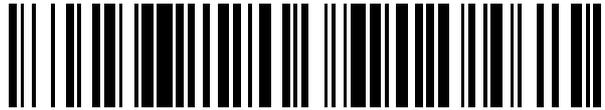


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 781**

51 Int. Cl.:

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61J 3/04 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2013 PCT/US2013/052264**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14018856**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2013 E 13823485 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2877184**

54 Título: **Composiciones y tratamiento para enfermedades y trastornos oculares**

30 Prioridad:

27.07.2012 US 201261676530 P

24.01.2013 US 201361756321 P

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

12.05.2020

73 Titular/es:

**GLIA LLC (100.0%)
134 Saint Botolph St.
Boston, MA 02115, US**

72 Inventor/es:

**CHANG, WEI-WEI y
SAWYER, KENNETH**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 759 781 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 tratamiento para enfermedades y trastornos oculares

5 **Campo técnico de la invención**

La invención se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos oculares. Más específicamente, la invención proporciona composiciones que comprenden progesterona para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos de la superficie ocular que comprenden aplicar dichas composiciones por vía tópica.

10 **Antecedentes de la invención**

Las lágrimas protegen al ojo de muchos tipos de estímulos externos. Se estima que más de un 30 % de las personas padecen algún tipo de enfermedad o trastorno de la superficie ocular, clasificándose en muchos casos como síndrome xeroftálmico (DES) o queratoconjuntivitis seca (KCS). DES se refiere a una afección ocular caracterizada por una sensación de sequedad en el ojo con frecuencia acompañada de sensación arenosa, lagrimeo, escozor, visión borrosa o sensación de cuerpo extraño. Si no se trata, la xeroftalmia puede conducir a problemas más serios tales como síndrome xeroftálmico crónico, inflamación de la superficie ocular y daño sobre las células epiteliales, o incluso ceguera. Se acepta generalmente que la xeroftalmia está provocada por una anomalía en la calidad o cantidad de la lágrima de la superficie ocular, tal como desequilibrio lacrimal, que podría conducir a una pérdida de lubricación apropiada y molestia. La causa de estas anomalías puede ser una afección médica subyacente tal como síndrome de Sjörgen, deficiencias vitamínicas tales como vitamina A, artritis reumatoide, lupus, rosácea ocular u otras enfermedades inflamatorias o auto-inmunitarias no específicas. Otras causas incluyen infecciones bacterianas del ojo, alteraciones posteriores a cirugía de refracción, reacciones alérgicas, uso de lentes de contacto, anomalías en la anatomía del párpado o parpadeo, daño neurológico y efectos secundarios de determinados fármacos.

La película lacrimal consta de tres capas: la capa lipídica externa, la capa acuosa intermedia y la capa mucosal interna. La capa lipídica consiste en aceites exudados a partir de 20 glándulas de Meibomio que revisten el borde interno del párpado. La capa lipídica está en contacto con el aire y funciona para inhibir la evaporación de la lágrima. La capa intermedia es una capa acuosa y se produce por medio de la glándula lacrimal ubicada encima de la parte externa superior del globo dentro de la órbita. La capa acuosa contiene iones y macromoléculas tales como proteínas. La capa mucosal se encuentra entre la capa acuosa y las células epiteliales oculares y se forma por medio de las células de Goblet ubicadas en el espacio subconjuntivo. La función principal de la capa mucosal es contribuir a estabilizar la película lacrimal.

La lágrima acuosa se produce por medio de las glándulas lacrimales y la conjuntiva, y las que permanecen en el ojo se pueden evaporar o drenar a través del canalículo lacrimal al interior de la nariz. Una disminución de la producción de lágrima o un aumento de la eliminación de lágrima con frecuencia se traducen en sequedad ocular. Además, la capa lipídica y la capa mucosal juegan un papel importante en la dinámica de la lágrima acuosa. Por ejemplo, las imperfecciones de la capa lipídica pueden aumentar las tasas de evaporación lacrimal, y una producción insuficiente de mucosa puede desestabilizar la película lacrimal y traducirse en alteración de la película lacrimal.

