

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 449**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4015 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 33/34 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2016 PCT/IB2016/051934**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2016 WO16162795**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2016 E 16725901 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3280412**

54 Título: **Ácido carboxílico de pirrolidona (pca) para uso oftálmico**

30 Prioridad:

09.04.2015 IT UB20150226

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

17.04.2020

73 Titular/es:

**LABORATORI BALDACCI S.P.A. (100.0%)
Via San Michele Degli Scalzi, 73
56124 Pisa, IT**

72 Inventor/es:

BALDACCI, MASSIMO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 754 449 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

Ácido carboxílico de pirrolidona (pca) para uso oftálmico

El objetivo de la presente invención es ácido carboxílico de pirrolidona (PCA) y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos oculares.

- 5 Un objetivo adicional de la presente invención son composiciones que comprenden ácido carboxílico de pirrolidona (PCA) y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismos, al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, y opcionalmente al menos un principio activo adicional para uso en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos oculares.

Estado de la técnica

- 10 Los documentos WO 2007/061200, US 2007/297981 y WO 2012/092375 se refieren todos al tratamiento de enfermedad de sequedad ocular con derivados de uridina correspondientes, derivados de celulosa en combinación con NSAD de dosis baja, y azitromicina en combinación con un retinoide.

- 15 P ARAGONA Y COL "Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjögren's syndrome patients", BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, vol. 86, n.º 8, 1 agosto de 2002 (2002-08-01), páginas 879-884, desvela el uso de ácido hialurónico en el tratamiento de la enfermedad de sequedad ocular. El documento GB 2456528 se refiere al uso de ácido carboxílico de pirrolidinona como antioxidante en preparaciones cosméticas.

El documento US 2013064911 desvela el uso de PCA en el tratamiento de sequedad ocular.

Las enfermedades y/o trastornos del ojo pueden tener lugar a cualquier edad, partiendo de edad pediátrica.

- 20 La enfermedad de sequedad ocular es un trastorno que es el resultado de la escasa producción de lágrimas (hiposecreción lacrimal): debido a la atrofia parcial o completa, o alteraciones con frecuencia de base hormonal, las glándulas no producen suficiente fluido lacrimal, y el ojo por tanto se vuelve más o menos seco.

A veces, el sistema de drenaje es demasiado activo.

- 25 Todo ello tiene como resultado un traumatismo mayor debido al movimiento continuo de los párpados sobre la superficie ocular con cada parpadeo, y una limpieza insuficiente del mismo con respecto a los cuerpos extraños o gérmenes. Además, existe una carencia de anticuerpos y lisozima, componentes lacrimales con elevado poder bactericida: por tanto el riesgo de contraer infecciones es muy elevado, incluso con gérmenes comúnmente inofensivos. Los síntomas más comunes de la enfermedad de sequedad ocular son escozor, sensación de cuerpo extraño en el ojo, fotofobia, dificultar para abrir los párpados al despertar y, en los casos graves, dolor y visión borrosa.

- 30 Todos estos trastornos aumentan entornos secos, ventosos o cuando los sistemas de calefacción y aire acondicionado se encuentran en funcionamiento. A veces, los pacientes que sufren de hiposecreción lacrimal presentan ojos que lloran abundantemente (especialmente en presencia de queratitis, un daño de la superficie de la córnea): no obstante el fluido lacrimal es muy acuoso, contiene pocos componentes mucosos y se evapora rápidamente dejando la córnea expuesta a la acción de los agentes externos. Mucha gente con la enfermedad de sequedad ocular también padece trastornos de garganta y seno paranasal, tales como congestión nasal o sinusitis, tos crónica, resfriados frecuentes, alergias de temporada, congestión en centro del oído, cefaleas.

- 35 En general, las formas de la enfermedad de sequedad ocular se distinguen:
- primaria (Síndrome de Sjögren), es decir, manifestación ocular de enfermedad autoinmunitaria general, tales como, por ejemplo, lupus eritematoso, artritis reumatoide, esclerodermia;
 - 40 - secundaria, debida a la excesiva evaporación de la película lacrimal (blefaritis, conjuntivitis, uso prolongado de lentes de contacto, secreción reducida senil, secreción reducida debida a fármacos, hipervitaminosis A, uso prolongado de gotas oculares).

La enfermedad de sequedad ocular es la patología ocular más común del mundo; un 11 % de la población entre 30 y 60 años, y un 14 % de las personas mayores de 65 años padecen esta enfermedad o trastorno.

- 45 La enfermedad de sequedad ocular (también denominada "ojo seco") puede conducir a molestias graves de visión e inestabilidad en la película lacrimal, con posible daño grave a la superficie ocular.

En la mayoría de los casos, el ojo seco implica hiperosmolaridad de la película lacrimal e inflamación de la superficie ocular.

- 50 Los mecanismos patogénicos clave del ojo seco son: menor producción de lágrima y/o evaporación excesiva, hiperosmolaridad, inflamación con daño a las células epiteliales e inestabilidad de la película lacrimal (interfaz córnea-lágrimas).

En tal situación, se puede generar un perfil transitorio (es decir, previsión de recuperación), o cuando el perfil patológico persiste con el tiempo, con daño celular continuo sin tratamiento, la enfermedad se vuelve irreversible.

5 Hasta la fecha, no existe un tratamiento definitivo para la enfermedad de sequedad ocular o sus trastorno relacionados (hiperosmolaridad o inflamación). A pesar de la disponibilidad de muchos coadyuvantes terapéuticos tópicos (sustitutos de lágrima), los resultados a largo plazo de la terapia de enfermedades de la película lacrimal con frecuencia son desaconsejables y no son muy duraderos.

El uso de un sustituto de lágrima tiene que mantener buena agudeza visual en el paciente y restablecer el confort.

10 Normalmente, el pH lacrimal es de aproximadamente 7,2-7,4. Los pacientes presentan una sensación de bienestar con gotas oculares alcalinas. Normalmente, las lágrimas artificiales tienen un tampón de pH. La frecuencia del número de gotas al día puede variar dependiendo de la fase de la enfermedad y el sustituto de lágrima usado; a veces, en las fases agudas, se requiere la instilación de sustitutos de lágrimas cada hora, al mismo tiempo, en los momentos más importantes, puede ser de hasta 5-6 veces al día.

