

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 248**

51 Int. Cl.:

C07C 19/08 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 31/02 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61F 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2016** **PCT/EP2016/073262**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017** **WO17055453**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2016** **E 16775673 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020** **EP 3356313**

54 Título: **2-perfluorohexil octano para administración oftálmica**

30 Prioridad:

30.09.2015 EP 15187760
30.10.2015 EP 15192429

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.01.2021

73 Titular/es:

NOVALIQ GMBH (100.0%)
Im Neuenheimer Feld 515
69120 Heidelberg , DE

72 Inventor/es:

SCHERER, DIETER;
GRILLENBERGER, RALF;
LÖSCHER, FRANK y
VOSS, HARTMUT

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 803 248 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

2-perfluorohexil octano para administración oftálmica

Campo

- 5 La presente invención pertenece al campo de los compuestos semifluorados, sus composiciones y su uso como un medicamento en particular para administración oftálmica

Antecedentes

- 10 Los alcanos semifluorados son compuestos formados por al menos un segmento de hidrocarburo no fluorado y al menos un segmento de hidrocarburo perfluorado. Los alcanos semifluorados no ramificados lineales de fórmula general $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$, donde n y m son números enteros que indican el número de átomos de carbono del segmento respectivo se describen para diversas aplicaciones, por ejemplo comercialmente para eliminación de pliegues y re-aplicaciones de retina, para tamponamiento de larga duración como sustitutivo del humor vítreo (H. Meinert y col, European Journal of Ophthalmology, Vol. 10 (3), pp. 189-197, 2000) y como disoluciones de lavado para aceite de silicio residual tras cirugía vitreo-retiniana.

Los alcanos semifluorados de fórmula $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ se describen en otras aplicaciones.

- 15 El documento WO 2011/073134 divulga disoluciones de ciclosporina en alcanos semifluorados de fórmula $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$, opcionalmente en presencia de un co-disolvente tal como etanol, donde el alcano semifluorado funciona como un vehículo de administración de fármaco líquido para ciclosporina para el tratamiento tópico de queratoconjuntivitis seca.

- 20 El documento WO 2014/041055 describe mezclas de alcanos semifluorados de fórmula $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ (que se puede expresar alternativamente como $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$). Estas mezclas se describen como oftálmicamente aplicables como sustitutos de películas lacrimales o para el tratamiento de pacientes con síndrome de sequedad ocular y/o disfunción de la glándula de Meibomio.

- 25 Una nomenclatura que se usa frecuentemente para los compuestos semifluorados que tienen segmentos lineales y ramificados es FnHm , en la que F significa un segmento de hidrocarburo perfluorado, H significa un segmento no fluorado, y n y m definen el número de átomos de carbono del segmento respectivo. Por ejemplo, F_3H_3 se usa para perfluoropropilpropano, $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, es decir, 1-perfluoropropilpropano.

Los alcanos semifluorados de fórmula general $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ no se han descrito, en particular para aplicaciones oftálmicas. Por tanto, es un objetivo de la invención proporcionar dichos compuestos, en particular con respecto a su uso en composiciones, especialmente con utilidad en el campo de aplicaciones oftálmicas.

30 Sumario de la invención

- En un primer aspecto, la invención se refiere a composiciones que comprende un compuesto semifluorado caracterizado por la fórmula general $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ en la que n es 5 y m es 5. Preferiblemente, estas composiciones están en la forma de un líquido, en la que las composiciones comprenden al menos 1 % en peso, en particular de 1% en peso a 5% en peso de un compuesto caracterizado por $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ en la que n es 5 y m es 5.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden dicho compuesto en forma de disoluciones líquidas transparentes, y también composiciones que consisten esencialmente en dicho compuesto y opcionalmente uno o más constituyentes líquidos lipofílicos.

- 40 En otro aspecto adicional, la invención proporciona composiciones que comprende dicho compuesto para su uso en el tratamiento de la enfermedad de sequedad ocular y/o Disfunción de la Glándula de Meibomio y cualesquiera síntomas y afecciones asociados a los mismos, que comprende administrar dicha composición por vía tópica al saco lacrimal, interior del párpado, superficie ocular o tejido oftálmico.

- En aún otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un estuche que comprende composiciones de la presente invención mantenidas en un recipiente que comprende un medio de dispersión adaptado para administración tópica de la composición al ojo o tejido oftálmico.