El síndrome xeroftálmico tiene numerosas causas normalmente asociadas a la deficiencia en una o más capas de la película lacrimal. Además de las enfermedades subyacentes mencionadas anteriormente, se ha comprobado que los cambios en los niveles de hormonas esteroides provocan síndrome xeroftálmico. Por ejemplo, la xeroftalmia se asocia a la disminución de los niveles de estrógeno, progesterona y testosterona en mujeres posmenopáusicas. Además, los hombres sometidos a terapias anti-androgénicas para trastornos tales como cáncer de próstata con dependencia hormonal con frecuencia padecen xeroftalmia (Krenzer et al., (2000) J Clin Endocrin & Metab, 85 (12): 4874-82). Múltiples estudios en tejidos glandulares oculares tanto en seres humanos como en roedores sugieren la presencia de ARNm de receptor de estrógeno, progesterona y andrógeno y proteínas en múltiples tejidos oculares que incluyen glándula lacrimal, células epiteliales acinares de glándula lacrimal y glándula de Meibomio. Como se describe en la patente de Estados Unidos N°. 6.659.985, y en las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos 2008/0132475 y 2010/0016264, las terapias tópicas que comprenden la aplicación de testosterona, estrógeno y/o progesterona directamente al ojo o en zonas próximas al ojo han mostrado cierta eficacia en la mejora de los síntomas de la xeroftalmia. La administración tópica de estas composiciones en el ojo en las proximidades puede, no obstante, provocar irritación adicional, escozor o picor ocular, y las concentraciones de las hormonas usadas en estos métodos de tratamiento son suficientemente elevadas de manera que la exposición hormonal sistémica puede constituir un problema.

La deficiencia lacrimal acuosa (ATD) es la causa más común de xeroftalmia y se debe a una producción lacrimal insuficiente por parte de las glándulas lacrimales. La secreción acuosa de la glándula lacrimal está generalmente controlada por la división oftálmica del nervio trigeminal V₁. Esta red de fibras nerviosas controla directa e indirectamente la formación lacrimal en las glándulas lacrimales, siendo el resultado de respuestas tanto reflexivas, tales como la entrada de un cuerpo extraño en el ojo, como emocionales. Estructuralmente, estas fibras nerviosas se

encuentran en posición próxima a la superficie de la piel, por ejemplo, en la frente, sien y la zona justo debajo de la ceja.

Sumario de la invención

5 Sorprendentemente, los inventores han encontrado que la progesterona, aplicada por vía tópica en bajas dosis a las regiones de la cara exterior de la parte palpebral del ojo, mejora los síntomas de enfermedades o trastornos de la superficie ocular, incluyendo xeroftalmia.

10 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento tópico de xeroftalmia o queratoconjuntivitis seca en un paciente, en el que la composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz de progesterona y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y en la que la composición se aplica a una o más zonas de piel de la cara que están fuera de la parte palpebral del ojo.

15 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento tópico de síntomas de xeroftalmia en un paciente, en la que la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de progesterona y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y en la que la composición resulta apropiada para aplicación a zonas de la piel de la cara que están fuera de la parte palpebral del ojo del paciente.

20 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden una cantidad eficaz de progesterona y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Aunque existen muchas composiciones tópicas que comprenden progesterona, se demandan en gran medida composiciones que tengan propiedades ventajosas tales como penetración mejorada de progesterona en la piel, exposición sistémica limitada de progesterona y buena estabilidad y/o mayor aceptación por parte del paciente. Además, un objetivo general de la presente invención consiste en proporcionar composiciones que posean dichas propiedades deseadas, y estos objetivos se logran proporcionando las composiciones que se definen en la presente memoria.

30 Además de la progesterona natural, se han desarrollado muchas hormonas sintéticas que se parecen a progesterona. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "progestágenos" se refiere a progesterona natural o sintética, hormonas sintéticas que se parecen a progesterona tales como progestina, acetato de medroxiprogesterona (medrisona), noretindrona o noretisterona, acetato de noretindrona, acetato de magestrol, caproato de 17-a-hidroxi progesterona, o norgestrel, o un derivado o profármaco del mismo. En determinadas realizaciones de la presente invención, se prefiere progesterona natural. En otras realizaciones de la presente invención, se prefiere una hormona sintética que se parezca a progesterona. La progesterona natural puede proceder de múltiples fuentes y se presenta en múltiples formas. Las fuentes comerciales de progesterona natural incluyen soja, ñame silvestre y otras fuentes de base vegetal. U.S. Pharmacopoeia reconoce progesterona natural en tres formas, concretamente progesterona USP micronizada, progesterona USP humectable microcristalina, y progesterona USP molida. En una realización, la progesterona procede de ñame silvestre. En otra realización, la progesterona es microcristalina y humectable. En una realización preferida, la progesterona es progesterona USP humectable cristalina procedente de ñame silvestre.