15 No obstante, para el paciente resulta crítico mantener siempre un ojo bien hidratado y, en la mayoría de los casos, esto requiere la instilación del sustituto de lágrima cada hora, o al menos cada 2-3 horas. Claramente, el mayor número de instilaciones repetidas no hace que el tratamiento resulte fácil y agradable para el paciente, y genera molestias.

Existe una solución ofrecida por las lentes de contacto, que con frecuencia se logra cuando los sustitutos de lágrima no ofrecen ventaja alguna. Sin embargo, el uso de lentes de contacto con frecuencia no es realmente viables ya que, en caso de hiposecreción lacrimal, con marcada reducción del componente acuoso, las lentes de contacto no se toleran por parte del paciente.

20 Existe una solución quirúrgica, que en algunos casos puede contribuir a la regeneración de la superficie ocular. La terapia quirúrgica más simple y más ampliamente usada en el tratamiento de las enfermedades de sequedad ocular consiste en cerrar, temporal o permanentemente, el punto lacrimal inferior y/o superior por medio de pequeñas tapones de silicona ("tapones de punto"). Sin embargo, resulta evidente que la solución quirúrgica conlleva inconvenientes y molestias para el paciente.

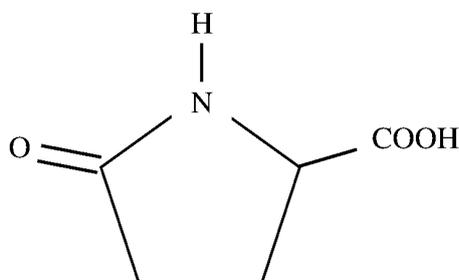
25 La inflamación o infección de la córnea, también denominada queratitis, puede ser de origen vírico (por ejemplo, adenovirus, herpesvirus), bacteriano o fúngico. La córnea es una membrana transparente ubicada en la parte frontal del ojo, por tanto particularmente expuesta al exterior. Este tipo de inflamaciones o infecciones puede transcurrir hasta la aparición de erosiones o úlceras de la córnea, que modifican la agudeza visual y provocan sensación nublada. Hasta la fecha, el tratamiento más común es la administración de gotas antibacterianas o antivíricas. En caso de queratitis de origen herpético, el tratamiento con agentes antivíricos con frecuencia resulta indispensable.

30

Muy frecuentemente, las inflamaciones o infecciones de origen bacteriano, vírico o fúngico aparecen cuando el ojo ya está sometido a sequedad por sí mismo. En caso de sequedad ocular, de hecho, la aparición del fenómeno inflamatorio o infeccioso de diverso origen resulta muy frecuente, cuyo tratamiento se hace más complejo y difícil.

35 Por tanto, todavía se percibe la necesidad de un tratamiento eficaz para las enfermedades y/o trastornos oculares, en particular uno capaz de garantizar una mejor hidratación de larga duración con el tiempo. Además, todavía resulta necesario un tratamiento eficaz para luchar contras las infecciones y/o inflamaciones de diverso origen, que muy frecuentemente se establecen a nivel ocular, especialmente en el caso de la sequedad ocular.

El ácido carboxílico de pirrolidona (PCA), mostrado en la fórmula siguiente, es un compuesto orgánico cíclico, también conocido como ácido piroglutámico.



40 En las referencias, la acción de PCA como vector para favorecer una mejor adsorción gastrointestinal de fármacos se ha descrito ampliamente (Barel y col. Handbook of Cosmetic Science and Technology, Tercera edición, páginas 357-370, 2009; Smith y col. Percutaneous Penetration Enhancers, CRC Press, páginas 214, 1995). Las propiedades humectantes y de emoliente del producto también se conocen, cuando se usa en diversas composiciones cosméticas para el cuidado de piel y cabello.

45

Se añade PCA en el European Databank of Cosmetic Ingredients como humectante e hidratante: ec.Eu-

ropa.eu/consumers/cosmetics/cosing.

No se han encontrado efectos nocivos y/o tóxicos, ni cuando este compuesto se ha usado de forma tópica ni cuando se administra, incluso en dosis elevadas, en humanos y animales de laboratorio.

Definiciones

5 Salvo que se defina de otra forma, se pretende que todos los términos de la memoria, notaciones y otros términos científicos usados en la presente memoria tengan los significados que comúnmente se comprenden por parte de los expertos en la técnica a la cual pertenece la descripción. En algunos casos, los términos con significados que se comprenden comúnmente se definen en la presente memoria por claridad y/o referencia directa; por tanto, la inclusión de dichas definiciones no debería interpretarse en la presente memoria como que es representativa de una diferencia sustancial con respecto a lo que generalmente se comprende en la técnica.

10 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables o derivados" hace referencia a aquellas sales o derivados que poseen la eficacia biológica y propiedades del compuesto salificado o derivatizado, y que no producen reacciones adversas cuando se administran en un mamífero, preferentemente un ser humano. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser sales orgánicas o inorgánicas; los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación: carbonato, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidrógeno sulfato, citrato, maleato, fumarato, trifluoroacetato, 2-naftalensulfonato y para-toluensulfonato. Se puede encontrar información adicional de sales farmacéuticamente aceptables en Handbook of pharmaceutical salts, P. Stahl, C. Wermuth, WILEY-VCH, 127-133, 2008. Los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen ésteres, éteres y N-óxidos.

15 La expresión "excipiente fisiológicamente aceptable" hace referencia a una sustancia desprovista de efecto farmacológico por sí mismo, y que no produce reacciones adversas cuando se administra a un mamífero, preferentemente un ser humano. Los excipientes fisiológicamente aceptables se conocen bien en la técnica y se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients, sexta edición 2009.

20 La expresión "uso simultáneo, separado o secuencial" se refiere a la administración simultánea del primer y segundo componentes, o de tal modo que los dos componentes actúan sobre el ojo del paciente al mismo tiempo, o para la administración de un compuesto después del otro compuesto de tal forma que se proporcione un efecto terapéutico. En algunas realizaciones, se administra un compuesto a un paciente durante un período de tiempo, seguido de la administración del otro compuesto.

