazolina, fenilefrina o tetrahidrozina. La hinchazón de los párpados se midió usando tecnología de barrido 3D.

- 20 Se administra una cantidad eficaz de oximetazolina a la superficie exterior de un ojo. Como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" es una cantidad que es suficiente para lograr un resultado biológico deseado. Por ejemplo, una cantidad eficaz de oximetazolina es una cantidad de oximetazolina que es suficiente para tratar la ptosis en un sujeto con ptosis. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad o afección a tratar, o la gravedad de la enfermedad o afección. Un experto en la materia puede determinar empíricamente una cantidad eficaz de un agente particular sin necesidad de experimentación indebida.

- 25 La cantidad eficaz se administra al ojo o a los ojos destinados para el tratamiento. Por ejemplo, si el párpado izquierdo es ptótico, la cantidad eficaz de oximetazolina se administra al ojo izquierdo.

- 30 La administración se puede lograr usando cualquier método adecuado para la administración tópica de un agente farmacéutico en la superficie exterior de un ojo. En una realización, la administración implica suministrar el agente en forma gota a gota al ojo. Se pueden administrar una o más gotas en el ojo. En una realización, se administra una sola gota en el ojo.

- 35 La superficie exterior de un ojo se refiere a cualquier parte de la superficie de un ojo que normalmente es visible y/o accesible dentro de la fisura palpebral, por ejemplo, la superficie del ojo que normalmente está expuesta y/o accesible entre los párpados superior e inferior. Esta superficie puede incluir cualquiera o todas las siguientes estructuras: la córnea, la conjuntiva y el saco lagrimal. En una realización, esta superficie es accesible sin manipulación manual de los párpados superiores o inferiores para permitir la administración. En una realización, esta superficie se hace accesible abriendo o ensanchando manualmente la fisura palpebral para permitir o ayudar en la administración.

- 40 En una realización, el uso da como resultado un aumento de al menos 0,5 mm en la separación vertical de los párpados superior e inferior del ojo. El aumento es la diferencia entre la separación de los párpados antes del tratamiento y la separación después del tratamiento. La separación vertical se puede medir utilizando cualquier método adecuado. En una realización medir implica medir la separación más amplia de los párpados superior e inferior en el plano sagital, generalmente pero no necesariamente a través del centro de la pupila, con el sujeto en reposo, es decir, sin ningún esfuerzo consciente por parte del sujeto para ampliar los párpados. La medición se puede ayudar pidiéndole al sujeto que mire una luz o punto de fijación distante. En una realización, la medición se realiza sobre el ojo o los ojos de un sujeto vivo, por ejemplo usando una regla métrica de punta fina. En una realización, la medición se realiza o se basa en una imagen fotográfica del ojo o los ojos del sujeto, por ejemplo, usando una regla métrica de punta fina o una lupa con una retícula métrica (Edmund Scientific, Paramus, Nueva Jersey). En una realización, el uso da como resultado un aumento de al menos 1 mm en la separación vertical de los párpados superior e inferior del ojo.

- 55 El aumento es la diferencia entre la separación de los párpados antes del tratamiento y la separación de los párpados después del tratamiento. Por ejemplo, si la separación es de 8 mm antes del tratamiento y la separación es de 10 mm después del tratamiento, el aumento es de 2 mm. Debido que puede haber algún retraso de tiempo para alcanzar el efecto máximo, en una realización, el aumento es el aumento máximo logrado después de la administración del agente activo. Por ejemplo, si la separación es 8 mm antes del tratamiento, 9 mm inmediatamente después del tratamiento, 10 mm 30 minutos después del tratamiento y 8 mm 16 horas después del tratamiento, el aumento es 2 mm.

- 60 Como alternativa o además, en una realización, el uso da como resultado un aumento de al menos un 5 por ciento en la separación vertical de los párpados superior e inferior del ojo. La separación vertical se puede medir como se describe anteriormente, y después se calcula el aumento porcentual como: $[(D_{\text{después}} - D_{\text{antes}})/D_{\text{antes}}] \times 100 \%$, donde $D_{\text{después}}$ es la separación vertical de los párpados después del tratamiento y D_{antes} es la separación vertical de los párpados antes del tratamiento. Por ejemplo, si la separación es de 8 mm antes del tratamiento y la separación es de 10 mm después del tratamiento, el aumento porcentual es $[(10 - 8)/8] \times 100 \% = 25 \%$. Debido a que puede haber algún retraso de tiempo para alcanzar el efecto máximo, en una realización, el aumento porcentual es el aumento porcentual máximo alcanzado después de la administración del agente activo. Por ejemplo, si la separación es 8 mm

antes del tratamiento, 9 mm inmediatamente después del tratamiento, 10 mm 30 minutos después del tratamiento y 8 mm 16 horas después del tratamiento, el aumento porcentual es $[(10 - 8)/8] \times 100 \% = 25 \%$. En una realización, el método da como resultado un aumento de al menos el 10 por ciento en la separación vertical de los párpados superior e inferior del ojo. En una realización, el uso da como resultado un aumento de al menos un 20 por ciento en la separación vertical de los párpados superior e inferior del ojo.

En una realización, la oximetazolina se formula como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,05 por ciento en peso de oximetazolina en un transportador oftalmológicamente aceptable. En una realización, la oximetazolina se formula como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,1 por ciento en peso de oximetazolina en un transportador oftalmológicamente aceptable. La invención abarca además realizaciones en las que se usa un porcentaje en peso más alto de oximetazolina, por ejemplo, hasta un e incluyendo un 1,0 por ciento en peso de oximetazolina. Por consiguiente, en diversas realizaciones, la oximetazolina puede estar presente a una concentración de 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1,0 por ciento en peso, o cualquier concentración entre ellas. En una realización, la oximetazolina está presente en una concentración de 0,1 por ciento en peso.

Como se usa en el presente documento, un "transportador oftalmológicamente aceptable" es cualquier transportador farmacéuticamente aceptable que es adecuado para la administración tópica en el ojo.

En una realización, la oximetazolina se proporciona como una sal farmacéuticamente aceptable de oximetazolina. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" está reconocido en la técnica y se refiere a sales de adición de ácido inorgánico y orgánico relativamente no tóxicas de composiciones de la presente invención o cualquiera de sus componentes, incluyendo sin limitación, agentes terapéuticos, excipientes, otros materiales y similares. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, y las derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y similares. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas para la formación de sales incluyen pero sin limitación, los hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de amonio, sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, cinc y similares. Las sales también pueden formarse con bases orgánicas adecuadas, incluidas aquellas que no son tóxicas y son lo suficientemente fuertes como para formar tales sales. A fines ilustrativos, la clase de tales bases orgánicas puede incluir mono, di y trialkilaminas, tales como metilamina, dimetilamina y trietilamina; mono, di o trihidroxialquilaminas tales como mono, di y trietanolamina; aminoácidos, tales como arginina y lisina; guanidina; N-metilglucosamina; N-metilglucamina; L-glutamina; N-metilpiperazina; morfolina; etilendiamina; N-bencilfenetilamina; (trihidroximetil)aminoetano; y similares. Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19.

En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de oximetazolina es clorhidrato de oximetazolina.

Cuando la oximetazolina se proporciona como una sal farmacéuticamente aceptable, en una realización, el porcentaje en peso de oximetazolina puede basarse en el componente de oximetazolina solo. Como alternativa, cuando la oximetazolina se proporciona como una sal farmacéuticamente aceptable, el porcentaje en peso de oximetazolina puede basarse en la sal de oximetazolina.

En una realización, la administración se administra como una sola gota. La gota se puede dispensar, por ejemplo, desde un frasco flexible construido adecuadamente o desde un cuentagotas. Una sola gota generalmente tiene un volumen de aproximadamente 0,1 a 0,35 mililitros (ml).

En una realización, la administración la realiza el sujeto. En una realización, la administración la realiza un individuo distinto al sujeto, por ejemplo, por un proveedor de atención sanitaria, un padre o un cónyuge.

En una realización, la administración se administra al menos una vez al día. La invención contempla la administración una vez, dos veces, tres veces y hasta cuatro veces en cualquier período de 24 horas. Para la administración más de una vez al día, la administración se puede realizar en períodos iguales, por ejemplo, cada doce horas, o períodos desiguales, por ejemplo, a las 7 a.m. y a las 3 p.m. (en lugar de las 7 a.m. y las 7 p.m.). En una realización, la administración se administra una vez al día.

Determinados sujetos pueden estar excluidos de los usos de la invención. En una realización, el sujeto no tiene una afección ocular alérgica que requiere tratamiento del ojo con oximetazolina. En una realización, el sujeto no tiene inflamación de los párpados. En una realización, el sujeto no se ha sometido a cirugía ocular refractiva. En una realización, el sujeto no tiene una afección ocular alérgica que requiere tratamiento del ojo con oximetazolina y el sujeto no tiene inflamación de los párpados. En una realización, el sujeto no tiene una condición ocular alérgica que requiere tratamiento del ojo con oximetazolina y el sujeto no se ha sometido a cirugía ocular refractiva. En una realización, el sujeto no tiene inflamación de los párpados y no se ha sometido a cirugía ocular refractiva. En una realización, el sujeto no tiene una afección ocular alérgica que requiere tratamiento del ojo con oximetazolina, no tiene inflamación de los párpados y no se ha sometido a cirugía ocular refractiva. Como alternativa o además, en determinadas realizaciones, el sujeto no tiene conjuntivitis alérgica aguda o conjuntivitis no infecciosa.