Breve descripción de los dibujos

- 50 La Figura 1 es un gráfico que muestra el tiempo de evaporación relativa de las composiciones que consisten en compuestos de $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ y $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ como función del porcentaje del último compuesto en la composición (indicada por el círculo sólido y línea punteada en el gráfico), y para la comparación del tiempo de evaporación relativa de composiciones que consisten en los compuestos $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ y $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ como una función del porcentaje del último compuesto en la composición (indicada por el círculo transparente y la línea discontinua en el gráfico).

La Figura 2 es un gráfico que muestra el índice de refracción determinado para composiciones que consisten en los compuestos $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ y $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ como función del porcentaje del último compuesto en la composición.

La Figura 3 es un gráfico que muestra el índice de refracción determinado por composiciones que consisten en los compuestos $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ y $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ como una función del porcentaje del último compuesto en la composición.

La Figura 4 es un gráfico que representa las mediciones del tamaño de erosión corneal (mm^2) durante el curso de tres días de un Ensayo de Irritación Ocular Ex Vivo (EVEIT) en comparación de las composiciones $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ y $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$, una referencia convencional hialurónica y un control positivo de un 0,01 % de BAC.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto semifluorado caracterizado por la fórmula general $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ en la que n es 5 y m es 5.

Alternativamente, el compuesto de la invención también generalmente se puede denominar 2-perfluorohexiloctano, basado en el alcano de hidrocarburo como raíz.

El presente compuesto se caracteriza por un estereocentro en la posición 2-alquilo. Como se comprende en la presente memoria, la fórmula general engloba ambos enantiómeros, mezclas enriquecidas de los dos enantiómeros, así como también la mezcla racémica. Se ha encontrado que los compuestos como se definieron anteriormente proporcionan una serie de ventajas inesperadas, como se describe a continuación. Son particularmente útiles cuando se proporcionan como composiciones de tales como para aplicaciones médicas, en particular para administración tópica, tal como administración oftálmica tópica.

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden estos compuestos semifluorados caracterizados por la fórmula general $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ como se definió anteriormente, preferiblemente en la forma líquida, por ejemplo formulada para ser administrada como una solución líquida. En realizaciones opcionales, las composiciones pueden formularse para administrarse como un gel, suspensión, microemulsión o un aerosol. Preferiblemente, las composiciones se proporcionan en forma estéril.

En una realización particularmente preferida, las composiciones comprenden un compuesto semifluorado caracterizado por la fórmula general $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ en la que n es 5 y m es 5 está en forma líquida y comprende al menos 1% en peso del compuesto, en particular de 1% en peso a 5% en peso, basado en el peso total de la composición. En otra realización, la composición puede comprender entre aproximadamente 3% en peso a 5% en peso, o aproximadamente 5% en peso a 10% en peso, o hasta 25% en peso del compuesto basado en el peso total de la composición. En una de las realizaciones preferidas, la composición como se definió anteriormente se formula como una solución líquida, transparente. En este contexto, la transparencia significa la ausencia de sólido disperso o partículas líquidas que causan turbidez. En otras palabras, tal solución transparente es un sistema líquido monofásico puro, excepto que pueden estar presentes cantidades minoritarias y técnicamente irrelevantes de impurezas particuladas. Además, la composición se formula preferentemente en forma de disolución líquida que exhibe un índice de refracción que está próximo al del agua que es de 1,333 a temperatura ambiente (RT). En una realización particularmente preferida, el índice de refracción de la disolución líquida está dentro del intervalo de aproximadamente 1,30 a aproximadamente 1,35 a 20 °C, tal y como se determina por medio de un refractómetro.

Las composiciones que se han definido anteriormente también comprenden excipientes adicionales de acuerdo con se requiera o de acuerdo con resulten útiles tal como uno o más ácidos, bases, electrolitos, tampones, solutos, antioxidantes, estabilizadores, y si se requiere, conservantes. En una realización preferida, las composiciones que se definen anteriormente están sustancialmente libres de agua y/o sustancialmente libres de un conservante, tal como cloruro de benzalconio.

En otra realización preferida, la composición de la invención se formula como solución líquida transparente que está sustancialmente libre de lo siguiente: (a) un polímero, (b) un compuesto perfluorado y/o (c) un principio farmacológicamente activo disuelto que no es un alcano semifluorado. En otra realización, la composición tal y como se describe de la presente memoria puede estar sustancialmente libre de un principio farmacológicamente activo, en cualquier forma y que no sea un alcano semifluorado.

Como se comprende en la presente memoria, la expresión "sustancialmente libre" en referencia a un constituyente de la composición se refiere a la presencia de dicho constituyente en no más que cantidades traza y que si está presente en cantidades traza el constituyente no proporciona contribución técnica a la composición.