45 La composición de la presente invención comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables o excipientes apropiados para uso en formulaciones farmacéuticas tópicas. Dichos excipientes pueden facilitar el procesado o administración de progesterona al punto de aplicación y la formulación apropiada puede depender del proceso de aplicación deseado. A continuación, se proporcionan formulaciones no limitantes a modo de ejemplo.

50 Las formulaciones tópicas útiles en la presente invención se pueden preparar en diversos tipos de forma de producto. Estas incluyen líquidos, lociones, cremas, geles, barras, pulverizaciones, pomadas, pastas, mousses, productos cosméticos y películas. Estos tipos de producto pueden incluir uno o más sistemas de vehículo tales como soluciones, emulsiones, suspensiones, geles, sólidos o incluso liposomas u otras microesferas. Las técnicas de formulación de los tipos de producto típicos se conocen bien en la técnica. La formulación escogida puede estar seleccionada para mejorar la administración de progesterona, así como también proporcionar otras características deseadas tales como emoliencia o color. Otras formulaciones útiles en la presente invención se pueden designar como dispositivos transdérmicos (parches).

60 Los parches transdérmicos pueden ser de cualquier estructura de parche apropiada, incluyendo un fármaco-adhesivo de multicapa, matriz, depósito o parches de vapor. La construcción de dichas estructuras de parche se conoce bien en la técnica e incluyen parches que normalmente contienen un componente terapéuticamente eficaz o fármaco, uno o más adhesivos, una o más membranas, un refuerzo, y un revestimiento protector que con frecuencia se retira antes de usar. En la presente invención, el parche transdérmico se puede colocar sobre la superficie de la piel en una o más de las zonas de la cara que se encuentran fuera de la parte palpebral del ojo. El parche se puede aplicar cada día, o en intervalos más largos tales como una vez cada dos días, una vez a la semana, o una vez al mes.

Las lociones son preparaciones a aplicar a la superficie de la piel y tienden a ser líquidas o semilíquidas. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y, en general, comprende además uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes de suspensión, agentes de solubilidad, agentes espesantes, conservantes o agentes colorantes.

5 Las cremas que contienen progesterona son normalmente más viscosas que las lociones y pueden ser emulsiones semisólidas tales como aceite en agua y agua en aceite. Generalmente, las bases de crema contienen uno o más aceites, emulsionantes, y componentes acuosos. Muchos aceites son apropiados para las formulaciones de crema y pueden incluir aceites vegetales o animales, ceras y ácidos grasos o alcoholes, amidas y ésteres de los mismos. El
10 componente acuoso puede incluir componentes además de agua, tales como alcoholes, polioles, humectantes, aditivos de viscosidad y conservantes. Normalmente, los emulsionantes incluyen tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfóteros.

15 Las formulaciones de gel también pueden resultar apropiadas para la presente invención. Generalmente, los geles son sistemas viscosos, semisólidos que contienen uno o más tipos de macromoléculas distribuidas de manera relativamente uniforme por todo el líquido de vehículo. Dicho líquido de vehículo puede ser acuoso, pero también puede contener disolventes o co-disolventes, u otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Las pomadas apropiadas para la presente invención son preparaciones homogéneas, viscosas, semisólidas, la mayoría grasientas, aceites espesos (80 % de aceite - 20 % de agua) con elevada viscosidad. Generalmente, las pomadas se usan como emolientes o para la aplicación de principios activos a la piel, donde se desea un grado de oclusión. La base de la pomada puede ser petrolato, parafina, cera microcristalina, cerasina, bases de absorción tales como grasa de lana o cera de abeja, bases solubles en agua, cera emulsionante, cetrimida, o aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de coco, aceite de sésamo, aceite de almendra o aceite de cacahuete.