Un aspecto de la invención es la oximetazolina y la fenilefrina (o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas) para su uso en un método para tratar la ptosis en un sujeto. El método incluye la etapa de administrar una cantidad

eficaz del agonista alfa adrenérgico de acción prolongada y una cantidad eficaz del agonista alfa adrenérgico de acción corta en la superficie exterior de un ojo de un sujeto que necesita dicho tratamiento. Como se usa en el presente documento, un "agonista alfa adrenérgico de acción prolongada" es un agonista alfa adrenérgico con una semivida sistémica en seres humanos adultos normales de más de tres horas. Los agonistas alfa adrenérgicos de acción prolongada incluyen, sin limitación, oximetazolina, metoxamina, nafazolina, tetrahidrozolina, xilometazolina y apraclonidina (también conocida como lopidine®). La acción más prolongada de estos agentes es la oximetazolina, con una semivida informada de 5 a 6 horas. En realizaciones de la invención, el agonista alfa adrenérgico de acción prolongada es oximetazolina. En una realización, el agonista alfa adrenérgico de acción prolongada es una sal farmacéuticamente aceptable de la oximetazolina. En una realización, el agonista alfa adrenérgico de acción prolongada es la oximetazolina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, clorhidrato de oximetazolina.

Como se usa en el presente documento, un "agonista alfa adrenérgico de acción corta" es un agonista alfa adrenérgico con una semivida sistémica en seres humanos adultos normales de menos de o igual a tres horas. Los agonistas alfa adrenérgicos de acción corta incluyen, sin limitación, fenilefrina y brimonidina. En realizaciones de la invención, el agonista alfa adrenérgico de acción corta es fenilefrina. En una realización, el agonista alfa adrenérgico de acción corta es una sal farmacéuticamente aceptable de fenilefrina. En una realización, el agonista alfa adrenérgico de acción corta es fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, clorhidrato de fenilefrina.

La fenilefrina se usa con frecuencia en la evaluación prequirúrgica de la ptosis. Generalmente, para predecir qué resultado podría esperarse del tratamiento quirúrgico de la ptosis, se coloca una sola gota de fenilefrina al 2,5 % en el ojo afectado. Hay una respuesta rápida (casi inmediata) al levantar el párpado. Sin embargo, esta respuesta farmacológica dura menos de una hora y puede incluir la dilatación de la pupila del ojo tratado.

Como se divulga en el Ejemplo 8 en el presente documento, se encontró que una combinación de oximetazolina, por ejemplo, 0,1 %, junto con fenilefrina, por ejemplo, 0,25 %, inesperadamente actúa sinérgicamente en el tratamiento de la ptosis. El efecto de la combinación es considerablemente mayor que no solo el efecto de cualquier agente solo sino también la suma de los efectos de cada agente solo. Se encontró que este efecto sinérgico se produce incluso con una combinación que incluye una cantidad de fenilefrina que induce, como máximo, solo una cantidad mínima de midriasis, es decir, midriasis clínicamente insignificante.

En una realización, el agonista alfa adrenérgico de acción prolongada se proporciona como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,1 por ciento en peso de oximetazolina y el agonista alfa adrenérgico de acción corta se proporciona como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,15 por ciento en peso de fenilefrina. En una realización, el agonista alfa adrenérgico de acción prolongada se proporciona como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,1 por ciento en peso de oximetazolina y el agonista alfa adrenérgico de acción corta se proporciona como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,25 por ciento en peso de fenilefrina. En una realización, el agonista alfa adrenérgico de acción prolongada se proporciona como una composición farmacéutica que comprende un 0,1 por ciento en peso de oximetazolina y el agonista alfa adrenérgico de acción corta se proporciona como una composición farmacéutica que comprende un 0,25 por ciento en peso de fenilefrina.

En una realización, la oximetazolina se formula junto con fenilefrina como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,05 por ciento en peso de oximetazolina y al menos un 0,15 por ciento en peso de fenilefrina en un transportador oftalmológicamente aceptable.

En una realización, la oximetazolina se formula junto con fenilefrina como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,1 por ciento en peso de oximetazolina y al menos un 0,15 por ciento de fenilefrina en un transportador oftalmológicamente aceptable. En una realización, la oximetazolina se formula junto con fenilefrina como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,1 por ciento en peso de oximetazolina y al menos un 0,25 por ciento en peso de fenilefrina en un transportador oftalmológicamente aceptable. En una realización, la oximetazolina se formula junto con fenilefrina como una composición farmacéutica que comprende un 0,1 por ciento en peso de oximetazolina y un 0,25 por ciento en peso de fenilefrina en un transportador oftalmológicamente aceptable.

En una realización, la oximetazolina está presente en una concentración de al menos un 0,1 por ciento en peso. En diversas realizaciones, la oximetazolina puede estar presente a una concentración de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1,0 por ciento en peso, o cualquier concentración entre ellas. En una realización, la oximetazolina está presente en una concentración de 0,1 por ciento en peso.

En una realización, la fenilefrina está presente en una concentración de 0,15 a 1,5 por ciento en peso. Por consiguiente, En diversas realizaciones, la oximetazolina puede estar presente a una concentración de 0,15, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, o 1,5 por ciento en peso, o cualquier concentración entre ellas. En una realización, la fenilefrina está presente en una concentración de 0,25 por ciento en peso.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica, que comprende oximetazolina, un agonista alfa adrenérgico de acción corta y un transportador farmacéuticamente aceptable, formulada para uso tópico oftálmico. En

una realización, la oximetazolina se proporciona como una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de oximetazolina. El agonista alfa adrenérgico de acción corta es fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, clorhidrato de fenilefrina.

5 En una realización, la oximetazolina está presente en una concentración de al menos un 0,1 por ciento en peso. En diversas realizaciones, la oximetazolina puede estar presente a una concentración de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1,0 por ciento en peso, o cualquier concentración entre ellas. En una realización, la oximetazolina está presente en una concentración de 0,1 por ciento en peso.

10 En una realización, la fenilefrina está presente en una concentración de 0,15 a 1,5 por ciento en peso. Por consiguiente, En diversas realizaciones, la oximetazolina puede estar presente a una concentración de 0,15, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, o 1,5 por ciento en peso, o cualquier concentración entre ellas. En una realización, la fenilefrina está presente en una concentración de 0,25 por ciento en peso.

15 En una realización, la oximetazolina está presente en una concentración de al menos un 0,1 por ciento en peso y la fenilefrina está presente en una concentración de al menos un 0,25 por ciento en peso.

En una realización, la oximetazolina está presente en una concentración de 0,1 por ciento en peso y la fenilefrina está presente en una concentración de 0,25 por ciento en peso.

20 La composición farmacéutica opcionalmente puede incluir al menos un agente activo adicional. Por ejemplo, en una realización, la composición farmacéutica incluye además un antioxidante. Un antioxidante es una molécula capaz de inhibir la oxidación de otras moléculas. La oxidación es una reacción química que transfiere electrones de una sustancia a un agente oxidante. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres. A su vez, estos radicales
25 pueden iniciar reacciones en cadena que dañan las células. Los antioxidantes terminan estas reacciones en cadena al eliminar los intermedios de radicales libres e inhiben otras reacciones de oxidación. Lo hacen al oxidarse ellos mismos, por lo que, con frecuencia, los antioxidantes son agentes reductores tales como los tioles, el ácido ascórbico o los polifenoles. Los antioxidantes se clasifican en dos grandes divisiones, dependiendo de si son solubles en agua (hidrófilos) o en lípidos (hidrófobos). En general, los antioxidantes solubles en agua reaccionan con los oxidantes en el citosol celular y el plasma sanguíneo, mientras que los antioxidantes solubles en lípidos protegen las membranas
30 celulares de la peroxidación lipídica. Antioxidantes solubles en agua incluyen, sin limitación, ácido ascórbico (vitamina C), glutatión, ácido lipoico y ácido úrico. Antioxidantes liposolubles incluyen, sin limitación, carotenos (p.ej., alfa-caroteno, beta-caroteno), alfa-tocoferol (vitamina E) y ubiquinol (coenzima Q).

35 En una realización, el antioxidante es N-acetilcarnosina. En una realización, el antioxidante es metabisulfito de sodio.

Como ejemplo adicional, en una realización, la composición farmacéutica incluye además vitamina A (retinol). Cuando se convierte en la forma retiniana (retinaldehído), la vitamina A es esencial para la visión, y cuando se convierte en ácido retinoico, es esencial para la salud de la piel y el crecimiento óseo. Estos compuestos químicos se conocen
40 colectivamente como retinoides y poseen el motivo estructural de *todo trans* retinol como una característica común en su estructura. Se ha informado que la vitamina A tópica, por ejemplo en forma de gotas para los ojos que contiene palmitato de retinilo al 0,05 por ciento, es un tratamiento eficaz para el ojo seco (también conocido como queratoconjuntivitis seca, xeroftalmia y síndrome del ojo seco). Kim et al. (2009) Am J Ophthalmol 147:206-13. La vitamina A también se ha formulado con una dosificación de 50.000 unidades/ml para uso oftálmico.