Los ejemplos de polímeros que están preferentemente ausentes en las composiciones de la invención incluyen polímeros de silicona (siloxanos polimerizados), polímeros de poliéter y derivados fluorados y perfluorados de los mismos.

Los ejemplos de compuestos perfluorados, es decir compuestos en los cuales todos los átomos de hidrógeno están sustituidos por flúor, y que están preferentemente ausentes en las composiciones de la invención incluyen perfluoroalcanos tales como perfluorodecalina, así como también perfluoroalcanos halogenados tales como perfluorooctilbromuro.

Las composiciones de la invención que están en la forma de una solución líquida transparente también están sustancialmente libres de un principio activo farmacológico disuelto que no sea un alcano semifluorado. Como se usa en la presente memoria, la expresión "principio activo farmacológico" se refiere a cualquier tipo de compuesto farmacéuticamente activo o fármaco, es decir, uno que produzca un efecto farmacológico y que, por consiguiente, pueda resultar útil en la prevención, diagnóstico, estabilización, tratamiento, o en términos generales, la gestión de una afección o enfermedad.

Los compuestos de la invención, así como las composiciones que comprenden este, tanto si libres o principios farmacológicamente activos, sin embargo tiene efectos terapéuticos beneficiosos en el sitio de administración.

En una realización preferida adicional, las composiciones de la invención consisten esencialmente en un compuesto caracterizado por la fórmula general $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ en la que n es 5 y m es 5, y opcionalmente, uno o más constituyentes líquidos lipofílicos. En una realización particular, la composición consiste esencialmente en el compuesto $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$, y opcionalmente uno o más constituyentes líquidos lipofílicos. Tal y como se usa en la presente memoria, "consistir esencialmente en" es el denominado lenguaje cerrado, que significa que únicamente están presentes los constituyentes mencionados. Por el contrario, los términos "comprender", "comprende" y "comprendiendo" se usan en la presente memoria y son el denominado lenguaje abierto, que significa que también pueden estar presentes constituyentes adicionales.

Los constituyentes líquidos lipofílicos opcionales son preferiblemente excipientes sustancialmente no solubles en agua y/o no miscibles en agua, por ejemplo excipientes aceitosos tales como lípidos, aceites triglicéridos y cualquier otros aceites que son tolerados fisiológicamente por el ojo, u otros alcanos semifluorados tales como en la clase perteneciente a la fórmula general $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$, en la que n y m son números enteros seleccionados independientemente del intervalo de 3 a 8, por ejemplo, for example, $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ or $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$.

Tales constituyentes líquidos lipofílicos pueden estar presentes en la composición en cantidades de hasta aproximadamente 25% en peso, o hasta de aproximadamente 50% en peso, o 75% en peso, o 90% en peso, 95% en peso o 97% en peso de la composición, basado en el peso total de la composición.

En una realización preferida, la composición de acuerdo con la presente invención comprende o esencialmente consiste en $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ y $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$.

Los compuestos de la invención, así como también las composiciones que comprenden los mismos, incluso si están libres de otros principios farmacológicamente activos, no obstante, tienen efectos terapéuticos beneficiosos en el punto de administración.

Las composiciones tal y como se han definido anteriormente se formulan preferentemente para que tengan una viscosidad dinámica de no más de 10 mPa·s, y preferentemente no más de 4 mPa·s, tal y como viene determinado en condiciones de presión y temperatura ambiente (25 °C, 1 atm.). Preferentemente, las composiciones tienen una viscosidad dinámica de entre 1 y 4 mPa·s. La viscosidad de las composiciones se puede determinar usando cualquier dispositivo convencional de viscosímetro conocido en la técnica, tal como un tubo de vidrio o un viscosímetro capilar.

Los compuestos caracterizados por la fórmula general $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ en la que n es 5 y m es 5 y las composiciones de los mismos descritas en la presente memoria se pueden usar en aplicaciones médicas, en particular para uso en oftalmología, y en particular en la administración tópica al ojo, tal como al saco lacrimal, el interior del párpado inferior, a una superficie ocular o cualquier tejido oftálmico o anatomía asociados al ojo que puedan encontrarse disponibles para administración tópica.

En particular, los compuestos de la invención son beneficiosas para su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones que podrían beneficiarse de la estabilización de película lacrimal y capa lipídica de la película lacrimal y la lubricación de la superficie ocular. De este modo, las composiciones de la presente invención se adaptan especialmente al tratamiento de la enfermedad ocular seca (queratoconjuntivitis seca) y/o Disfunción de la Glándula de Meibomio (MGD) y cualquier síntoma de los mismos o asociados a los mismos.