25 Las formulaciones que son barras sólidas o sólidos blandos cuando se encuentran a temperatura ambiente de aproximadamente 25 °C pueden resultar apropiadas para la presente invención. La forma de barra es un ejemplo de forma sólida, y el sólido blando es una forma espesada que puede ser realmente sólida o no. La forma de barra se puede distinguir del sólido blando en que, en una barra, el producto formulado puede retener su forma durante
30 períodos de tiempo prolongados fuera del envase, no perdiendo el producto su forma de manera significativa (permitiendo cierta contracción debida a evaporación). Se puede usar el ajuste de las cantidades de agentes gelificantes o espesantes con el fin de formar un sólido blando o barra.

35 Los sólidos blandos se pueden envasar de manera apropiada en recipientes que tengan el aspecto de una barra, pero que se dispensen a través de aberturas (por ejemplo, ranuras o poros) sobre la parte superior del envase. Los productos sólidos blandos también se han denominado barras blandas o "smooth-ons" y en lo sucesivo se denominan genéricamente "sólidos blandos". Se hace referencia a las patentes de Estados Unidos Nos. 5.102.656, 5.069.897 y 4.937.069.

40 Diversas formulaciones de la presente invención pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables para modificar o mejorar las propiedades de la composición tales como viscosidad, aroma, textura, pH y color, o pueden mejorar propiedades del principio activo tales como solubilidad o absorción de progesterona natural.

45 Los excipientes farmacéuticos útiles en la presente invención incluyen mejoradores de viscosidad tales como polímeros basados en polivinilo o celulosa, que incluyen hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, ácido hialurónico, carbómeros, poli(alcoholes vinílicos) y polivinilpirrolidonas. Los excipientes útiles adicionales pueden incluir componentes mejoradores de textura y disolventes o co-disolventes tales como glicerol, propilen glicol, y otros alcoholes tales como isopropanol o etanol.

50 Las composiciones de la presente invención también pueden comprender tampones o sistemas tampón simples para lograr o mantener un pH o intervalo de pH particular. Dichos tampones o sistemas tampón generalmente se conocen por parte de los expertos en la técnica e incluyen tampones de acetato, fosfato y/o citrato.

55 Las composiciones pueden comprender además uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables que incluyen antimicrobianos tales como ácido benzoico y ascórbico y sus sales, y compuesto fenólicos tales como p-hidroxibenzoato de metilo, etilo, propilo y butilo (parabenos), sales de amonio cuaternario, alcoholes, fenoles, mercuriales y biguanidas, y antioxidantes tales como galatos de alquilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido norhidroguaiarético y tocoferoles, ácido ascórbico, sales de sodio y potasio de ácido sulfuroso, ácido cítrico, ácido edfítico y sus sales, lecitina y ácido tartárico.

60 Las composiciones de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de progesterona. Una cantidad terapéuticamente eficaz de progesterona es aquella cantidad que logra la respuesta terapéutica deseada de reducción o eliminación de uno o más síntomas de enfermedad o trastorno ocular cuando se administra de acuerdo con regímenes de dosificación individuales o múltiples. Se comprende, no obstante, que el uso diario
65 total de la composición de la presente invención se decide por el facultativo que presta la atención, dentro del juicio médico experto. A la hora de determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de dosis de progesterona, se pueden

considerar un número de factores que incluyen, pero sin limitación, las especies del paciente objeto de tratamiento, su peso, edad, sexo y estado de salud general, el régimen de dosificación, el uso concomitante de fármacos por parte del paciente, la gravedad del trastorno objeto de tratamiento, y otras circunstancias relevantes comprendidas por los expertos en la técnica. La cantidad terapéuticamente eficaz de progesterona puede variar en un intervalo amplio. En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,05 mg a 5,0 mg por dosis o aplicación. En otra realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de progesterona es de 0,1 mg a 3,25 mg por dosis o aplicación.

La composición de la presente invención se puede formular en una o más formulaciones típicas que contienen de un 0,01 % a un 10 % de progesterona en peso/peso de la formulación total. En una realización preferida, la cantidad de progesterona en la formulación es de un 0,025 % a un 5,0 %. En otra realización preferida, la cantidad de progesterona en la formulación es de un 0,05 % a un 4,0 %. En otra realización, la cantidad de progesterona en la formulación es de un 0,1 % a un 2,0 %. En realizaciones particulares, la cantidad de progesterona en la formulación está seleccionada entre un 0,1 %, un 0,25 %, un 0,5 %, un 1,0 %, un 1,5 % y un 2,0 %.