45 En una realización, la composición farmacéutica incluye además un astringente. Los astringentes incluyen, pero sin limitación, hamamelis, sulfato de zinc, sulfato de plata, taninos vegetales, extracto de corteza de roble, extracto de cereza de pájaro y flavonoides naturales. En una realización, el astringente es el hamamelis, que es un astringente producido a partir de las hojas y la corteza del arbusto de hamamelis de América del Norte (*Hamamelis virginiana*), que crece naturalmente desde Nueva Escocia al oeste hasta Ontario, Canadá y al sur de Florida y Tejas en los Estados Unidos. El hamamelis está fácilmente disponible en varios proveedores comerciales, incluidos Dickinson y Henry Thayer.

50 La composición farmacéutica opcionalmente puede incluir al menos un agente inerte o no activo adicional. En una realización, la composición farmacéutica incluye además un lubricante. Los lubricantes oculares son soluciones, geles o pomadas formulados para humectar los ojos. Entre los lubricantes oculares se incluyen lágrimas artificiales, que están disponibles en cualquiera de una variedad de proveedores comerciales. En determinadas realizaciones, tales lubricantes pueden incluir generalmente una solución acuosa de un polialcohol (poliol) tal como alcohol polivinílico, borato y un tampón. En determinada realización, los lubricantes oculares pueden incluir vaselina blanca y aceite
60 mineral.

En una realización, la composición farmacéutica incluye además un colorante azul, por ejemplo, azul de metileno. El colorante azul confiere un efecto aclarante o blanqueador sobre la esclerótica, lo que hace que los "ojos cansados" parezcan menos cansados.

65 La expresión "transportador farmacéuticamente aceptable" está reconocida en la técnica y se refiere a, por ejemplo,

materiales, composiciones o vehículos farmacéuticamente aceptables, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, implicado en portar o transportar cualquier suplemento o composición, o componente de los mismos, de un órgano o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Cada transportador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes del complemento y no ser perjudicial para el paciente. En determinadas realizaciones, un transportador farmacéuticamente aceptable es no pirogénico. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen: agua apirógena; soluciones acuosas, suspensiones y pomadas; solución salina isotónica; solución de Ringer; soluciones de tampón fosfato; soluciones de borato; azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; alcohol etílico; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Se presentan nuevas composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden una cantidad eficaz de uno o más agentes activos en un transportador farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y prevención de ptosis y/o "ojos cansados". Dichas formulaciones proporcionan una formulación cómoda cuando se instilan en el ojo. El uno o más agentes activos pueden incluir, pero sin limitación, agonistas alfa adrenérgicos y, opcionalmente, uno o más agentes astringentes, antioxidantes, vitamina A y cualquier combinación de los mismos.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden uno o más principios activos formulados en una solución acuosa. Como alternativa o además, las composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración tópica como soluciones, suspensiones, aceites, geles viscosos o semiviscosos, emulsiones, liposomas, lociones, pomadas, cremas, geles, bálsamos, polvos, y de liberación sostenida o lenta, u otros tipos de composiciones sólidas o semisólidas, incluidas las formulaciones descritas en la patente de EE.UU. N.º 6.806.364. Las composiciones también se pueden administrar por vía tópica en forma pulverizable.

En una realización, las composiciones farmacéuticas incluyen un sustituto de lágrimas. Se conoce una variedad de sustitutos de la lágrimas en la técnica, incluyendo, pero sin limitación: polioles tales como, glicerol, glicerina, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polisorbato 80, propilenglicol y etilenglicol, alcohol polivinílico, povidona y polivinilpirrolidona; derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa (también conocida como hipromelosa), carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y metilcelulosa; dextranos tales como el dextrano 70; proteínas solubles en agua tales como la gelatina; carbómeros tales como el carbómero 934P, carbómero 941, carbómero 940 y carbómero 974P; y gomas como HP-guar. Muchos de estos sustitutos de las lágrimas están disponibles comercialmente, que incluyen, pero sin limitación, los ésteres de celulosa como Bion Tears®, Cellulvisc®, Genteal®, OccuCoat®, Refresh®, Teargen II®, Tears Naturale®, Tears Naturale 118®, Tears Naturale Free®, y TheraTears®; y alcoholes polivinílicos tales como Akwa Tears®, HypoTears®, Moisture Eyes®, Murine Lubricating® y Visine Tears®. En otras realizaciones, el sustituto de las lágrimas es el que se describe en la patente de EE.UU. N.º 6.806.364. La formulación descrita en la patente de EE.UU. N.º 6.806.364 contiene de 0,2 a 2,5 (por ejemplo, 0,5 a 0,8) por ciento en peso de hidroxipropil metilcelulosa, de 0,045 a 0,065 (por ejemplo, 0,05 a 0,06) por ciento en peso de una sal de calcio, y 0,14 a 1,4 (por ejemplo, 0,3 a 1,2) por ciento en peso de una sal de fosfato. La formulación descrita en la patente de EE.UU. N.º 6.806.364 tiene una viscosidad de 20 a 150 (por ejemplo, 50 a 90) centipoise y está tamponada a un pH de 5,5 a 8,5 (por ejemplo, 6 a 8) con una sal de fosfato u otras sales adecuadas. Puede contener además uno o más de los siguientes ingredientes: de 0,5 a 1,0 por ciento en peso de glicerol, de 0,5 a 1,0 por ciento en peso de propilenglicerol, de 0,005 a 0,05 por ciento en peso de glicina, de 0,006 a 0,08 por ciento en peso de borato de sodio, de 0,025 a 0,10 por ciento en peso de cloruro de magnesio y de 0,001 a 0,01 por ciento en peso de cloruro de zinc.

Los sustitutos de las lágrimas también pueden estar compuestos de parafinas, tal como las pomadas Lacri-Lube® disponibles en el mercado. Otras pomadas disponibles comercialmente que se usan como sustitutos de las lágrimas incluyen Lubrifresh PM®, Moisture Eyes PM® y Refresh PM®.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración tópica como soluciones, suspensiones, aceites, geles viscosos o semiviscosos, emulsiones, liposomas, lociones, pomadas, cremas, geles, bálsamos, polvos, y de liberación sostenida o lenta, u otros tipos de composiciones sólidas o semisólidas, incluidas las formulaciones descritas en la patente de EE.UU. N.º 6.806.364. La composición también se puede administrar por vía tópica en forma pulverizable.

Puede usarse cualquiera de una variedad de transportadores en las formulaciones de la presente invención, incluyendo agua, mezclas de agua y disolventes miscibles con agua, tales como, pero sin limitación, alcanoles C1 a C7, aceites vegetales o aceites minerales que comprenden de 0,5 al 5 % de polímeros solubles en agua no tóxicos, productos naturales, tal como gelatina, alginatos, pectinas, tragacanto, goma karaya, goma xantana, carragenano, agar y goma arábica, derivados de almidón, tal como el acetato de almidón y el hidroxipropil almidón, y también otros productos sintéticos, tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polivinil metil éter, óxido de polietileno,

preferentemente ácido poliacrílico reticulado, tal como Carbopol neutro, o mezclas de esos polímeros. La concentración del transportador es, generalmente, de 1 a 100.000 veces la concentración del principio activo.

- 5 Los ingredientes adicionales que pueden incluirse en la formulación incluyen potenciadores de la tonicidad, conservantes, solubilizantes, excipientes no tóxicos, demulcentes, agentes de secuestro, agentes de ajuste de pH, codisolventes y agentes desarrolladores de viscosidad.

10 Para el ajuste del pH, preferentemente a un pH fisiológico, los tampones pueden ser especialmente útiles. El pH de las presentes soluciones debe mantenerse dentro del intervalo de 4,0 a 8,0, más preferentemente de aproximadamente 4,0 a 6,0, más preferentemente de aproximadamente 6,5 a 7,8. Se pueden añadir tampones adecuados, tales como, pero sin limitación, ácido bórico, borato de sodio, citrato de potasio, ácido cítrico, bicarbonato de sodio, TRIS y varios tampones de fosfato mixtos (incluidas combinaciones de Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , y KH_2PO_4) y mezclas de los mismos. En general, los tampones se usarán en cantidades que varían de aproximadamente 0,05 a 2,5 por ciento en peso, y preferentemente, de 0,1 a 1,5 por ciento.

15 La tonicidad se ajusta, si es necesario, generalmente mediante agentes potenciadores de la tonicidad. Tales agentes pueden, por ejemplo, ser de tipo iónico y/o no iónico. Ejemplos de potenciadores iónicos de la tonicidad incluyen, pero sin limitación, haluros de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como, por ejemplo, CaCl_2 , KBr , KCl , LiCl , NaI , NaBr , NaCl , Na_2SO_4 , o ácido bórico. Ejemplos de potenciadores no iónicos de la tonicidad incluyen, por ejemplo, urea, glicerol, sorbitol, manitol, propilenglicol o dextrosa. Estos agentes también pueden servir como agentes activos en determinadas realizaciones. Las soluciones acuosas de la presente invención se ajustan generalmente con agentes de tonicidad para aproximar la presión osmótica de los fluidos lagrimales normales que es equivalente a una solución de cloruro de sodio al 0,9 % o una solución de glicerol al 2,5 %. Se prefiere una osmolalidad de aproximadamente de 225 a 400 mOsm/kg, más preferentemente de 280 a 320 mOsm.