La enfermedad de sequedad ocular, también conocida como queratoconjuntivitis seca, se puede distinguir en dos categorías, concretamente la enfermedad de sequedad ocular con deficiencia acuosa y la enfermedad de sequedad ocular evaporativa. Estas afecciones no necesariamente se excluyen de forma mutua. Típicamente, la enfermedad de sequedad ocular con deficiencia acuosa se observa en pacientes que padecen el síndrome de Sjögren, o los que padecen una insuficiencia de la glándula lacrimal, obstrucción del conducto lacrimal o hiposecreción refleja. La enfermedad de sequedad ocular evaporativa por otra parte tiene diversas causas y se asocia a la pérdida evaporativa anormal/aumentada de la película lacrimal, por ejemplo, como resultado de trastornos en la glándula de Meibomio, trastornos de apertura de párpado, trastornos de ceguera o trastornos de la superficie ocular.

Los síntomas de la enfermedad de sequedad ocular incluyen sequedad, sensación de aspereza, arena o cuerpo extraño en el interior del ojo; dolor, inflamación, escozor o quemazón; picor, mayor necesidad de parpadeo, fatiga ocular, fotofobia, visión borrosa, enrojecimiento e inflamación del tejido ocular, exceso de descarga mucosal y formación de costras/coagulación, intolerancia a las lentes de contacto y exceso de lagrimeo reflejo.

- 5 La Disfunción de la Glándula de Meibomio (MGD) se refiere a una afección en la que las glándulas de Meibomio no segregan suficiente aceite o cuando la secreción de aceite es pobre o de calidad anormal. Con frecuencia, las aberturas de la glándula de aceite se pueden obstruir u obstruir de manera que se segregue menos aceite en las glándulas. El aceite que se segrega en las glándulas puede ser granular (crujiente) o anormal, y puede provocar irritación al ojo. En las etapas precoces, con frecuencia el paciente es asintomático, pero si perdura sin tratamiento,
- 10 MGD puede provocar o exacerbar los síntomas de la sequedad ocular e inflamación del párpado. Las glándulas de aceite se bloquean debido a las secreciones espesas. Finalmente, las glándulas obstruidas de forma crónica pierden su capacidad de segregar aceite, lo cual puede tener como resultado cambios permanentes en la película lacrimal y sequedad ocular.

- 15 Los síntomas de la Disfunción de la Glándula de Meibomio incluyen sequedad, quemazón, picor, sensación de untuosidad/rigidez, sensibilidad a la luz con lagrimeo, enrojecimiento ocular, sensación de cuerpo extraño, chalazión/orzuelo o visión borrosa intermitente.

En una realización preferida de la invención, los compuestos y composiciones de los mismos, como se han descrito anteriormente, se usan para el tratamiento oftálmico tópico de enfermedad de sequedad ocular evaporativa o Disfunción de la Glándula de Meibomio, y alivio de uno cualquiera de los síntomas asociados a los mismos.

- 20 En una realización de la invención, la composición oftálmica que comprende un compuesto semifluorado caracterizado por la fórmula general $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ en la que n es 5 y m es 5 (es decir, fórmula $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$) se usa para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco (queratoconjuntivitis seca) o un síntoma asociado con el mismo. En otra realización, tal composición se puede usar para el tratamiento de la Disfunción de la Glándula de Meibomio o un síntoma asociado con el mismo.

- 25 En realizaciones adicionales, el tratamiento de estas afecciones se lleva a cabo preferiblemente por un método de admiñar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad eficaz de una composición que consiste esencialmente en dicho alcano semifluorado, y opcionalmente uno o más constituyentes líquidos lipofílicos que son preferiblemente excipientes no solubles en agua y/o no miscibles en agua, por ejemplo excipientes aceitosos tales como lípidos, aceites triglicéridos y cualquier otros aceites que son tolerados fisiológicamente por el ojo, u otros alcanos semifluorados tales como en la clase perteneciente a la fórmula general $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$, en la que n y m son números enteros seleccionados independientemente del intervalo 3 a 8, por ejemplo, $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ o $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$.
- 30

- En una realización preferida adicional de la invención, los compuestos y composiciones de los mismos que se ha descrito anteriormente se usan para el tratamiento oftálmico tópico del daño en la córnea. De este modo, dichos compuestos y composiciones contribuyen activamente al proceso de curación del daño en la córnea, tal como erosiones en la córnea.
- 35