25 Se pretende que los términos "comprender", "tener", "incluir" y "contener" sean términos abiertos (es decir, que signifiquen "comprender, pero sin limitación") y se consideran como contribución también para las expresiones "consiste esencialmente en", "consistir esencialmente en" o "consistir en".

30 La expresión "edad pediátrica" se refiere a la población de edad de 0-18 años.

El término "c.s." se refiere a la cantidad necesaria para alcanzar el volumen indicado deseado.

Descripción de los dibujos

35 Figura 1 - Perfil de permeabilidad de ácido carboxílico de pirrolidona (PCA) a través de córnea de conejo aislada, siguiendo el experimento llevado a cabo en el Ejemplo 9.

Descripción de la invención

Sorprendentemente, se ha descubierto que el ácido carboxílico de pirrolidona es especialmente eficaz para su uso en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos oculares.

40 Un objetivo de la presente invención es, por tanto, el ácido carboxílico de pirrolidona y/o sales del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos oculares.

Un objetivo de la presente invención es también ácido carboxílico de pirrolidona y/o sales del mismo, en combinación con al menos un principio activo adicional para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos oculares.

45 Otro objetivo de la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende ácido carboxílico de pirrolidona y/o sales del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos oculares.

Otro objetivo de la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende ácido carboxílico de pirrolidona y/o sales del mismo, y al menos un principio activo adicional, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos oculares.

50 De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, dichas enfermedades y/o trastornos oculares están seleccionados entre sequedad ocular (enfermedad de sequedad ocular, también denominada "ojo seco"),

hiperosmolaridad ocular, inflamaciones oculares y/o infecciones oculares.

De acuerdo con un aspecto más preferido de la invención, dicha enfermedad y/o trastorno ocular es sequedad ocular. La sequedad ocular de acuerdo con la presente invención puede ser primaria o secundaria.

5 Muy frecuentemente, la sequedad ocular se genera o genera hiperosmolaridad, dando como resultado un empeoramiento del perfil de sequedad ocular, que finalmente evoluciona hasta una enfermedad irreversible.

De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, dicha hiperosmolaridad se puede deber a sequedad ocular o puede ser primaria y generar sequedad ocular.

10 De acuerdo con otro aspecto preferido de la invención, dichas inflamaciones y/o infecciones oculares son inflamaciones y/o infecciones de la córnea (queratitis) y pueden ser origen bacteriano, vírico o fúngico. Cuando dichas queratitidas son de origen vírico, en su mayoría son debidas a adenovirus o herpes.

Muy frecuentemente, dichas inflamaciones y/o infecciones de la córnea aparecen en el ojo ya caracterizado por sequedad; a continuación se hace más y más difícil la actuación sobre las mismas.

De acuerdo con un aspecto de la invención, dicho al menos un principio activo adicional puede estar seleccionado entre una sal de metal, ácido hialurónico, un derivado de celulosa, poliacrilato y polisacáridos.

15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, dicha sal de metal está seleccionada entre cobre, cinc, sodio o sal de manganeso o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, dicha sal de metal está seleccionada entre sulfato, fosfato o una mezcla de las mismas. Según un aspecto preferido, dicha sal de metal es sulfato de cobre.

20 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, dicho osmoprotector está seleccionado entre eritritol, taurina, L-carnitina o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, dicho derivado de celulosa está seleccionado entre carboximetil celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o una mezcla de los mismos.

25 De acuerdo con un aspecto de la invención, dicho al menos un excipiente fisiológicamente aceptable está seleccionado entre conservantes, antioxidantes, agentes tamponantes, hidratantes, estabilizantes, tensioactivos, vehículos acuosos, vehículos oleaginosos, humectantes, agentes gelificantes o mezclas de los mismos. Según un aspecto preferido, dicho al menos un excipiente es un sistema tampón y/o conservante.

30 De acuerdo con un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica de la invención está en forma líquida o semisólida. Según un aspecto preferido, la formación de la invención está en forma de una solución (más preferentemente una solución acuosa), suspensión, crema, pomada, gel o pulverización. La formulación de gel de la invención puede estar en forma de un gel apto para uso en gotas, es decir, un gel que se puede aplicar gota a gota (no en un vehículo semi-sólido). Adicionalmente, la formulación puede ser una solución cuya administración es preferentemente en forma de una pulverización, en particular en formas de blefaritis debido a sequedad.

35 De acuerdo con un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica de la invención se administra en forma de colirio, gotas oculares, lágrimas artificiales o gel apto para uso en gotas, y cada una de ellas puede estar en forma de dosificación individual o múltiple; más preferentemente en forma de dosificación individual.

Según un aspecto preferido, la formulación farmacéutica de la invención está en forma de colirio de dosificación individual, gotas oculares de dosificación individual o gel apto para uso en gotas de dosificación individual.

40 De acuerdo con un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica tiene un pH entre 6 y 7,5, preferentemente entre 6,6 y 7, para que se puede aplicar fisiológicamente al ojo, sin generar ningún efecto no deseado. De manera similar, la formulación farmacéutica tiene características óptimas de estabilidad física y química; la formación de precipitados en la parte inferior no se aprecia, incluso días después del almacenamiento a 4 °C (por ejemplo, en un frigorífico). Dicho pH se obtiene mediante la adición de tampones apropiados, tales como, por ejemplo, tampones de fosfato.

45 Según un aspecto preferido, el ácido carboxílico de pirrolidona (PCA) y/o las sales o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, está presente en la formulación farmacéutica de la invención en una cantidad comprendida entre un 0,05 % y un 1 %, basado en el peso total de la formulación, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente un 0,1-0,2 % en peso.

50 Según un aspecto preferido, dicho al menos un principio activo adicional está presente en la formulación farmacéutica de la invención en una cantidad comprendida entre un 0,0005 % y un 0,2 % en peso, basado en el peso total de la formulación, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente un 0,001-0,002 %, cuando dicho principio activo es una sal metálica; cuando es, en su lugar, ácido hialurónico u otros principios activos, está presente en la formulación en una cantidad comprendida entre un 0,05 y un 1 %, preferentemente en una cantidad de

aproximadamente un 0,1-0,2 %.

De acuerdo con otro aspecto preferido adicional, la presente invención va destinada al uso en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos oculares en humanos, destinado a edad tanto adulta como pediátrica.