25 En determinadas realizaciones, las formulaciones tópicas comprenden adicionalmente un conservante. Un conservante puede seleccionarse generalmente de un compuesto de amonio cuaternario tal como cloruro de benzalconio (cloruro de N-bencil-N- (alquil C8-C18)-N,N-dimetilamonio), cloruro de benzoxonio o similares. Ejemplos de conservantes diferentes de las sales de amonio cuaternario son las sales de alquilmercurio del ácido tiosalicílico, tales como, por ejemplo, timerosal (también conocido como tiomersal), nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico o borato fenilmercúrico, perborato de sodio, clorito de sodio, parabenos, tales como, por ejemplo, metilparabeno o propilparabeno, alcoholes, tales como, por ejemplo, clorobutanol, alcohol bencílico o fenil etanol, derivados de guanidina, tales como, por ejemplo, clorhexidina o polihexametileno biguanida, perborato de sodio, Germal® II o ácido sórbico. Los conservantes preferidos son compuestos de amonio cuaternario, en particular cloruro de benzalconio o sus derivados, tales como Polyquad (véase la Patente de los Estados Unidos Número 4.407.791), sales de alquilmercurio y parabenos. Cuando sea adecuado, se añade una cantidad suficiente de conservante a la composición oftálmica para garantizar la protección contra contaminaciones secundarias durante el uso causadas por bacterias y hongos.

40 En otra realización, las formulaciones tópicas de la presente invención no incluyen un conservante. Dichas formulaciones serían útiles para pacientes que usan lentes de contacto, o aquellos que usan varias gotas oftálmicas tópicas y/o aquellos con una superficie ocular ya comprometida (por ejemplo, ojo seco) en donde puede ser deseable limitar la exposición a un conservante.

45 La formulación tópica puede incluir adicionalmente un solubilizante, en particular si los principios activos o inactivos tienden a formar una suspensión o una emulsión. Un solubilizante adecuado para una composición antes mencionada se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en tiloxapol, ésteres de glicerol y polietilenglicol de ácidos grasos, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, polietilenglicoles, ésteres de glicerol, una ciclodextrina (por ejemplo, alfa, beta o gammaciclodextrina, p. ej. derivados alquilados, hidroxialquilados, carboxialquilados o alquiloxicarbonil alquilados, o mono o diglucosilalfa, beta o gammaciclodextrina, mono o dimaltosil-alfa, beta o gammaciclodextrina, o panosil ciclodextrina), polisorbato 20, polisorbato 80 o mezclas de estos compuestos. En una realización, el solubilizante es un producto de reacción de aceite de ricino y óxido de etileno, por ejemplo, los productos comerciales Cremophor EL® o Cremophor RH40®. Los productos de reacción de aceite de ricino y óxido de etileno han demostrado ser solubilizantes particularmente buenos que el ojo tolera extremadamente bien. Otro solubilizante preferido se selecciona de tiloxapol y de una ciclodextrina. La concentración utilizada depende especialmente de la concentración del principio activo. La cantidad añadida es generalmente suficiente para solubilizar el principio activo. Por ejemplo, en una realización, la concentración del solubilizante es de 0,1 a 5000 veces la concentración del principio activo.

60 Las formulaciones pueden comprender otros excipientes no tóxicos, tales como, por ejemplo, emulsionantes, agentes humectantes o de relleno, tales como, por ejemplo, los polietilenglicoles designados 200, 300, 400 y 600, o Carbowax designados 1000, 1500, 4000, 6000 y 10000. La cantidad y tipo de excipiente añadido está de acuerdo con los requisitos particulares y generalmente está en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente el 90 % en peso.

65 También se pueden añadir otros compuestos a las formulaciones de la presente invención para aumentar la viscosidad del transportador. Ejemplos de agentes potenciadores de la viscosidad incluyen, pero sin limitación: polisacáridos,

tales como ácido hialurónico y sus sales, sulfato de condroitina y sus sales, dextranos, varios polímeros de la familia de la celulosa; polímeros de vinilo; y polímeros de ácido acrílico.

La dosificación de cualquier compuesto de la presente invención variará dependiendo de los síntomas, la edad y otras características físicas del paciente, la naturaleza y la gravedad del trastorno a tratar o prevenir, el grado de comodidad deseado, la vía de administración y la forma del medicamento. Cualquiera de las formulaciones en cuestión puede administrarse en una dosis única o en dosis divididas. Las dosificaciones para las formulaciones de la presente invención pueden determinarse fácilmente mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia o como se enseña en el presente documento.

Puede ser necesario identificar una dosis o cantidad eficaz, y cualquier posible efecto sobre el momento de la administración de la formulación, para cualquier formulación particular de la presente invención. Esto se puede lograr mediante un experimento de rutina como se describe en el presente documento. La eficacia de cualquier formulación y método de tratamiento o prevención puede evaluarse administrando la formulación y evaluando el efecto de la administración midiendo uno o más índices asociados con la eficacia del agente y con el grado de comodidad para el paciente, como se describe en el presente documento, y comparando los valores posteriores al tratamiento de estos índices con los valores de los mismos índices antes del tratamiento o comparando los valores posteriores al tratamiento de estos índices con los valores de los mismos índices usando una formulación diferente.

El tiempo preciso de administración y la cantidad de cualquier formulación particular que produzca el tratamiento más eficaz en un paciente determinado dependerá de la actividad, la farmacocinética y la biodisponibilidad de un compuesto particular, la condición fisiológica del paciente (incluida la edad, sexo, tipo y etapa de enfermedad, estado físico general, capacidad de respuesta a una dosis dada y tipo de medicamento) y similares. Las pautas presentadas en el presente documento pueden usarse para optimizar el tratamiento, por ejemplo, determinar el tiempo y/o la cantidad de administración óptimos, que no requerirá más que experimentación de rutina que consiste en controlar al sujeto y ajustar la dosis y/o el tiempo.

El uso combinado de varios agentes formulados en las composiciones de la presente invención puede reducir la dosis requerida para cualquier componente individual porque el inicio y la duración del efecto de los diferentes componentes pueden ser complementarios o incluso sinérgicos. En dicha terapia combinada, los diferentes agentes pueden suministrarse juntos o por separado, y simultáneamente o en diferentes momentos durante el día.

Las formulaciones de la presente invención pueden empaquetarse como un producto de dosis única o como un producto de dosis múltiples. El producto de dosis única es estéril antes de abrir el paquete y toda la composición en el paquete está destinada a ser consumida en una sola aplicación en uno o ambos ojos de un paciente. El uso de un conservante antimicrobiano para mantener la esterilidad de la composición después de abrir el paquete es opcional.

Los productos multidosis también son estériles antes de abrir el paquete. Sin embargo, debido a que el envase para la composición puede abrirse muchas veces antes de que se consuma toda la composición en el envase, los productos multidosis generalmente tienen suficiente actividad antimicrobiana para garantizar que las composiciones no se contaminen con microbios como resultado de la apertura repetida y manejo del envase. El nivel de actividad antimicrobiana requerido para este propósito es bien conocido por los expertos en la materia, y se especifica en publicaciones oficiales, tales como la Farmacopea de los Estados Unidos ("USP", del inglés United States Pharmacopeia), otras publicaciones de la Administración de Fármacos y Alimentos y las publicaciones correspondientes en otros países. En esas publicaciones se proporcionan descripciones detalladas de las especificaciones para la conservación de productos farmacéuticos oftálmicos contra la contaminación microbiana y los procedimientos para evaluar la eficacia conservadora de formulaciones específicas. En los Estados Unidos, los estándares de eficacia de los conservantes se denominan generalmente requisitos "USP PET". (El acrónimo "PET" significa "prueba de eficacia de conservantes").

El uso de una disposición de envasado de dosis única elimina la necesidad de un conservante antimicrobiano en las composiciones, lo cual es una ventaja significativa desde una perspectiva médica, porque los agentes antimicrobianos convencionales utilizados para conservar las composiciones oftálmicas (por ejemplo, cloruro de benzalconio) pueden causar irritación ocular, particularmente en pacientes que sufren de afecciones de ojo seco o irritación ocular preexistente. Sin embargo, las disposiciones de envasado de dosis única disponibles actualmente, tales como los viales de plástico de pequeño volumen preparados mediante un proceso conocido como "formar, llenar y sellar", tienen varias desventajas para los fabricantes y los consumidores. Las principales desventajas de los sistemas de envasado de dosis única son las cantidades mucho más grandes de materiales de envasado requeridas, lo cual es un desperdicio y costoso y los inconvenientes para el consumidor. También, existe el riesgo de que los consumidores no descarten los envases de dosis única después de la aplicación de una o dos gotas en los ojos, como se les indica hacer, sino que guardarán el envase abierto y cualquier composición restante para su uso posterior. Este uso inadecuado de productos de dosis única crea un riesgo de contaminación microbiana del producto de dosis única y un riesgo asociado de infección ocular si se aplica una composición contaminada a los ojos.

Mientras que las formulaciones de la presente invención se formulan preferentemente como soluciones acuosas "listas para su uso", se contemplan formulaciones alternativas dentro del alcance de la presente invención. Así pues, por

ejemplo, los principios activos, tensioactivos, sales, agentes quelantes u otros componentes de la solución oftálmica, o mezclas de los mismos, pueden liofilizarse o proporcionarse de otro modo como un polvo seco o comprimido listos para la disolución (por ejemplo, en agua (desionizada o destilada).

En otra realización más, esta invención proporciona kits para el envasado y/o almacenamiento y/o uso de las formulaciones descritas en el presente documento, así como kits para la práctica de los métodos descritos en el presente documento. Así pues, por ejemplo, los kits pueden comprender uno o más envases que contienen una o más preparaciones oftálmicas, comprimidos o cápsulas de la presente invención. Los kits se pueden diseñar para facilitar uno o más aspectos del transporte, uso y almacenamiento.