- Las ventajas de los compuestos descritos anteriormente en el contexto de su uso de acuerdo con la presente invención, se piensa que están relacionadas con sus propiedades, que se adaptan de forma particular para aplicaciones oftálmicas. La estrecha proximidad de los índices de refracción de los compuestos de la invención al del agua, significa que podría tener un impacto mínimo o nulo en la visión del paciente después de la administración, a diferencia de las composiciones oftálmicas basadas exclusivamente en vehículos que pueden conferir una visión borrosa tras la administración. Generalmente, la baja viscosidad y baja tensión superficial y en particular la elevada capacidad de humectación y dispersión de estos compuestos también garantiza que se adapten y alojen rápidamente tras la administración a la superficie ocular.
- 40

- 45 Como puede resultar más evidente a partir de los ejemplos siguientes, se descubrió que los compuestos y las composiciones de los mismos son biocompatibles y no exhiben efectos citotóxicos evidentes. Además, se ha establecido que dichos compuestos y sus composiciones no solo se toleran bien por parte del ojo, y también proporcionan un efecto beneficioso en términos de lubricación del ojo y estabilización de la película lacrimal, en forma de liberación de los síntomas del paciente que presenta síntomas de leves a moderados asociados con la enfermedad de sequedad ocular y/o Disfunción de la Glándula de Meibomio. Los pacientes con enfermedad de
- 50 sequedad ocular y/o disfunción de la glándula de Meibomio con frecuencia expresan un meibomio más opaco y grueso, lo cual puede conducir a una capa lipídica anormal en la película lacrimal. Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, se piensa que los atributos físico-químicos de los compuestos de la invención pueden desempeñar un papel en la estabilización de la capa lipídica de la película lacrimal, tal como por medio de solubilización de determinados componentes lipídicos o la mejora de la fluidez de la capa lipídica.
- 55

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la enfermedad de sequedad ocular y cualesquiera síntomas y afecciones asociadas a la misma, que comprende administrar las composiciones de la presente invención de forma tópica al saco lacrimal, el interior del párpado inferior, a la

superficie ocular o a un tejido oftálmico. Preferentemente, dichas composiciones se pueden administrar al ojo o tejido ocular hasta cuatro veces al día.

Además, la invención proporciona un estuche que comprende una cualquiera de las composiciones que se han descrito anteriormente, y un recipiente para albergar dicha composición. Dicho recipiente preferentemente comprende un medio dispensador adaptado para administración tópica de la composición al saco ocular, párpado inferior a un ojo o tejido oftálmico, tal como un cuentagotas ocular.

En una realización preferida adicional, el medio dispensador comprende un cuentagotas de dimensiones tales que dispensa gotas que tiene un volumen de aproximadamente 8 a 15 μl , preferentemente que tiene un volumen de aproximadamente 8-12 μl , más preferentemente que tiene un volumen de aproximadamente 10 μl . Con un volumen de gota pequeño, se puede lograr una dosificación precisa al ojo y se puede evitar una cantidad excesiva de descarga de la fracción sustancial de la composición a partir del ojo después de la administración.

Ejemplos

Preparación de $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ (2-perfluorohexil-octano, $\text{C}_{14}\text{F}_{13}\text{H}_{17}$)

Se puede preparar el compuesto $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ como se muestra a continuación: adición de radicales de yoduro de perfluorohexilo con 1-octeno en presencia de un iniciador de radicales (en la presente memoria se mezcla yoduro de perfluorohexilo con 1-octeno y un iniciador de radicales como AIBN y se mantiene la solución obtenida a 80 °C durante 30 minutos y se enfría), seguido de reducción del yodo aducto resultante con hidruro (es decir, LiAlH_4) o por medio de hidrogenación (es decir, hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador tal como Pd/C) para formar 2-perfluorohexil-octano, seguido de la purificación por medio de destilación fraccionada. Otros compuestos de fórmula $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ como se definió anteriormente se puede preparar análogamente por este método general.

$\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$: RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 2,17-2,33 (m, 1H, CH), 1,67-1,77 (m, 2H, CH_2), 1,25-1,40 (m, 8H, CH_2), 1,15 (d, 3H, CH_3), 0,90 (t, 3H, CH_3).

Preparación de $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{H}-\text{CH}_3$ (2-Perfluorobutil-pentano. $\text{C}_9\text{F}_9\text{H}_{11}$)

(Ejemplo de referencia)

El compuesto $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ se puede preparar de acuerdo con el método general descrito anteriormente con yoduro de perfluorobutil y 1-penteno como materiales de partida.

$\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2.21-2.32 (m, 1H, CH), 1.68-1.74 (m, 2H, CH_2), 1.45-1.55 (m, 2H, CH_2), 1.12 (d, 3H, CH_3), 0.92 (t, 3H, CH_3).