La composición de la presente invención también se puede usar en combinación con una o más terapias adicionales para el tratamiento de una enfermedad o trastorno de la superficie ocular o la gestión de los síntomas de la misma. Por ejemplo, la composición de la presente invención se puede usar en combinación con terapias tales como gotas humectantes o lágrimas artificiales, taponos lacrimales, análogos de prostaglandinas, agentes de bloqueo beta, agonistas alfa, inhibidores de anhidrasa carbónicas, esteroides y antibióticos. Dichas terapias se pueden administrar simultáneamente con la composición de la presente invención, o de forma próxima o lejana en el tiempo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "paciente" significa un mamífero, incluyendo seres humanos, animales de compañía tales como perros, gatos y conejos, y otros animales domesticados y no domesticados que incluyen ganado bovino, ovino y otros animales de granja. En una realización, el paciente es un ser humano. En otra realización, el paciente es un animal de compañía.

La composición de la presente invención se puede aplicar por vía tópica a la cara en las regiones que están fuera de la parte palpebral del ojo. La parte palpebral del ojo se refiere a la región y alrededores del ojo asociada al componente palpebral del grupo muscular ocular orbicular. El componente palpebral de los músculos nace en el ligamento palpebral y discurre por encima y por debajo del ojo hasta el ángulo lateral del mismo, formando círculos concéntricos alrededor del ojo que corresponden a la ubicación del componente palpebral del músculo ocular orbicular que descansa debajo de la piel de la cara. Ejemplos no limitantes de estas zonas incluyen, por ejemplo, la frente encima de las cejas, la región de la sien entre el final de la ceja y la línea capilar que incluye la región de la sien, la mejilla superior, o los laterales y el puente nasal. En una realización, la composición de la presente invención se aplica a la frente. En otra realización, la composición se aplica a una o ambas regiones de la frente. En una realización adicional, la composición se aplica en la mejilla superior. En otra realización, la composición se aplica en uno o ambos laterales o en el puente nasal. En una realización, la composición se aplica a dos o más regiones de la cara de forma simultánea o secuencial y próximas o distantes en el tiempo. Por ejemplo, la composición se puede aplicar a la frente, y se puede aplicar de forma adicional a la región de la frente al mismo tiempo o a continuación de un tiempo prescrito, tanto si dicho tiempo prescrito es el mismo día o días diferentes. En una realización, la composición se aplica a la misma región de la cara cada vez que se aplica. En una realización adicional, la composición se puede aplicar intranasalmente a la membrana mucosal del interior de la nariz.

La composición de la presente invención se puede aplicar al menos una vez al día. En algunas realizaciones, la composición se aplica al menos una vez al día, o dos veces al día, o tres veces al día, o cuatro veces al día, o hasta cuatro veces al día. La composición se puede aplicar todos los días, en días alternos, cada tres días, o tan frecuentemente como resulte necesario para aliviar los síntomas de la enfermedad o trastorno ocular que afecta al paciente. Se comprende que la presente invención incluye regímenes de dosificación que incluyen regímenes estructurados tales como una vez, dos, tres o cuatro veces al día todos los días, así como regímenes de dosificación que son una vez al día en días alternos o que adoptan una base "según sea necesario". El régimen de dosificación exacto se puede adaptar específicamente a cada paciente y viene determinado por el facultativo o médico responsable de la atención, basándose en las necesidades del paciente y diversos parámetros que comprenderán los expertos en la técnica.

Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, se piensa que la aplicación tópica de progesterona a una zona de la piel tal como la frente, mejilla superior, nariz o sienes se produce en una zona que está próxima a la ubicación de la ramificación del nervio trigeminal V1. La progesterona se ha asociado a efectos analgésicos y neuroprotectores en modelos de neuropatía y, por tanto, puede desempeñar un papel en el control de la producción lacrimal y la glándula lacrimal.