Los kits pueden incluir opcionalmente materiales de instrucción que contienen instrucciones (es decir, protocolos) que divulgan medios de uso de las formulaciones proporcionadas en los mismos. Si bien los materiales de instrucción generalmente comprenden materiales escritos o impresos, no se limitan a ellos. La presente invención contempla cualquier medio capaz de almacenar tales instrucciones y comunicarlas a un usuario final. Dichos medios incluyen, pero sin limitación, medios de almacenamiento electrónico (por ejemplo, discos magnéticos, cintas, cartuchos, chips), medios ópticos (por ejemplo, CD ROM) y similares. Dichos medios pueden incluir direcciones de sitios de Internet que proporcionan dichos materiales de instrucción.

Ejemplos

La invención, habiendo sido generalmente descrita, puede entenderse más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen simplemente con fines ilustrativos de determinados aspectos y realizaciones de la presente invención, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

Estudio no ciego, no controlado con Oximetazolina al 0,1 % en Sujetos con Ptosis Unilateral

En este ejemplo, se colocó una sola gota de solución de oximetazolina al 0,1 % en el ojo afectado de cada uno de los cinco sujetos humanos adultos con ptosis unilateral. La fisura palpebral se midió al inicio del estudio (pretratamiento), después a los 30 minutos y a las 4 horas después del tratamiento. Las mediciones se tomaron con una regla métrica de punta fina, midiendo (en mm) el diámetro central de la fisura palpebral (es decir, sagitalmente a través del centro de la pupila). Los resultados se muestran en la Tabla 1. "OD" se refiere a ojo derecho; "OS" se refiere a ojo izquierdo. "Rx" se refiere a qué ojo fue tratado. "% Δ (4 h)" es el cambio porcentual 4 horas después del tratamiento. Todas las medidas se indican en mm. Como se muestra en la Tabla 1, la oximetazolina al 0,1 % ensanchó verticalmente la fisura palpebral en 5/5 (100 %) de los sujetos, y este efecto duró al menos 4 horas. El aumento medio desde el valor inicial, 4 horas después del tratamiento, fue de 2 mm o 31,4 %.

Tabla 1. Sujetos con Ptosis Unilateral

Paciente	Edad	Rx	Valor inicial		30 min		4 h		% Δ (4 h)	
			OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
1	70	OS	8	6	7	9	8	9		50
2	37	OS	9	8	9	9	9	9		11
3	45	OD	5	6	7	6	8	6	60	
4	31	OD	9	10	10	8	10	9	11	
5	39	OD	8	9	9	7	10	8	25	

Ejemplo 2

Estudio Doble Ciego, Aleatorizado, Controlado con Oximetazolina al 0,1 % frente a Vehículo Solo en Sujetos Normales

En este ejemplo, se asignó aleatoriamente una gota de solución de oximetazolina al 0,1 % para colocar en un ojo de cada uno de los cinco sujetos humanos adultos normales; se colocó una sola gota de vehículo solo (control negativo) en el otro ojo de cada sujeto. La fisura palpebral se midió al inicio del estudio (pretratamiento), después a 1 hora y a las 4 horas después del tratamiento. Las mediciones se tomaron con una regla métrica de punta fina, midiendo (en mm) el diámetro central de la fisura palpebral (es decir, sagitalmente a través del centro de la pupila). Los resultados se muestran en la Tabla 2. "OD" se refiere a ojo derecho; "OS" se refiere a ojo izquierdo. "Rx" se refiere al tratamiento. "Oxi" se refiere a oximetazolina; "V" se refiere al vehículo. "% Δ (4 h)" es el cambio porcentual 4 horas después del tratamiento. Todas las medidas se indican en mm. Como se muestra en la Tabla 2, la oximetazolina al 0,1 % ensanchó verticalmente la fisura palpebral en 5/5 (100 %) de los sujetos, y este efecto duró al menos 4 horas. El aumento medio desde el valor inicial, 4 horas después del tratamiento, fue de 1,4 mm o 15,4 %.

Tabla 2. Sujetos Normales

Paciente	Edad	Rx		Valor inicial		1 h		4 h		% Δ (4 h)	
		OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
7	60	V	Oxi	9	9	9	10	8	10		11
8	29	V	Oxi	9	9	8	10	8	10		11
9	35	V	Oxi	10	10	10	12	10	12		20
6	39	Oxi	V	8	9	9	7	10	8	25	
10	29	Oxi	V	10	10	10	9	11	10	10	

*Ejemplo 3*5 *Estudio Doble Ciego, Aleatorizado, Controlado con Oximetazolina al 0,1 % frente a Visine® L.R.® en Sujetos Normales*

En este ejemplo, se asignó aleatoriamente una gota de solución de oximetazolina al 0,1 % para colocar en un ojo de cada uno de los diez sujetos humanos adultos normales; se colocó una sola gota de oximetazolina al 0,025 % (Visine® L.R.®, control positivo) en el otro ojo de cada sujeto. La fisura palpebral se midió al inicio del estudio (pretratamiento), después a los 30 minutos y a las 3 horas después del tratamiento. Las mediciones se tomaron con una regla métrica de punta fina, midiendo (en mm) el diámetro central de la fisura palpebral (es decir, sagitalmente a través del centro de la pupila). Los resultados se muestran en la Tabla 3. "OD" se refiere a ojo derecho; "OS" se refiere a ojo izquierdo. "Rx" se refiere al tratamiento. "Oxi" se refiere al 0,1 % de oximetazolina; "Vis" se refiere a Visine® L.R.® (oximetazolina al 0,025 %). "% Δ (3 h)" es el cambio porcentual 3 horas después del tratamiento. Todas las medidas se indican en mm. Como se muestra en la Tabla 3, la oximetazolina al 0,1 % ensanchó verticalmente la fisura palpebral en mayor medida que la oximetazolina al 0,025 % (Visine® L.R.®) en 9/10 (90 %) de los sujetos. El cambio medio desde el valor inicial, 3 horas después del tratamiento con oximetazolina al 0,1 %, fue de 1 mm u 11,2 %. El cambio medio desde el valor inicial, 3 horas después del tratamiento con oximetazolina al 0,025 %, fue de - 0,1 mm o -0,8 %.

- 20 El cambio medio negativo para los sujetos que reciben oximetazolina al 0,025 % refleja la Ley de Hering de igual inervación, por lo que el párpado superior con un estímulo más débil (por ejemplo, oximetazolina al 0,025 %) tenderá a caer, mientras que el párpado con el estímulo más fuerte (por ejemplo, oximetazolina al 0,1 %) se elevará.

Tabla 3. Sujetos Normales

Paciente	Edad	Rx		Valor inicial		30 min		3 h		% Δ (3 h)	
		OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	Oxi	Vis
12	23	Vis	Oxi	10	10	10	11	10	11	10	0
14	35	Vis	Oxi	9	10	12	11	10	10	0	11
15	60	Vis	Oxi	9	9	8	11	9	10	11	0
18	29	Vis	Oxi	9	9	9	10	9	10	11	0
20	39	Vis	Oxi	9	9	9	10	9	10	11	0
11	26	Oxi	Vis	9	10	9	10	10	9	11	-10
13	29	Oxi	Vis	9	9	11	10	11	10	22	11
16	28	Oxi	Vis	7	9	9	8	8	8	14	-11
17	58	Oxi	Vis	9	9	11	10	11	10	22	11
19	24	Oxi	Vis	10	10	10	8	10	8	0	-20

Ejemplo 4

Administración de una sola gota de oximetazolina al 0,1 % frente a Administración repetida de oximetazolina al 0,025 % (Visine® L.R.®)

Un sujeto con ptosis pronunciada de ambos párpados se trató con una sola gota de Visine® L.R.® en cada ojo, seguido 15 minutos después por la administración de una segunda gota única de Visine® L.R.® en cada ojo. Se tomaron fotografías de la cara del sujeto antes del primer y segundo tratamiento y nuevamente 30 minutos después de la primera dosis. Hubo poca o ninguna respuesta al primer o segundo tratamiento. Algunos días después, se trató al mismo sujeto con una sola gota de oximetazolina al 0,1 % en cada ojo. Se tomaron fotografías de la cara del sujeto antes del tratamiento y después minutos después del tratamiento. Los resultados se muestran en la FIG. 1. El panel superior muestra el sujeto antes de recibir una sola gota de oximetazolina al 0,1 % en cada ojo. El panel central muestra al sujeto 30 minutos después de recibir una gota única de oximetazolina al 0,1 % en cada ojo. El panel inferior muestra al sujeto 90 minutos después de recibir una sola gota de oximetazolina al 0,1 % en cada ojo. Este ejemplo muestra que el tratamiento con una sola gota de oximetazolina al 0,1 % es considerablemente más eficaz que la administración repetida de oximetazolina al 0,025 %.

Ejemplo 5

Administración de una Sola Gota de Oximetazolina al 0,1 %

Se trató a un sujeto con ptosis moderada del párpado izquierdo con una sola gota de oximetazolina al 0,1 % administrada por vía tópica en el ojo izquierdo. Se tomaron fotografías de su cara antes y, a continuación, 25 minutos y 3,5 horas después del tratamiento. Los resultados se muestran en la FIG. 2. Como se muestra en la figura, la ptosis mejoró de forma considerable, de hecho se resolvió esencialmente durante el período de observación, después del tratamiento con una sola gota de oximetazolina al 0,1 %. Aunque no se muestra en la FIG. 2, el efecto duró al menos seis horas.