Ensayo de citotoxicidad in vitro

Se evaluó la citotoxicidad de una composición que comprendía un 1,3 % en peso de $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ y un 95,8 % en peso de $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ por medio de un ensayo de inhibición de la proliferación celular que predice los efectos citotóxicos o necróticos con buena correlación con experimentos en animales y elevada sensibilidad.

Se extrajo la composición gracias a un medio de cultivo celular (DMEM complementado con FBS al 10 %) bajo agitación durante ~24 horas. Posteriormente, se incubó el extracto resultante con células L929 de estirpe celular de ratón durante 68-72 horas, antes de analizar el contenido de proteína usando un ensayo BCA (ácido bicinonínico) como medida de la citotoxicidad. No se apreció inhibición de la proliferación celular o lisis celular.

Se llevó a cabo un ensayo análogo de citotoxicidad in vitro para una composición que comprendía aproximadamente un 23,7 % en peso de $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ y aproximadamente un 75,6 % de F6H8.

Estudios de análisis de película lacrimal

Se sometió a ensayo una composición que comprendía un 98,3 % de $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ y un 1,2 % en peso de $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ en un estudio observacional en pacientes con enfermedad de sequedad ocular evaporativa de leve a moderada. Se proporcionó la composición líquida incolora y transparente en una botella de 5 ml equipada con un cuentagotas dimensionado para proporcionar gotas de aproximadamente 10 μl al interior del saco ocular. Los pacientes que usaron lentes de contacto quedaron excluidos del estudio. Tras obtener el consentimiento informado, se aconsejó a los pacientes la aplicación de 3-4 gotas, diariamente en ambos ojos, que se tradujeron en una dosis diaria de 30-40 μl . Los pacientes volvieron después de 5-7 semanas para visita de seguimiento. Los datos clínicos de 29 pacientes se recogieron en la visita inicial y la visita de seguimiento a las 5-7 semanas.

a) Análisis de película lacrimal

El fluido de película y la estabilidad de la película lacrimal mejoraron tras el período de estudio, como se puede apreciar en el incremento de Schirmer I y TFBUT. El análisis estadístico retrospectivo corrobora esta observación, ya que la diferencia en TFBUT en la visita inicial y la visita de seguimiento es altamente significativa (test de t bilateral con emparejamiento: $p = 0,0026$ (ojos derechos) y $p = 0,0006$ (ojos izquierdos)). No se detectaron cambios en la osmolaridad de la lágrima.

El cuestionario subjetivo sobre sequedad ocular (Índice de Enfermedad Superficial Ocular, OSDI) reveló que la gravedad de los síntomas subjetivos del paciente disminuyó tras el uso de la composición que comprendía un 98,3 % en peso de $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ y 1,2 % en peso de $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ durante un período de 5-7 semanas, como se puede apreciar en las puntuaciones inferiores en el seguimiento y el análisis estadístico retrospectivo (test de t bilateral con emparejamiento: $p < 0,0001$).

Parámetro	Inicial	Seguimiento
Schirmer 1 (mm/5 minutos)/ojo derecho	$10,7 \pm 3,7$	$16,3 \pm 8,9$
TFBUT (segundos)	Ojo derecho: $5,7 \pm 2,6$ Ojo izquierdo: $5,7 \pm 2,6$	Ojo derecho: $7,9 \pm 5,1$ Ojo izquierdo: $8,6 \pm 6,0$
Osmolaridad	$315,7 \pm 12,8$	$311,4 \pm 14,7$
OSDI	$53,9 \pm 22,5$	$35,8 \pm 22,9$

b) Tinción de la córnea (Esquema de Gradación Oxford)

La tinción de la córnea con fluoresceína es un indicador de daño en la córnea (pérdida de las uniones célula-a-célula). Los datos indican una reducción del daño en la córnea trascurridas 5-7 semanas de tratamiento, como se puede apreciar en el cambio del número de pacientes diagnosticados con Grado 1 o 2 en la visita inicial frente a Grado 0 en la visita de seguimiento. Esta diferencia con el nivel inicial de daño fue estadísticamente significativa, como se muestra por medio de ensayo de Wilcoxon de muestras apareadas: $p = 0,0013$ (ojos derechos) y $p = 0,0041$ (ojos izquierdos).

	Inicial (n = 29)			Seguimiento (n = 28)		
	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 0	Grado 1	Grado 2
Ojo derecho (n)	8(1)	16	4	25	2	1
Ojo izquierdo (n)	8(1)	16	4	19	9	0

c) Evaluación de síntomas por parte de facultativo

El facultativo preguntó a los pacientes si padecían actualmente síntomas típicos de sequedad ocular tanto en la visita inicial como en la de seguimiento. Como se puede apreciar en la tabla siguiente, se apreció un número menor de síntomas asociados a DED después de 5-7 semanas de tratamiento.