5 El ácido carboxílico de pirrolidona (PCA) de la invención mostró un efecto sorprendente en la mejora y maximización de la hidratación ocular, especialmente en términos de duración de la hidratación y efecto sobre la retención de agua en el interior del tejido ocular.

10 El ácido carboxílico de pirrolidona (PCA) permanece, de hecho, en el nivel del tejido ocular durante un período de tiempo mucho más prolongado que los compuestos que se usan actualmente en el tratamiento de la sequedad ocular. PCA permanece en el tejido ocular durante un período de tiempo mayor que 3 horas, cuando normalmente un producto indicado para el tratamiento de la sequedad ocular permanece no más de 1 hora.

15 Por tanto, resulta evidente que una formulación que contiene ácido carboxílico de pirrolidona (PCA) se puede aplicar al ojo que requiere hidratación un número de veces significativamente menor, en comparación con las formulaciones que se conocen en la actualidad. Indicativamente, en caso de sequedad ocular, los productos conocidos se aplican de 6 a 8 veces al día, mientras que una formulación que contiene PCA de acuerdo con la presente invención se aplicaría de 1 a 3 veces al día, mejorando el cumplimiento terapéutico del paciente o sujeto en cuestión.

En el caso de sequedad ocular, la reducción de la repetición de la administración es de gran importancia con el fin de mejorar el tratamiento, y el impacto del mismo en la vida del sujeto o paciente. Un resultado de la hidratación mejorada es también el poder refrescante que la formulación proporciona cuando se administra.

20 La combinación de al menos un principio activo adicional con PCA generó un efecto sinérgico en el tratamiento ocular de la invención.

25 En particular, la adición de sulfato de cobre a PCA, sorprendentemente, tuvo como resultado un efecto sinérgico en el tratamiento ocular, especialmente en el caso de inflamaciones y/o infecciones de la córnea (queratitis) de origen bacteriano o vírico. Gracias a la combinación de PCA y sulfato de cobre, ha sido posible maximizar el efecto antibacteriano y/o antivírico de los dos principios activos, con reducción en el valor de la concentración inhibidora mínima para inflamaciones que generan patógenos y/o infección de aproximadamente ocho veces.

La combinación de PCA y sulfato de cobre resulta particularmente ventajosa ya que es capaz de intervenir y actuar a nivel del saco conjuntivo, donde el ataque de bacterias y/o virus procedentes del entorno exterior es particularmente problemático.

30 La adición de al menos un osmoprotector ha generado, a su vez, de manera sorprendente, un efecto sinérgico con PCA en la restauración del volumen celular, haciendo que el tejido ocular sea capaz de retener cantidades mayores de agua, dando como resultado una estabilización mejorada de las funciones celulares y el bloqueo de la hiperosmolaridad que, muy frecuentemente, se genera en caso de sequedad ocular.

35 La adición de ácido hialurónico ha generado sorprendentemente una sinergia en términos de efecto humectante. El ácido hialurónico es, de hecho, un coadhesivo y se une a la superficie de la córnea que alberga PCA, lo cual ejerce el efecto humectante e hidratante, prolongando incluso más el efecto humectante de PCA.

Otra ventaja proporcionada por el ácido carboxílico de pirrolidona, así como también por su combinación con principios activos adicionales, es su poder para refrescar el tejido ocular, en particular en el caso de sequedad ocular y/o hiperosmolaridad.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención.

40 **Ejemplo 1**

Gotas oculares de dosificación individual	g/ 100 ml
Ácido carboxílico de pirrolidona (PCA)	0,10 g
Agua destilada de camomila	10,00 g
Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado	0,60 g
Fosfato de sodio monobásico monohidratado	0,06 g
Cloruro sódico	0,70 g
Edetato de disodio dihidratado	0,05 g
Agua c.s.	100 ml

La formulación es transparente, incolora.

No hay precipitados o sedimentos en la parte inferior, incluso tras unos pocos días de almacenamiento en el frigorífico.

pH = 6,60

Osmolalidad (mOsmol/Kg)= 298

Ejemplo 2

Gotas oculares de dosificación individual	g/ 100 ml
Ácido carboxílico de pirrolidona (PCA)	0,10 g
Ácido hialurónico	0,20 g
Fosfato de sodio monobásico monohidratado	0,06 g
Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado	0,60 g
Cloruro sódico	0,70 g
Agua c.s.	100 ml

La formulación es transparente, incolora.

No hay precipitados o sedimentos en la parte inferior, incluso tras unos pocos días de almacenamiento en el frigorífico.
pH = 6,60

5 Osmolalidad (mOsmol/Kg)= 289

Ejemplo 3

Gel oftálmico	g/ 100 ml
Ácido carboxílico de pirrolidona (PCA)	0,1000 g
Sulfato de cobre	0,0001 g
Carbopol 980	0,2000 g
Limoncillo (aceite esencial de citronela)	0,025 g
EDTA	0,0100 g
Hidróxido de sodio al 20 %	0,4200 g
Sorbitol	4,0000 g
Agua c.s.	100 ml

Esta preparación es una gel apto para uso en gotas. No hay precipitados o sedimentos en la parte inferior, incluso tras unos pocos días de almacenamiento en el frigorífico.

pH= 6,13

10 Osmolalidad (mOsmol/Kg)= 248

Ejemplo 4

Gotas oculares de dosificación múltiple	g/ 100 ml
Ácido carboxílico de pirrolidona (PCA)	0,1
Sulfato de cobre	0,0001
Agua destilada de Hamamelis	10,000 g
Agua destilada de Euphrasia	10,000 g
Agua destilada de camomila	10,000 g
Agua destilada de aciano	10,000 g
Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado	0,30 g
Fosfato de sodio monobásico monohidratado	0,03 g
Cloruro sódico	0,80 g
Edetato de disodio dihidratado	0,050 g
Cloruro de benzalconio	0,01 g
Agua c.s.	100 ml

Ejemplo 5

Gotas oculares de dosificación individual	g/ 100 ml
Ácido carboxílico de pirrolidona (PCA)	0,05
Sulfato de cobre	0,0001
Ácido hialurónico	0,2 g
Fosfato de sodio monobásico monohidratado	0,01 g
Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado	0,10 g

(continuación)