*Ejemplo 6**Combinación de Oximetazolina y Fenilefrina*

Se trató a un sujeto humano adulto normal con una sola gota de una formulación combinada de oximetazolina al 0,1 % y fenilefrina al 1,25 % en ambos ojos. Se tomaron fotografías de la cara del sujeto antes del tratamiento y, a continuación, 30 minutos y 45 minutos después del tratamiento. Ambos ojos estaban más anchos y ambas pupilas estaban ligeramente dilatadas, a los 30 y 45 minutos después del tratamiento.

Se trató a un segundo sujeto humano adulto normal con una sola gota de oximetazolina al 0,1 % en el ojo derecho, y una sola gota de una formulación combinada de oximetazolina al 0,1 % y fenilefrina al 1,25 % en el ojo izquierdo. Se tomaron fotografías de la cara del sujeto antes del tratamiento y, a continuación, 30 minutos y 45 minutos después del tratamiento. Ambos ojos estaban más anchos, con el ojo izquierdo visiblemente más ancho que el ojo derecho, 30 y 45 minutos después del tratamiento. La pupila del ojo izquierdo estaba levemente dilatada después del tratamiento en comparación con antes del tratamiento y en comparación con la pupila del derecho después del tratamiento.

*Ejemplo 7**Ausencia de Efecto Sobre el Tamaño de la Pupila con Oximetazolina al 0,1 % en Sujetos Normales*

En este ejemplo, se colocó una sola gota de solución de oximetazolina al 0,1 % en cada ojo de seis sujetos normales. Las pupilas se midieron al inicio y 30 minutos después de la administración de oximetazolina. Los resultados se muestran en la Tabla 4. "OD" se refiere a ojo derecho; "OS" se refiere a ojo izquierdo. "Valor inicial" se refiere antes del tratamiento. "30 min" se refiere a 30 minutos después de la administración de oximetazolina al 0,1 %. Todas las mediciones se indican en mm.

Tabla 4. Efecto de Oximetazolina 0,1 % sobre el Tamaño de la Pupila (mm) en Sujetos Normales

Paciente	Edad	Color de los Ojos	Valor inicial		30 min		Δ	
			OD	OS	OD	OS	OD	OS
21	60	Azul	3	3	3	3	0	0
22	35	Marrón oscuro	4	4	4	4	0	0
23	24	Marrón oscuro	5	5	5	5	0	0
24	39	Marrón claro	5	5	5	5	0	0
25	31	Marrón claro	6	6	6	6	0	0
26	84	Azul	4	4	4	4	0	0

Como es evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 4, la oximetazolina al 0,1 % no tuvo efecto sobre el tamaño de la pupila en ninguno de los sujetos normales estudiados en este ejemplo. Esta falta de efecto sobre el tamaño de la pupila está en marcado contraste con la dilatación de la pupila (midriasis) comúnmente obtenida con otros agonistas alfa administrados tópicamente en el ojo.

*Ejemplo 8**Efecto Sinérgico de Elevación de los Párpados con Combinación Oximetazolina al 0,1 % Fenilefrina al 0,25 %*

En este ejemplo, se realizó un estudio para evaluar si la combinación de oximetazolina al 0,1 % y fenilefrina al 0,25 % sería más potente para ensanchar la fisura palpebral que cualquiera de los componentes por sí mismos. Se estudiaron un total de 7 pacientes, 3 con ptosis y 4 sin ptosis. En un primer día, cada paciente recibió una sola combinación de gotas en un ojo y oximetazolina al 0,1 % sola en el otro. En un segundo día, cada sujeto recibió la misma sola combinación de gotas en un ojo y fenilefrina 0,25 % en el otro ojo. Este método permitió una comparación "con tratamiento activo" entre los dos ojos. En cada ocasión, se midió la separación de los párpados (mm) y los diámetros de las pupilas (mm) antes del tratamiento y, a continuación, 30 minutos después del tratamiento (tiempo óptimo para el efecto de fenilefrina). Las mediciones se realizaron como en los ejemplos anteriores. Los resultados se muestran en la Tabla 5 y Tabla 6.

Tabla 5. Combinación de oximetazolina al 0,1 % y fenilefrina al 0,25 % frente a oximetazolina al 0,1 % sola

Combinación frente a Oximetazolina al 0,1 % sola											
Paciente	ptosis	Rx		Valor inicial de los párpados		Párpados a los 30 min		Valor inicial de las pupilas		Pupilas a los 30 min	
		OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
27	Sí	oxi	comb	10	9	11	11	4	4	4	5
28	Sí	comb	oxi	8	9	10	10	4	4	4	4
29	Sí	comb	oxi	8	9	9	8	4	4	4	4
30	No	comb	oxi	10	10	12	11	5	5	5	5
31	No	comb	oxi	10	10	12	11	4	4	5	4
32	No	comb	oxi	9	9	11	10	3	3	3	3
33	No	comb	oxi	10	10	12	11	5	5	6	5

Tabla 6. Combinación de oximetazolina al 0,1 % y fenilefrina al 0,25 % frente a Fenilefrina al 0,25 % sola

Combinación frente a Fenilefrina al 0,25 % sola											
Paciente	ptosis	Rx		Valor inicial de los párpados		Párpados a los 30 min		Valor inicial de las pupilas		Pupilas a los 30 min	
		OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
27	Sí	fen	comb	9	8	10	10	5	5	6	6
28	Sí	comb	fen	8	9	10	9	4	4	4	4
29	Sí	comb	fen	7	8	9	8	5	5	5	5
30	No	comb	fen	10	10	12	10	5	5	6	6
31	No	comb	fen	10	10	12	10	3	3	4	4
32	No	comb	fen	10	10	11	10	3	3	4	4
33	No	comb	fen	10	10	12	10	5	5	5	5

- 5 Los resultados mostrados en las Tablas 5 y 6 se pueden resumir de la siguiente manera. Para todos los pacientes, la combinación de oximetazolina al 0,1 % y fenilefrina al 0,25 % ("comb") provocó un aumento del 20 % en la apertura del párpado; por el contrario, la oximetazolina al 0,1 % sola ("oxi") provocó un aumento del 7 % en la apertura del párpado y la fenilefrina al 0,25 % sola ("fen") provocó solo un aumento del 2 % en la apertura del párpado. Para los
- 10 pacientes con ptosis, la combinación de oximetazolina al 0,1 % y fenilefrina al 0,25 % provocó un aumento del 21 % en la apertura del párpado, mientras que la oximetazolina al 0,1 % sola provocó un aumento del 3 % en la apertura del párpado y la fenilefrina al 0,25 % sola provocó un aumento de 4 % en la apertura del párpado. Para los pacientes sin ptosis, la combinación de oximetazolina al 0,1 % y fenilefrina al 0,25 % provocó un aumento del 19 % en la apertura del párpado, mientras que la oximetazolina al 0,1 % sola provocó un aumento del 10 % en la apertura del párpado y la fenilefrina al 0,25 % sola ("fen") no causó ningún cambio (aumento del 0 %) en la apertura del párpado.

15 Cabe señalar que la apertura del párpado que se ensancha con oximetazolina sola en la Tabla 5 es menor en comparación con los otros ejemplos debido a la ley de Hering. (Una combinación más potente en el ojo opuesto disminuirá el efecto en el ojo tratado con oximetazolina sola).

- 20 Además, para todos los pacientes, el cambio medio de la pupila con la combinación de oximetazolina al 0,1 % y fenilefrina al 0,25 % fue 0,4 mm; por el contrario, el cambio medio de pupila para oximetazolina al 0,1 sola fue 0 mm y para fenilefrina al 0,25 % sola fue 0,4 mm.

25 Como se puede ver en las Tablas 5 y 6, la gota de la combinación ejerció un efecto más profundo en la separación de los párpados que cualquiera de los dos componentes solos. De hecho, la gota de la combinación ejerció un efecto más profundo sobre la separación de los párpados que la suma de los dos componentes solos, es decir, la combinación de oximetazolina al 0,1 % y fenilefrina al 0,25 % ejerció un efecto sinérgico.

30 De acuerdo con el Ejemplo 7, el tratamiento con oximetazolina sola no provocó dilatación de la pupila (midriasis). Por el contrario con el tratamiento con oximetazolina sola, hubo cierta dilatación de la pupila con la combinación de oximetazolina/fenilefrina. Sin embargo, la combinación estudiada, con fenilefrina al 0,25 %, no provocó midriasis clínicamente significativa.

Ejemplo 9

35 Mejora en los Campos Visuales con Oximetazolina al 0,1 % en Sujetos con Ptosis

40 El campo visual se refiere al área proyectada sobre la retina y percibida por un ojo. En una prueba de campo visual un paciente coloca su rostro en una pequeña "cúpula" y mira fijamente a una luz central. Las luces objetivo más pequeñas se iluminan en las partes periféricas de la cúpula, y el paciente hace clic en un botón cada vez que él o ella ve una luz objetivo. Un ordenador registra el número (y la ubicación) de los puntos vistos frente a los no vistos. Además

de proporcionar un mapa del campo visual de cada ojo, la prueba se puede resumir en términos del porcentaje de luces objetivo vistas por cada ojo. Por ejemplo, en una prueba de campo visual con 36 luces diana, una puntuación del 25 % para el ojo izquierdo indicaría que solo una cuarta parte (9) de las luces objetivo se vieron con el ojo izquierdo.