La progesterona puede estimular directa o indirectamente las fibras nerviosas de manera que se estimula la glándula lacrimal y aumenta la cantidad de lágrima producida y/o segregada en el interior del ojo. Dicho aumento en la producción lacrimal y/o secreción proporciona alivio de los síntomas comunes de las enfermedades o trastornos oculares que incluyen xerofalmia y no provoca irritación en el ojo que puede venir provocada por la aplicación directa de terapias alternativas al ojo o las proximidades del ojo.

En la presente invención, la enfermedad o trastorno de la superficie ocular objeto de tratamiento puede venir provocada por uno cualquiera de los episodios o afecciones que conducen a síntomas de xerofthalmia y/o molestia. Los ejemplos no limitantes de dichos episodios o afecciones pueden estar seleccionados entre lesión ocular mecánica o térmica leve o moderada, síndrome de Sjörgen, artritis reumatoide, lupus, rosácea ocular, otras enfermedades inflamatorias o auto-inmunitarias no específicas, infecciones bacterianas del ojo, alteraciones posteriores a cirugía de refracción, reacciones alérgicas, uso de lentes de contacto, anomalías en la anatomía del párpado o parpadeo, daño neurológico, condiciones ambientales, tensión ocular, efectos secundarios de determinados fármacos tales como quimioterapia u otro fármacos que normalmente provocan xerostomía y combinaciones de los mismos.

La presente invención además divulga el tratamiento para la reducción o prevención de los síntomas asociados a la enfermedad o trastorno de la superficie ocular. Los síntomas pueden incluir uno o más de los siguientes: producción lacrimal inadecuada, molestia ocular general, dolor, malestar o escozor, mayor presión, sensación arenosa, enrojecimiento, menor agudeza, descarga mucosal excesiva, fotosensibilidad, picor y desvelo nocturno debido a molestia ocular. Con frecuencia, el tratamiento, reducción o prevención de estos u otros síntomas de enfermedades o trastornos oculares se denomina "alivio" de los síntomas.

Formulaciones farmacéuticas para administración tópica

Las formulaciones a modo de ejemplo para uso en la invención se pueden preparar como se indica a continuación. Estas formulaciones a modo de ejemplo se proporcionan con el fin de ilustrar la invención y no deberían interpretarse como limitantes.

Se pueden preparar cantidades de lote de formulaciones tópicas por medio de mezcla de carbómero 940 y agua hasta obtener la viscosidad deseada y completamente agitada, aproximadamente de una a dos horas. Se añade hidróxido de sodio disuelto en agua a la mezcla de carbómero. Se calienta glicerina y se añaden uno o más parabenos a la glicerina caliente. Se puede combinar la mezcla de glicerina y la mezcla de carbómero para completar la base. Se añade progesterona humectable en una cantidad suficiente para alcanzar la concentración deseada a la base de la mezcla y se mezcla de forma homogénea. Alternativamente, se puede añadir progesterona humectable a la glicerina caliente y la solución de parabenos.

Formulación 1

	Gramos	% formulación total (p/p)
BASE		
Glicerina	12,062	7,45 %
Metilparabeno	0,313	0,19 %
Propilparabeno	0,04	0,02 %
Hidróxido de sodio	0,993	0,61 %
Agua, purificada	22,1	13,64 %
Carbómero 940	2,01	1,2%
Agua, purificada	122,89	75,85 %
	160,408	99,01 %
Progesterona, humectable	1,6	1,0 %
TOTAL	162,008	100 %

Formulación 2

	Gramos	% formulación total (p/p)
BASE Glicerina	12,0	7,6 %
Metilparabeno	0,3	0,2 %
Propilparabeno	0,04	< 0,1 %
Hidróxido de sodio	1,0	0,6 %
Agua, purificada	20,0	12,7 %
Carbómero 940	1,75	1,1 %
Agua, purificada	123,0	77,8 %
	158,09	100 %
BASE (g)	Progesterona, humectable (g)	Concentración final (% P)
64,5	0,645	1,0 %
64,5	2,58	4,0 %

Se pueden preparar cantidades de lote de formulaciones tópicas por medio de mezcla del carbómero 940 y agua hasta obtener la viscosidad deseada y completamente agitada, aproximadamente de una a dos horas. Se disuelve hidróxido de sodio en agua durante aproximadamente 10-15 minutos. Se calienta glicerina a 60 °C y se añaden alcohol isopropílico, parabenos y progesterona humectable a la glicerina caliente y se mezcla hasta obtener una consistencia uniforme relativa. Se combinan el carbómero y la mezcla de glicerina y se mezcla bien. Se añade

hidróxido de sodio a la mezcla de carbómero-glicerina y se mezcla bien. Se determina el pH final para que esté dentro del intervalo de 6,0 a 6,5.