Gotas oculares de dosificación individual	g/ 100 ml
Cloruro sódico	0,6 g
Cloruro de benzalconio EP	0,01 g
Edetato de disodio dihidratado	0,05 g
Agua c.s.	100 ml

Ejemplo 6

Gotas oculares de dosificación individual	g/ 100 ml
Ácido carboxílico de pirrolidona (PCA)	0,05
Sulfato de cobre	0,0001
Ácido hialurónico	0,2 g
Fosfato de sodio monobásico monohidratado	0,01 g
Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado	0,10 g
Cloruro sódico	0,80 g
Agua c.s.	100 ml

Ejemplo 7

Gotas oculares de dosificación múltiple	g/ 100 ml
Ácido carboxílico de pirrolidona (PCA)	0,1
Sulfato de cobre	0,0001
Carboximetil celulosa de sodio (caramelosa de sodio)	3,50 g
Cloruro sódico	0,80 g
Cloruro de benzalconio	0,010 g
Agua c.s.	100 ml

Ejemplo 8

Gel oftálmico	g/ 100 ml
Ácido carboxílico de pirrolidona (PCA)	0,1
Sulfato de cobre	0,0001
Ácido hialurónico	0,40 g
Hidroxietilcelulosa	1,00 g
Trometamina	0,20 g
Limoncillo (aceite esencial de citronela)	0,025 g
Ácido bórico	0,40 g
Cetrimida	0,01 g
Edetato de sodio	0,05
Agua c.s.	100 ml

Ejemplo 9

- 5 Evaluación de la biocompatibilidad de las formulaciones de los Ejemplos 1, 2 y 4 por medio del ensayo de irritación ocular (ensayo de Draize)

El ensayo de irritación ocular pretende evaluar cualquier irritación que las formulaciones de los Ejemplos 1, 2 y 4 pueden provocar cuando se administran e in vivo. La ausencia de irritación ocular es un indicativo de la biocompatibilidad de las formulaciones y su potencial eficacia terapéutica. De hecho, después de la administración, las formulaciones de los Ejemplos 1, 2 y 4 siguen en contacto con la superficie ocular durante un tiempo suficiente para favorecer la actividad farmacéutica, y su eliminación está sujeta únicamente a los procedimientos fisiológicos normales del área precorneal. Por el contrario, el aspecto de los efectos irritantes, aunque suaves, negarían la posibilidad de transporte del ácido carboxílico de pirrolidona (PCA), en las formulaciones de los Ejemplos 1, 2 y 4, para seguir en contacto con la superficie ocular durante un tiempo suficiente para favorecer la actividad terapéutica. El aspecto de los efectos irritantes favorecería, de hecho, la activación de los sistemas fisiológicos de protección en el ojo (mayor lagrimeo, aumento de la absorción no productiva, mayor tasa de eliminación a partir del área precorneal), dando como resultado la reducción de la biodisponibilidad.

Diseño experimental

Preparaciones examinadas (composición) y programa de tratamiento:

Soluciones experimentales:

Solución 1 (formulación del Ejemplo 1):

- Ácido carboxílico de pirrolidona (PCA) 0,10 g/100 ml;
- Agua destilada de camomila 10,0 g/100 ml;
- 5 - Fosfato de sodio monobásico monohidratado 0,06 g/100 ml;
- Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado 0,60 g/100 ml;
- Edetato de disodio dihidratado 0,05 g/100 ml;
- Cloruro sódico 0,7 g/100 ml.

Solución 2 (formulación de ejemplo 2):

- 10 - Ácido carboxílico de pirrolidona (PCA) 0,10 g/100 ml;
- Ácido hialurónico 0,20 g/100 ml;
- Fosfato de sodio monobásico monohidratado 0,06 g/100 ml;
- Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado 0,60 g/100 ml;
- Cloruro sódico 0,70 g/100 ml.

Solución 3 (formulación de ejemplo 4):

- 15 - Ácido carboxílico de pirrolidona (PCA) 0,10 g/100 ml;
- Sulfato de cobre 0,0001 g/100 ml;
- Agua destilada de Hamamelis 10,0 g/100 ml;
- 20 - Agua destilada de Euphrasia 10,0 g/100 ml;
- Agua destilada de camomila 10,0 g/100 ml;
- Agua destilada de aciano 10,0 g/100 ml;
- Fosfato de sodio monobásico monohidratado 0,03 g/100 ml;
- Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado 0,30 g/100 ml;
- Cloruro sódico 0,80 g/100 ml;
- 25 - Edetato de disodio dihidratado 0,05 g/100 ml;
- Cloruro de benzalconio 0,01 g/100 ml

Soluciones de referencia

30 Las soluciones de referencia tuvieron una composición correspondiente a las soluciones experimentales (Sol 1- Sol 3) pero desprovistas de los principios activos, es decir, ácido carboxílico de pirrolidona (Referencia 1), ácido carboxílico de pirrolidona y ácido hialurónico (Referencia 2), ácido carboxílico de pirrolidona y sulfato de cobre (Referencia 3).

Tabla 1 - programa de tratamiento in vivo

Preparación	Ocular	Volumen de tratamiento/dosis
Derecho (OD)	Solución experimental 1 (grupo 1)	10 µl
Derecho (OD)	Solución experimental 2 (grupo 2)	10 µl
Derecho (OD)	Solución experimental 3 (grupo 3)	10 µl
Izquierdo (OS)	Solución de referencia 1 (grupo 1)	10 µl
Izquierdo (OS)	Solución de referencia 2 (grupo 2)	10 µl
Izquierdo (OS)	Solución de referencia 3 (grupo 3)	10 µl

Especies animales

35 Conejo albino de Nueva Zelanda. Se escogió conejo albino de "Nueva Zelanda" ya que se reconoce como el modelo experimental apropiado para evaluar la irritación ocular. Con frecuencia, los conejos se prefieren con respecto a otros animales ya que su ojo es un órgano bien conocido en términos de anatomía y fisiología, así como debido a su gran tamaño. Además, generalmente, los ojos de los conejos son más susceptibles a las sustancias irritantes que los ojos de los humanos.

El número de animales a tratar depende de los objetivos a lograr, no obstante siempre se tiene que considerar el menor número posible de animales expuestos a sustancias tóxicas; en general, se usan entre 3 y 6 animales.