- 5 Se evaluaron diez pacientes en dos ocasiones con al menos un día de diferencia, una con oximetazolina al 0,1 % y otra con Visine® L.R.®. Se evaluaron un total de 14 ojos. En nueve de los pacientes, se colocó oximetazolina al 0,1 % en un ojo (o en ambos ojos) en un día determinado, y se colocó Visine® L.R.® en el mismo o los mismos ojos en un día diferente. Un paciente tenía Visine® L.R.® en un ojo y oximetazolina al 0,1 % en el otro ojo el primer día, después Visine® L.R.® y oximetazolina al 0,1 % en los ojos opuestos en el segundo día.

10 Los campos se midieron antes y después de la administración de gotas. Los resultados se muestran en la Tabla 7, y los mapas representativos se muestran en la FIG. 3A-C. Las pruebas de campo visual se realizaron en serie en diferentes momentos después de la administración. Los resultados en la Tabla 7 representan los "mejores" resultados.

15 Tabla 7. Efectos de la oximetazolina al 0,1 % y Visine® L.R.® en el campo visual

Oximetazolina al 0,1 %							
Paciente	Rx	Valor inicial (%)		Después de Rx (%)		Δ (%)	
		OD	OS	OD	OS	OD	OS
34	OS	50	42	50	56	0	14
35	OD	50	94	100	100	50	6
36	OU	53	39	92	81	39	42
37	OS	83	61	100	97	17	36
38	OU	22	25	67	72	45	47
39	OS	81	61	100	100	19	39
40	OS	69	19	72	47	3	28
41	OS	94	53	100	69	6	16
42	OU	50	33	81	81	31	48
43	OS	78	75	97	100	19	25
43	OD	69	81	94	69	25	-12
Visine® L.R.®							
Paciente	Rx	Valor inicial (%)		Después de Rx (%)		Δ (%)	
		OD	OS	OD	OS	OD	OS
34	OS	53	47	50	53	-3	6
35	OD	61	97	100	100	39	3
36	OU	50	50	78	61	28	11
37	OS	61	56	86	78	25	22
38	OU	17	25	19	31	2	6
39	OS	92	83	100	92	8	9
40	OS	53	36	67	56	14	20
41	OS	94	56	94	64	0	8
42	OU	47	42	50	36	3	-6
43	OS	69	81	94	69	25	-12
43	OD	78	75	97	100	19	25

Brevemente, los "ojos de control negativo" (es decir, aquellos que no se les dio ninguna gota) mostraron una mejora del 8 %. Los ojos tratados con Visine® L.R.® mostraron una mejora del 11 % y los ojos tratados con oximetazolina al 0,1 % mostraron una mejora del 35 %. El efecto de oximetazolina al 0,1 % sigue siendo sorprendente incluso si se ajusta restando el resultado del control negativo.

Ejemplo 10

Mejora en los Campos Visuales con Oximetazolina al 0,1 % en Sujetos con Ptosis y Glaucoma

A una mujer de 78 años con ptosis bilateral y defectos densos del campo visual inferior en ambos ojos debido al glaucoma se le administró una sola gota de oximetazolina al 0,1 % en cada ojo. Ella esencialmente había perdido la mitad inferior de su visión por glaucoma (no reversible), y la mitad superior de su visión por ptosis. El tratamiento con oximetazolina al 0,1 % restableció temporalmente las partes superiores de sus campos visuales aliviando su ptosis bilateral.

REIVINDICACIONES

1. Oximetazolina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de la ptosis en un sujeto, en donde la oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para la administración a la superficie exterior de un ojo.
2. La oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se proporciona como una sal farmacéuticamente aceptable de oximetazolina.
3. La oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se formula como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,05 por ciento en peso de oximetazolina en un transportador oftalmológicamente aceptable.
4. La oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se formula como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,1 por ciento en peso de oximetazolina en un transportador oftalmológicamente aceptable.
5. La oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la administración da como resultado un aumento de al menos un 10 por ciento en la separación vertical de los párpados superior e inferior del ojo.
6. La oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para administración como una sola gota.
7. La oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para administración al menos una vez al día.
8. La oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el sujeto no tiene una afección ocular alérgica que requiera tratamiento del ojo con oximetazolina, no tiene inflamación de los párpados y no se ha sometido a cirugía ocular refractiva.
9. El agonista alfa adrenérgico de acción prolongada oximetazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el agonista alfa adrenérgico de acción corta fenilefrina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de la ptosis en un sujeto, en donde la oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la fenilefrina son para la administración a la superficie exterior de un ojo.
10. La oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se formula como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,05 por ciento en peso de oximetazolina en un transportador oftalmológicamente aceptable.
11. La oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde la oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se formula junto con la fenilefrina como una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,1 por ciento en peso de oximetazolina y al menos un 0,15 por ciento en peso de fenilefrina, opcionalmente al menos un 0,25 por ciento en peso de fenilefrina, en un transportador oftalmológicamente aceptable.
12. La oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde la administración da como resultado un aumento de al menos un 10 por ciento en la separación vertical de los párpados superior e inferior del ojo.
13. La oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde la oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la fenilefrina son para administración como una sola gota.
14. La oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en donde la oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la fenilefrina es para administración al menos una vez al día.

- 5 15. La oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-14, en donde el sujeto no tiene una afección ocular alérgica que requiera tratamiento del ojo con oximetazolina, no tiene inflamación de los párpados y no se ha sometido a cirugía ocular refractiva.
- 10 16. Una composición farmacéutica, que comprende el agonista alfa adrenérgico de acción prolongada oximetazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el agonista alfa adrenérgico de acción corta fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un transportador farmacéuticamente aceptable, formulada para uso tópico oftálmico.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en donde la oximetazolina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente a una concentración de al menos un 0,1 por ciento en peso.
- 15 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 o 17, en donde la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una concentración de 0,15 a 1,5 por ciento en peso, opcionalmente al menos un 0,25 por ciento cuando la oximetazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una concentración de al menos un 0,1 por ciento en peso.
- 20 19. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 16-18, que comprende adicionalmente un agente seleccionado del grupo que consiste en un astringente, un antioxidante, vitamina A, un lubricante, un colorante azul y cualquier combinación de los mismos.