	Formulación 3	
	Gramos	% formulación total (p/p)
Carbómero 940	1,2	1,2 %
Agua purificada	78,0	77,3 %
Hidróxido de sodio	0,5	0,5 %
Agua, purificada	8,0	7,9 %
Glicerina	7,0	6,9 %
Alcohol isopropílico	5,0	5,0 %
Metilparabeno	0,15	0,15 %
Propilparabeno	0,02	0,02 %
Progesterona humectable	1,0	1,0 %
TOTAL	100,87 g	100 %

5

Ejemplos

Ejemplo 1:

10 Se trataron cuatro mujeres de edad de 25-45, doce mujeres por encima de 45, y dos hombres de edad por encima de 45 con composiciones de progesterona tópica al 1 % (n = 17) o al 4 % (n = 1) igual o similares a las formulaciones descritas con anterioridad. Quince de dieciocho pacientes completaron un cuestionario McMonnies Dry Eye y los dieciocho presentaron uno o más síntomas de trastorno de xeroftalmia antes del tratamiento. Las puntuaciones de McMonnies para todos los pacientes que completaron el cuestionario variaron de 9-28 con una puntuación promedio de 16,0. Generalmente, las puntuaciones de McMonnies por encima de 20 indican trastorno de xeroftalmia, mientras que puntuaciones entre 10 y 20 generalmente son indicativas de xeroftalmia límite.

15

20 Todos los pacientes tratados con composiciones de progesterona de 1 % o 4 % presentaron cierto alivio de los síntomas o molestias que cada uno experimentaron antes del tratamiento. Muchos pacientes que tuvieron una historia de uso crónico de gotas oftálmicas lubricantes de venta libre informaron sobre su capacidad para reducir o eliminar el uso de dichas gotas tras el tratamiento.

20

Ejemplo 2:

25 Tiempo de ruptura de lágrima de tratamiento individual (TBUT)

30 Se observaron los cambios de TBUT en seis pacientes tras una administración individual de composiciones de progesterona al 1 %. Antes del tratamiento, los pacientes completaron un estudio OSDI para indicar la gravedad de los síntomas de xeroftalmia. TBUT viene determinado por la instilación de fluoresceína en el ojo, esperando aproximadamente dos minutos y posteriormente midiendo el lapso de tiempo en segundos entre un parpadeo y la aparición de los primeros puntos secos en la córnea. Se aplica fluoresceína líquida sin ningún anestésico con una micropipeta al saco conjuntivo inferior del ojo derecho. Tras dos parpadeos, se examina la película conjuntiva usando un haz ancho de una lámpara de rendijas con un filtro azul. Se mide el tiempo hasta que aparecen los primeros puntos secos sobre la córnea. Tras una instilación individual de fluoresceína, se mide TBUT hasta tres veces sucesivamente, comenzando cada lectura con el parpadeo del paciente dos veces seguido de mirada. Se repite el procedimiento completo en el ojo izquierdo. Se aplican aproximadamente 100-200 mg de composición de progesterona al 1 % a la frente de cada paciente por encima de la línea de la ceja. Transcurridos 45-60 minutos, se repite el procedimiento TBUT en ambos ojos. La Tabla 1 indica el TBUT de pretratamiento y postratamiento en segundos para cada paciente. Un valor de TBUT menor de 10 segundos se considera anormal, indicativo de inestabilidad lacrimal.