40 Ruta de administración

La administración ocular es la esperada para humanos.

Número de animales y procedencia

Se dividieron aleatoriamente 18 conejos albinos de Nueva Zelanda, Pampaloni Fauglia (PI), en 6 grupos de tres unidades cada uno.

Tratamiento farmacológico

Se usó un volumen de 100 µl por parte de Friedenwald and Draize (Wihelmus, 2001; Survey Ophthalmology, 45:493-515) y se ha escogido esta cantidad como la usada comúnmente para instilación o inyección en el ojo. Investigaciones posteriores han demostrado que un volumen de 10 µl o menos fue más representativo de la situación real in vivo.

- 5 En el presente estudio experimental, se llevó a cabo el tratamiento de acuerdo con dos procedimientos de administración:
- a) se sometió a instilación una gota (10 µl) sobre la superficie de la córnea del ojo derecho del conejo con una micropipeta. En el ojo izquierdo, usando el mismo procedimiento, se sometió a instilación el vehículo solo (que correspondía a la solución de referencia).
- 10 b) 6 instilaciones (10 µl) durante un período de 18-20 minutos directamente sobre la superficie de la córnea derecha. En el ojo izquierdo, usando el mismo procedimiento, se sometió a instilación el vehículo solo (que correspondía a la solución de referencia).

Evaluación del tratamiento

- 15 Se examinaron los ojos de los conejos al final de cada tratamiento (tiempo 0) y en las horas siguientes (1 y 3 horas después de la exposición), y al día siguiente (24 horas después del tratamiento).

Por orden, se examinaron los siguientes: conjuntiva, iris y córnea.

Se detectaron lesiones de córnea e iris por medio de observación directa y por medio de iluminación mediante una lámpara ultravioleta, tras instilación de una solución acuosa isotónica de fluoresceína.

- 20 Se expresó la gravedad de las lesiones por medio de puntuación de acuerdo con la escala de puntuación mostrada en la Tabla 2.

- 25 Se procesaron las puntuaciones asignadas de las diversas observaciones de acuerdo con una modificación reciente del procedimiento original de Draize (Wihelmus, 2001). Se sumaron las puntuaciones obtenidas para las diferentes áreas oculares analizadas (conjuntiva, iris y córnea), para cada animal en un momento de tiempo concreto, de manera conjunta para obtener el índice de irritación total. A diferencia de lo que se había propuesto por parte de Draize en el procedimiento original, no se multiplicó la puntuación obtenida para las variables individuales por un factor de corrección, sino que se asignó a cada variable una puntuación en diferentes intervalos. Por ejemplo, el intervalo de puntuación para la opacidad córnea estuvo comprendido entre 0 y 4, mientras que para el iris estuvo entre 0 y 2.

El índice de irritación ocular no permite una evaluación del poder de irritación ocular.

- 30 Se llevó a cabo la evaluación global siguiendo las recomendaciones de FDA, de acuerdo con las cuales se considera que una sustancia es irritante ocular si al menos cuatro animales de seis muestran una reacción positiva en al menos una de las tres áreas tomadas en consideración. Una sustancia que provoca cualquier lesión en la córnea o iris, que no cicatriza en siete días, se clasifica como altamente irritante.

Tabla 2 - Escala de puntuación para la evaluación de la irritación de la córnea

Ubicación de la lesión	Tipo de lesión	Puntuación asignada
Opacidad de la córnea	Sin ulceración u opacidad	0
Opacidad de la córnea	Áreas distintas o confluentes de opacidad (diferentes de ligera pérdida del lustre normal); detalles de iris claramente visible	1
Opacidad de la córnea	Área traslúcida fácilmente discernible; detalles de iris ligeramente oscurecido	2
Opacidad de la córnea	Áreas opalescentes; sin detalles de iris visible y tamaño de pupila apenas discernible	3
Opacidad de la córnea	Córnea completamente opaca; iris no discernible a través de la opacidad	4
Iris	Normal	0
Iris	Pliegues marcadamente más profundos de lo normal; congestión, hinchazón, inyección circumcorneal moderada; reacción a la luz conservada	1
Iris	Sin reacción a la luz, hemorragia; destrucción flagrante	2
Enrojecimiento conjuntivo (conjuntiva bulbar y palpebral)	Vasos sanguíneos normales	0

(continuación)

Ubicación de la lesión	Tipo de lesión	Puntuación asignada
Enrojecimiento conjuntivo (conjuntiva bulbar y palpebral)	Vasos sanguíneos ligeramente inyectados; hiperemia	1
Enrojecimiento conjuntivo (conjuntiva bulbar y palpebral)	Color carmín, difuso; vasos inyectados individuales no fácilmente discernibles	2
Enrojecimiento conjuntivo (conjuntiva bulbar y palpebral)	Rojo intenso difuso	3

La puntuación total es igual a la suma de todas las puntuaciones asignadas a la córnea, iris y conjuntiva.

RESULTADOS

No murió ningún animal durante el curso de los tratamientos (a y b), y no se apreciaron efectos oculares en el momento de la instilación de las soluciones (ceguera, párpados cerrados, ojos llorosos). Además, no se apreció alteración clínica o cambios en ninguno de los animales tratados.

5

Los resultados de reacción ocular se presentan en las Tablas 3-5 para el tratamiento a), y 6-8 para el tratamiento b).

A partir de los resultados obtenidos, se puede concluir que las formulaciones no son irritantes y con biocompatibles tras ambos tratamientos.

Tabla 3 - Tratamiento a) con la Solución 1

Tiempo (horas)	Solución 1				Ref 1			
	Puntuaciones individuales			Media	Puntuaciones individuales			Media
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0

10

Tabla 4 - Tratamiento a) con Solución 2

Tiempo (horas)	Solución 2				Ref 2			
	Puntuaciones individuales			Media	Puntuaciones individuales			Media
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 5 - Tratamiento a) con Solución 3

Tiempo (horas)	Solución 3				Ref 3			
	Puntuaciones individuales			Media	Puntuaciones individuales			Media
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 6 - Tratamiento b) con Solución 1

Tiempo (horas)	Solución 1				Ref 1	Ref 1		
	Puntuaciones individuales			Media	Puntuaciones individuales			Media
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 7 - Tratamiento b) con Solución 2

Tiempo (horas)	Solución 2				Ref 2			
	Puntuaciones individuales			Media	Puntuaciones individuales			Media
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 8 - Tratamiento b) con Solución 3

Tiempo (horas)	Solución 3				Ref 3			
	Individual		Puntuaciones	Media	Individual	Puntuaciones		Media
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0

Ejemplo 10

Evaluación de la permeabilidad transcorneal ex vivo de PCA de una composición de acuerdo con el Ejemplo 2 a través de la córnea de conejo aislada.