	Inicial	Seguimiento
Enrojecimiento ocular	25	9
Picor	21	10
Coagulación ocular	9	2
Mucosa fibrosa	4	1
Cefalea	2	1

d) Análisis de secreción de Meibomio

En el ojo sano, el meibomio es segregado por las glándulas de Meibomio en forma de líquido transparente. El

meibomio más opaco o espeso es un indicador de disfunción en las glándulas de Meibomio. Se examinó de manera descriptiva el meibomio del paciente, tanto en la visita inicial como en la de seguimiento. De acuerdo con los datos obtenidos, la calidad del meibomio mejoró en un número de casos. En siete casos, el tratamiento indujo una reducción expresable del meibomio (cambio de meibomio transparente a ninguno)

	Inicial	Seguimiento
Transparente	20	17
Blanquecino	6	3
Espeso	1	0
Ninguno	2	9

5

e) Parámetros de seguridad

No se apreciaron cambios ni en la agudeza visual ni en la presión intraocular, lo que indica que el uso de la composición que comprende un 98,3 % de $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ y 1,2 % en peso de $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ durante 5-7 semanas es seguro y no interfiere con estos parámetros oftálmicos.

	Inicial	Seguimiento
Agudeza visual	0,8 (0,7-1,0)	0,9 (0,8-1,0)
Presión intraocular (mm Hg)	14,9 $\pm$ 2,6	14,6 $\pm$ 3,2

10

Calorimetría de barrido diferencial

Se usa calorimetría de barrido diferencial (DSC 1, Mettler Toledo, Greinfensee, Suiza) para caracterizar la estructura y el comportamiento de fases de las mezclas de $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ y $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$. Se empleó DSC para obtener los datos de las transiciones por barridos crecientes de temperatura con una tasa de calentamiento de 1 °C/minuto. Se usaron crisoles de aluminio convencionales sellados (40 µl, Mettler Toledo).

15

% en peso de $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$	Transición de Fusión			
	ΔH (J/g)	Comienzo (°C)	Máximo (°C)	Final (°C)
0	-36,57	-6,33	-4,53	-2,14
5,91	-33,36	-10,32	-7,99	-7,24
12,03	-29,42	-13,74	-10,44	-9,58
23,74	-24,09	-21,56	-15,38	-14,17

% en peso de $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$	Transición de temperatura baja			
	ΔH (J/g)	Comienzo (°C)	Máximo (°C)	Final (°C)
0	-0,69	-45,47	-40,37	-38,32
5,91	-0,56	-50,61	-45,77	-42,93
12,03	-0,44	-55,18	-48,58	-45,53
23,74	-0,19	-60,75	-54,39	-52

La presencia de $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ en una mezcla de $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$ (F6H8) tiene como resultado una reducción significativa de la temperatura de fusión. También disminuye la entalpía de fusión, lo cual sugiere que este alcano semifluorado no cristaliza. Dichas diferencias tienen un efecto beneficioso con respecto a la aplicación del presente compuesto al ojo en forma de sustitutivo de película lacrimal o lubricante; por ejemplo, en

20

términos de su capacidad de mezclarse y modular la capa lipídica de la película lacrimal. Dichos efectos además se pueden ajustar de manera ventajosa variando las cantidades del presente compuesto que se añaden a las composiciones oftálmicas.

- 5 También se llevaron a cabo mediciones de DSC de series de mezclas de un 23,74 % en peso de $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_3$ y $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-(CH}_2)_7\text{-CH}_3$ con tetradecano (C_{14}). Se obtuvieron los datos de las transiciones con barridos crecientes de temperatura (tasas de calentamiento de 0,2, 0,5 y 1 °C/minuto). Se usó la extrapolación a una tasa de calentamiento de 0 °C/minuto para determinar las temperaturas finales, aunque se usaron los promedios de estas tres mediciones para determinar la temperatura de comienzo. Se apreció una disminución de la entalpía de fusión, en comparación con las mezclas de tetradecano con $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-(CH}_2)_7\text{-CH}_3$ puro, lo que sugiere que parte del
- 10 tetradecano se disuelve en la fracción líquida de $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_3$ y que este compuesto tiene una capacidad de disolución más intensa en comparación con $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$.