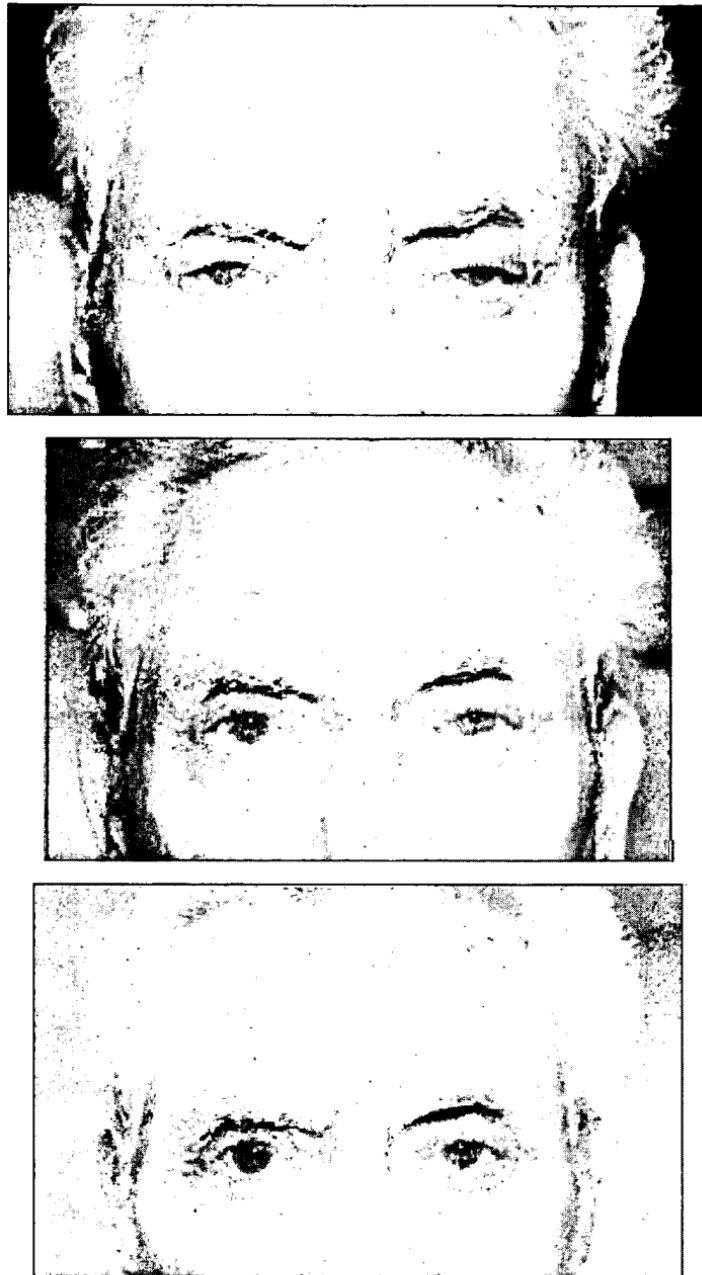


FIG. 1



FIG. 2

OJO: DERECHO

Fecha nacimiento: 25-12-1972

PRUEBA DE DETECCIÓN DE 36 PUNTOS SUPERIOR

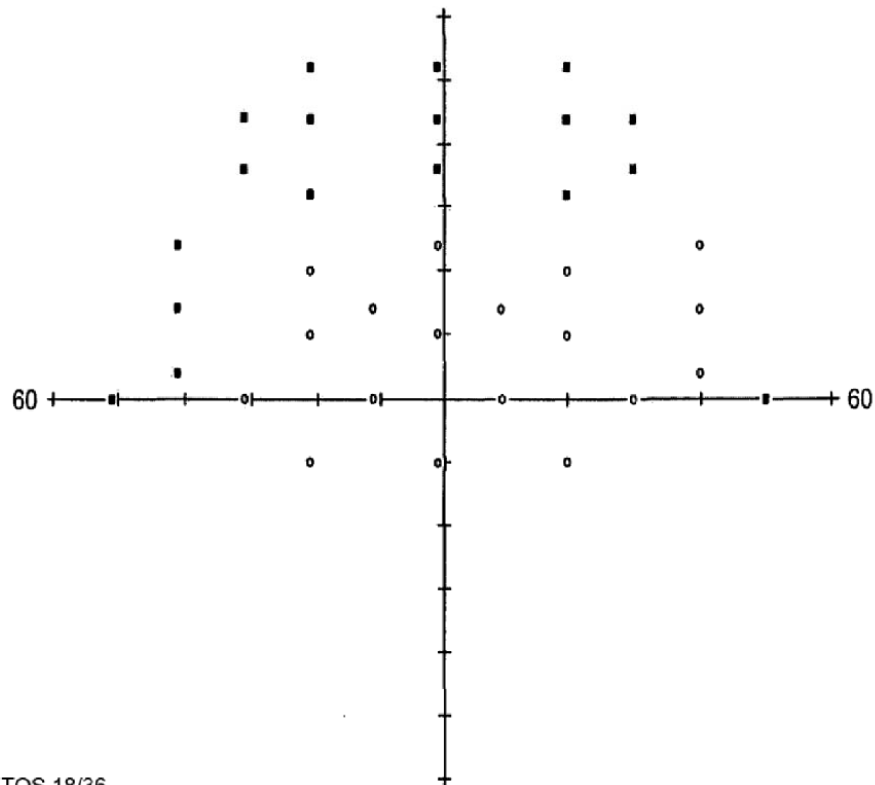
MONITOR DE FIJACIÓN: APAGADO
OBJETIVO DE FIJACIÓN: LED INFERIOR
PÉRDIDAS DE FIJACIÓN: 0/0
ERRORES POSITIVOS FALSOS: 0/4
ERRORES NEGATIVOS FALSOS: 0/4
DURACIÓN DE LA PRUEBA: 02:37

ESTIMULO: III, BLANCO
FONDO: 31,5 ASB
ESTRATEGIA: ZONA DOS
MODO DE PRUEBA: EDAD CORREGIDA

FECHA: 17-05-2011
HORA: 10:10 AM
EDAD: 38

REFERENCIA CENTRAL: 34 DB
REFERENCIA PERIFÉRICA: 34 DB

DIÁMETRO DE PUPILA:
AGUDEZA VISUAL:
RX: +1,25 DS DC X



○ VISTOS 18/36
■ NO VISTOS 18/36
▲ PUNTO CIEGO

FIG. 3A

OJO: DERECHO

Fecha nacimiento: 25-12-1972

PRUEBA DE DETECCIÓN DE 36 PUNTOS SUPERIOR

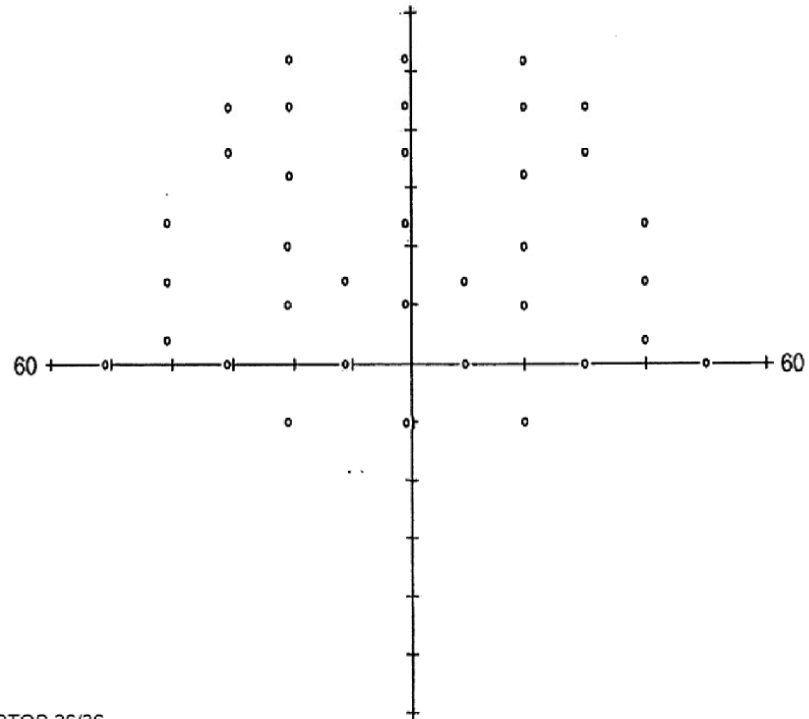
MONITOR DE FIJACIÓN: SEGUIMIENTO DE LA MIRADA
OBJETIVO DE FIJACIÓN: LED INFERIOR
PÉRDIDAS DE FIJACIÓN: 0/0
ERRORES POSITIVOS FALSOS: 0/3
ERRORES NEGATIVOS FALSOS: 0/3
DURACIÓN DE LA PRUEBA: 01:55

ESTIMULO: III, BLANCO
FONDO: 31,5 ASB
ESTRATEGIA: ZONA DOS
MODO DE PRUEBA: EDAD CORREGIDA

FECHA: 17-05-2011
HORA: 12:31 PM
EDAD: 38

REFERENCIA CENTRAL: 34 DB
REFERENCIA PERIFÉRICA: 34 DB

DIÁMETRO DE PUPILA: 5,3 MM
AGUDEZA VISUAL:
RX: +1,25 DS DC X



○ VISTOS 36/36
■ NO VISTOS 0/36
▲ PUNTO CIEGO

FIG. 3B

OJO: DERECHO

Fecha nacimiento.: 25-12-1972

PRUEBA DE DETECCIÓN DE 36 PUNTOS SUPERIOR

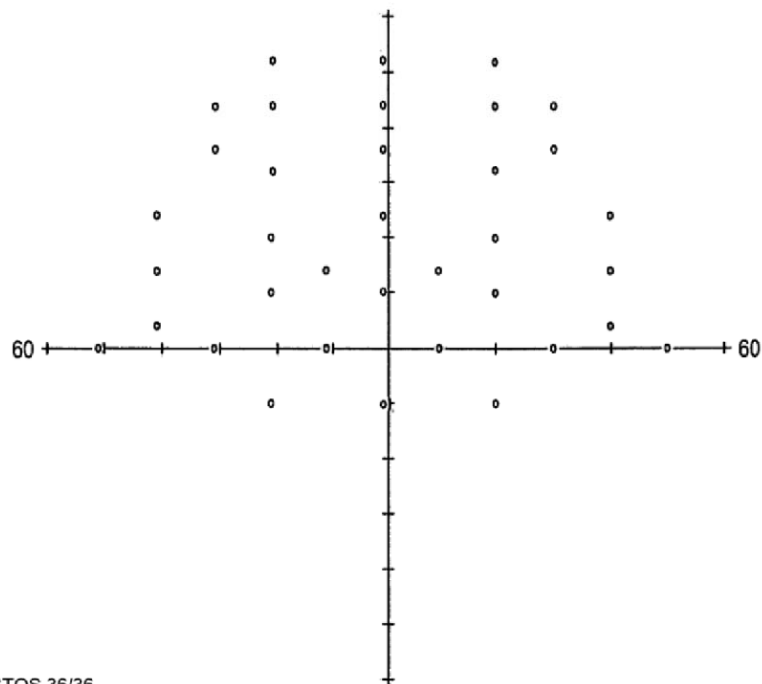
MONITOR DE FIJACIÓN: SEGUIMIENTO DE LA MIRADA
OBJETIVO DE FIJACIÓN: LED INFERIOR
PÉRDIDAS DE FIJACIÓN: 0/0
ERRORES POSITIVOS FALSOS : 1/2 XX
ERRORES NEGATIVOS FALSOS: 0/1
DURACIÓN DE LA PRUEBA: 02:01

ESTIMULO: III, BLANCO
FONDO: 31,5 ASB
ESTRATEGIA: ZONA DOS
MODO DE PRUEBA: EDAD CORREGIDA

FECHA: 17-05-2011
HORA: 4:09 PM
EDAD: 38

REFERENCIA CENTRAL: 34 DB
REFERENCIA PERIFÉRICA: 34 DB

DIÁMETRO DE PUPILA: 5,9 MM
AGUDEZA VISUAL:
RX: +1,25 DS DC X



○ VISTOS 36/36
■ NO VISTOS 0/36
▲ PUNTO CIEGO

FIG. 3C