- 5 La administración tópica es la ruta deseada para la administración de fármacos oftálmicos sobre el área periocular y/o segmento interior.

La córnea es la barrera principal para la absorción de fármacos (Ghate y Edelhouse, 2008; J Glaucoma, 17:147-156) y es una estructura que consiste en varias capas: epitelio, estroma y endotelio. La difusión a través del epitelio corneal se considera la etapa determinante de la velocidad en la permeabilidad transcorneal de la mayoría de fármacos. Por lo tanto, la capacidad de un compuesto para atravesar la córnea es el procedimiento dominante, y se basa principalmente en el equilibrio entre las propiedades hidrófilas y lipófilas del compuesto. Además de servir como barrera de difusión para limitar la penetración del fármaco, la córnea expresa determinadas enzimas que metabolizan fármacos, y sistemas de transporte activos que podrían participar en el metabolismo de fármacos (esterasa) (Shirasaki, 2008; J Pharmaceutical Sciences, 97:2462-2496).

15 Estudio de permeabilidad córnea ex vivo

Para la determinación de la permeabilidad corneal ex vivo, se usaron córneas de conejo obtenidas tras proptosis del ojo, llevadas a cabo inmediatamente después de sacrificar al animal. Los conejos fueron conejos albinos de Nueva Zelanda (n = 3) y se sacrificaron por medio de inyección intravenosa de pentotal sódico (Farmaceutici Gellini, Aprilia, Italia). Después de someter los ojos a proptosis, se escindió la córnea, con 2 mm de esclerótica, de forma inmediata y se montaron en un aparato de perfusión. Durante la preparación, se prestó atención particular al hecho de evitar la exfoliación del epitelio corneal y su contacto con cualesquiera superficies sólidas.

El aparato de perfusión usado para la determinación de la permeabilidad corneal PCA estuvo fue por completo de plexiglás, y consistió en una cámara de donante (lado epitelial, volumen de 1,0 ml) y un compartimiento receptor (lado endotelial, volumen igual a 5,0 ml) con el fin de garantizar las condiciones de descenso (Saettone y col., 1996; Int. J Pharmaceutics, 142:103-113). Se separaron los dos compartimentos por medio de la interposición de la córnea aislada, y se mantuvo el aparato termostatizado a 32 °C por medio de contacto con una placa caliente. Se mantuvo la córnea en su sitio con la curvatura fisiológica como resultado de la diferencia de presión provocada por la columna de solución sobre el lado endotelial, sin ninguna restricción mecánica que pudiera provocar daño a las estructuras celulares. Durante el estudio de permeabilidad, el área de la superficie de la córnea en contacto con la solución donante fue de 1,52 cm².

La solución donante comprendió una solución de Tampón de Bicarbonato-Ringer (RBB) a pH = 7,6 y una osmolalidad de 290-295 mOsmol/kg. La composición del tampón fue la siguiente: cloruro sódico 6,200 g/l, cloruro potásico 0,358 g/l, dihidrógeno fosfato de potasio dihidratado 0,103 g/l, bicarbonato sódico 2,454 g/l, cloruro cálcico dihidratado 0,115 g/l, cloruro de magnesio hexahidratado 0,159 g/l, y glucosa 0,900 g/l en agua purificada (Milli-Q) a la que se añadió 0,02 % p/p de PCA y 0,04 % p/p de ácido hialurónico (HA).

Las cantidades de PCA y HA fueron cinco veces menores que las presentes en la solución experimental n. 2 (Solución 2 del Ejemplo 2), pero se mantuvo la misma relación en porcentaje de PCA vs HA. La propia solución RBB fue la fase receptora. Para garantizar la oxigenación, esencial para conservar la viabilidad de la córnea y la agitación de las soluciones, se borboteó una mezcla de O₂/CO₂ (95:5) a través de cada compartimiento a un caudal de aproximadamente 3-4 burbuja/s. Antes de comenzar el experimento de permeabilidad, se equilibró la córnea manteniéndola en contacto con la solución de RBB, en el lado tanto endotelial como epitelial, durante 10 minutos; posteriormente se extrajo la solución colocada sobre el lado epitelial y se sustituyó por 1,0 ml de una solución de RBB nueva que contenía la cantidad establecida de PCA. La cantidad de PCA añadida a la fase donante permitió tener un gradiente de concentración suficiente para favorecer la difusión del fármaco a partir del donante hasta el compartimiento receptor, y fue comparable a la dilución presentada para estudios similares en los datos de la bibliografía.

Tras comenzar el experimento de permeabilidad, a intervalos de tiempo apropiados (15, 30, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos), se extrajeron 0,50 ml de solución a partir del compartimiento receptor (lado endotelial) y se sustituyeron con RBB nuevo. Al final del experimento, se recogió toda la fase donante y se remitió para determinación cuantitativa del principio activo de forma similar a lo presentado para las muestras de la fase receptora.

- 5 Se llevó a cabo el análisis cuantitativo de PCA por medio de HPLC usando una columna C18 de fase reversa C18 (Bondclone 10 μm 300 x 3,9 mm) y el eluyente fue una solución tampón de mezcla 98:2 con respecto a acetonitrilo. La solución tampón comprendió HCl 4,3 nM y hexanosulfonato de sodio 0,1 mM. Se llevó a cabo el análisis de la muestra a $\lambda = 210$ nm, y el tiempo de retención fue de 2,89 minutos en condiciones experimentales. Para las concentraciones de PCA normalizadas, comprendidas entre 0,0996 y 10,0601 $\mu\text{g/ml}$, el resultado de la correlación lineal (R^2) entre los puntos experimentales fue de 0,9992.