35

40

Tabla 1

	Puntuación OSDI		TBUT (s) Ojo Izquierdo			TBUT (s) Ojo Derecho			Promedio
Paciente 1	58,3	Pre tx	7,5	8,9	4,8	10,9	16,0	18,4	11,083
		Post tx	51,9	65,7		55,2	44,2		54,250
Paciente 2	4,2	Pre tx	27,8	32,6	36,2	21,0	35,0	23,0	29,267
		Post tx	51,5	73,7		62,3	72,3		64,950
Paciente 3	62,5	Pre tx	6,7	7,0	7,5	4,2	5,4	6,1	6,150
		Post tx	7,9	7,7	6,5	7,7	9,2	8,2	7,867
Paciente 4	20,8	Pre tx	3,3	2,7	2,6	3,4	4,1	3,9	3,333
		Post tx	6,3	10,7	9,1	4,6	5,2	5,7	6,933
Paciente 5	52,1	Pre tx	8,1	13,1	13,9	10,3	9,2	8,2	10,467
		Post tx	9,4	10,6	15,2	8,2	7,5	7,5	9,733

(continuación)

	Puntuación OSDI		TBUT (s) Ojo Izquierdo			TBUT (s) Ojo Derecho			Promedio
Paciente 6*	n/a	Pre tx				18,4	78,9	65,0	54,100
		Post tx				100,0			100,000
*Las mediciones del ojo izquierdo del paciente no están disponibles. La lectura del ojo derecho concluyó a los 100 segundos debido a que el paciente parpadeó antes de la ruptura lacrimal medible.									

5 Los aumentos del TBUT promedio variaron desde esencialmente sin cambio (-0,73 s) hasta un aumento de hasta casi 46 segundos, con un cambio promedio de 21,56 segundos. El ensayo de TBUT mostró una mejora significativa incluso justo después de un tratamiento, con un p-valor de 0,0318. Existe una mejora significativa (p-valor de 0,0749) incluso tras la retirada de los datos incompletos del Paciente 6.

Ejemplo 3:

10 Se trató un paciente con una historia de xeroftalmia crónica y tinción corneal severa con tapones lacrimales absorbibles, y aproximadamente un mes después comenzó el tratamiento con progesterona al 1 %. Se trató el mismo paciente aproximadamente un año después con tapones lacrimales absorbibles y continuó el tratamiento con progesterona al 1 %. El paciente informó sobre una mejora continuada de los síntomas de xeroftalmia durante el transcurso del tratamiento. Tras aproximadamente dos años tras el primer tratamiento con tapón lacrimal, el

15 paciente informó que no tenía síntomas notables de xeroftalmia y presentó escasa o nula tinción corneal.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para uso por vía tópica en el tratamiento de síndrome de xeroftalmia o queratoconjuntivitis seca en un paciente, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz de progesterona y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y en donde la composición se aplica a una o más regiones de la piel de la cara que se encuentran fuera de la parte palpebral del ojo.
- 10 2. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la progesterona es progesterona natural.
3. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la región de la piel de la cara fuera de la parte palpebral del ojo es la frente o la región de la sien.
- 15 4. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la progesterona se administra como composición que comprende de un 0,01 % a un 10 % en peso/peso de progesterona, preferentemente de un 0,05 % a un 4,0 % en peso/peso de progesterona y más preferentemente de un 0,1 % a un 2,0 % en peso/peso de progesterona.
- 20 5. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la cantidad eficaz de progesterona es de 0,05 mg a 5,0 mg por dosis y preferentemente de 0,1 mg a 3,25 mg por dosis.
6. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el paciente es un ser humano o un animal de compañía.
- 25 7. Una composición farmacéutica para uso por vía tópica en el tratamiento de síntomas de síndrome de xeroftalmia en un paciente, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz de progesterona y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y en donde la composición se aplica a una o más regiones de la piel de la cara que están fuera de la parte palpebral del ojo.
- 30 8. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la progesterona es progesterona natural.
9. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, en donde la región de la piel de la cara fuera de la parte palpebral del ojo es la frente o la región de la sien.
- 35 10. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en donde la progesterona se administra en forma de composición que comprende de un 0,01 % a un 10 % en peso/peso de progesterona, preferentemente de un 0,05 % a un 4,0 % en peso/peso de progesterona y más preferentemente de un 0,1 % a un 2,0 % en peso/peso de progesterona.
- 40 11. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en la que la cantidad eficaz de progesterona es de 0,05 mg a 5,0 mg por dosis y preferentemente de 0,1 mg a 3,25 mg por dosis.
- 45 12. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en donde el paciente es un ser humano o un animal de compañía.