RESULTADOS

- En la Figura 1, se puede apreciar el perfil de permeabilidad de ácido carboxílico de pirrolidona (PCA) a través de córnea de conejo aislada.
- 10 Los resultados obtenidos demuestran la tendencia de PCA a la permeabilidad a través de córnea de conejo aislada en condiciones experimentales; de hecho, un pequeño porcentaje de PCA experimentó permeabilidad hasta el compartimiento receptor donde se encontró, al final del experimento, un 0,051 % p/p de la cantidad presente en el compartimiento donante. Los resultados permiten calcular una permeabilidad corneal de PCA de $0,395 \cdot 10^{-5}$ cm/s.
- 15 PCA es una molécula altamente hidrófila con un coeficiente de reparto de octanol/agua (PO/W) de 0,069, y usa el mecanismo paralelo para experimentar permeabilidad en la barrera epitelial, que es la barrera principal para la permeabilidad corneal, de acuerdo con lo que se presenta en la bibliografía para fluoresceína de sodio, que se usa con frecuencia como fármaco modelo para fármacos hidrófilos. Sin embargo, el valor de PO/W para fluoresceína de sodio es de 2,18, es decir, menos hidrófilo que PCA, con una permeabilidad a través de córnea porcina de $0,05 \cdot 10^{-5}$ cm/s (Pescina y col., 2015; J Pharmaceutical Sciences, 104:63-71). Presumiblemente, la fluoresceína tiene mayor afinidad por el epitelio en comparación con PCA.
- 20 Se sabe a partir de la bibliografía que la permeabilidad de los fármacos a través de la córnea bovina y porcina normalmente es de tres a nueve veces menor que la documentada para la córnea de conejo; es por tanto sorprendente que PCA, marcadamente más hidrófilo, sea capaz de experimentar permeabilidad a través de la córnea de conejo con una permeabilidad casi igual a la de fluoresceína.
- 25 En conclusión, a pesar de la presencia del efecto de barrera epitelial frente a PCA, su capacidad de permeabilidad transdérmica, a pesar de que es pobre, demuestra la afinidad del fármaco por la córnea, y su capacidad para verse únicamente afectada en parte por el efecto de barrera epitelial corneal.
- 30 Adicionalmente, aunque pobre, la capacidad de PCA para atravesar la córnea indica una cierta afinidad del fármaco por este tejido y presupone una posible captación por parte del estroma corneal fuertemente hidrófilo, que podría actuar como depósito para esta molécula. Por tanto, puede suceder que el fármaco no atravesase la barrera corneal de forma cuantitativa, sino que permanezca en contacto con el tejido por tiempos prolongados.

REIVINDICACIONES

1. Ácido carboxílico de pirrolidona y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos oculares.
- 5 2. Ácido carboxílico de pirrolidona y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichas enfermedades oculares y/o trastornos están seleccionados entre sequedad ocular, hiperosmolaridad ocular, inflamaciones oculares y/o infecciones oculares y blefaritis.
3. Ácido carboxílico de pirrolidona y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dichas inflamaciones oculares y/o infecciones oculares se deben a bacterias y/o virus.
- 10 4. Ácido carboxílico de pirrolidona y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho ácido carboxílico de pirrolidona y/o sales farmacéuticamente aceptables se administran en forma de combinación con al menos un principio activo adicional.
- 5 6. Ácido carboxílico de pirrolidona y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha combinación con al menos un principio activo adicional es para su uso simultáneo, separado o secuencial.
- 15 7. Ácido carboxílico de pirrolidona y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho al menos un principio activo adicional está seleccionado entre una sal metálica, ácido hialurónico, un derivado de celulosa seleccionado entre carboximetil celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o una mezcla de los mismos.
- 20 8. Ácido carboxílico de pirrolidona y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho ácido carboxílico de pirrolidona y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran de 1 a 3 veces al día.
- 25 9. Ácido carboxílico de pirrolidona y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1-8, **caracterizado porque** se administra por medio de una formulación farmacéutica que tiene un pH comprendido entre 6 y 7,5, preferentemente entre 6,6 y 7.
- 30 10. Ácido carboxílico de pirrolidona y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1-8, **caracterizado porque** se administra por medio de una formulación farmacéutica que contiene de 0,05 % a 1 % en peso, preferentemente de 0,1 a 0,2 %, de ácido carboxílico de pirrolidona y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

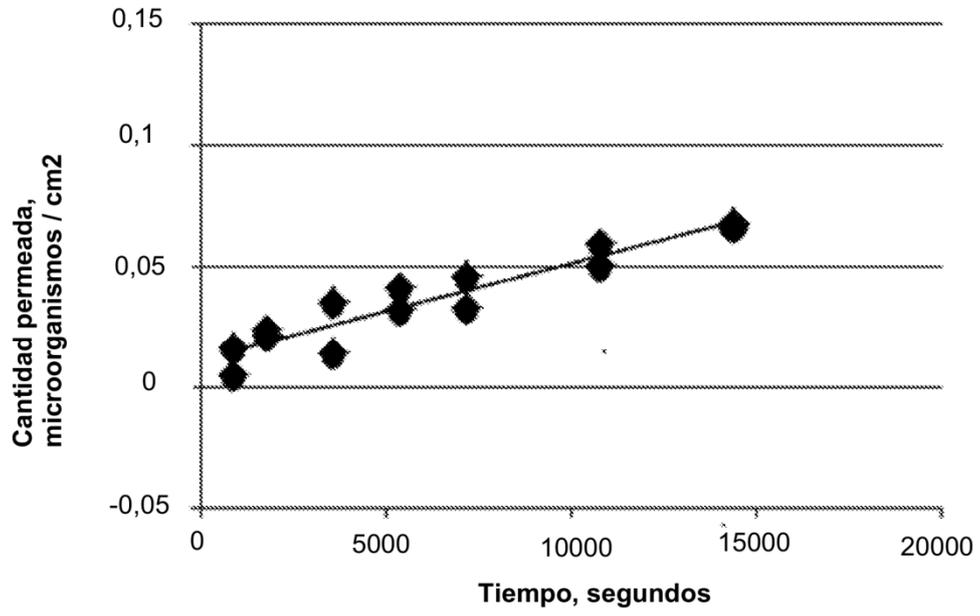


Figura 1