Índice de refracción y Tiempo de evaporación

- Se evaluó el tiempo de evaporación de mezclas de $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F4H5) y $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_3$ (ejemplo de referencia). Se colocó una gota de 10 µl de cada mezcla sobre una superficie de vidrio a temperatura ambiente. Se registró el tiempo hasta evaporación por video-control.
- 15

Muestra	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3/\%$	$\text{CF}_3\text{-(CF}_2)_3\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3/\%$	Tiempo de Evaporación /s	Tiempo de Evaporación Relativa
1	99,95	0,00	304	1,00
2	96,85	2,99	302	0,998
3	0,00	95,13	322	1,064

Se observó que un aumento de cantidad del compuesto $\text{CF}_3\text{-(CF}_2)_3\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$ aparece para aumentar el tiempo de evaporación de la mezcla (véase Fig. 1).

- Se evaluó análogamente el tiempo de evaporación de mezclas del alcano semifluorado $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F6H8) y $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_3$.
- 20

Muestra	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3/\%$	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_3/\%$	Tiempo de Evaporación /s	Tiempo de Evaporación Relativo
1	99,84	0,16	13260	1
2	96,53	3,05	12960	0,97
3	26,3	64,1	9960	0,75

Por lo contrario, inesperadamente se observó que un porcentaje creciente del alcano semifluorado $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_3$ disminuye significativamente el tiempo de evaporación de las mezclas (véase Figura 1).

- Así, dependiendo en el compuesto caracterizado por la fórmula general $\text{CF}_3\text{-(CF}_2)_n\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-(CH}_2)_m\text{-CH}_3$ en el que n es un número entero seleccionado de 3 a 5 y m es un número entero seleccionado de 1 a 5 y la cantidad presente en la mezcla, puede resultar posible adaptar y ajustar de forma fina la composición a los requisitos del uso oftálmico deseado, tal como en términos de prolongar o reducir el tiempo de residencia de la composición sobre la superficie del ojo.
- 25

- También se determinó el índice de refracción de las mezclas. Para composiciones oftálmicas aplicadas por vía tópica, el índice de refracción preferentemente debería ser similar, o adaptado al del ojo y la lente, por ejemplo, tan próximo como resulte posible al del fluido fisiológico lacrimal. Si el índice de refracción de la composición no es similar, cuando se aplica a la superficie del ojo, el paciente puede experimentar sensación borrosa o disminución de la visión. Se aprecia, que la cantidad de compuesto $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_3$ tiene un efecto sobre el índice de refracción. La Fig. 2 muestra un aumento del valor de índice de refracción al aumentar el contenido de 2-perfluorohexiloctano en una mezcla con 1-perfluorohexiloctano. La Fig. 3 así mismo, muestra un aumento del valor del índice de refracción con un aumento del contenido de 2-perfluorobutilpentano en una mezcla con 1-perfluorobutilpentano.
- 30
- 35

Variando la cantidad de estos compuestos, tales como caracterizados mediante la fórmula general $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ en el que n es un número entero seleccionado de 3 a 5 y m es un número entero seleccionado de 1 a 5 en la mezcla, también puede resultar viable adaptar la composición a los requisitos del uso oftálmico deseado, por ejemplo, mediante adaptación a un paciente con índice de refracción y composición modificada de fluido lacrimal, debido a una afección ocular y/o la edad.

Ensayo de irritación ocular ex vivo (EVEIT)

Se llevó a cabo una comparación con respecto al proceso de cicatrización de la córnea para dos composiciones que comprendían $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$, concretamente composiciones que consistieron en una mezcla de alcano semifluorado $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$ y $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ (Composición A con un 0,17 % en peso de $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ y Composición B, con un 64 % en peso de $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$) con ácido hialurónico (HYLO-COMOD®) como referencia y un 0,01 % de BAC (cloruro de benzalconio) como control positivo usando Ensayo de irritación ocular ex vivo (EVEIT), similar al descrito en M. Frentz y col., Altern. To Lab. Anim., 2008 (36) p 25-32; y N. Scharge y col, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012 (250), 1330-1340).

Método. Se obtuvieron córneas de conejo y se colocaron en una cámara ocular anterior artificial que se rellenó suavemente con medio esencial mínimo carente de suero (MEM Eagle) que contenía sales de Earle y tampón HEPES para nutrición. Se sustituyó el medio de manera constante por medio de una microbomba para imitar la condición fisiológica del ojo. Se mantuvieron las cámaras de cultivo a 32 °C al aire normal, sin CO₂ complementario y > 95 % de humedad relativa. Se usaron cinco córneas por sustancia de ensayo (n = 5) excepto para el control positivo para el cual se sometieron a ensayo dos córneas (n = 2).

Trascurridas 12 horas de estabilización en la cámara de cultivo, se evaluaron las córneas por medio de microscopia y se seleccionaron las córneas con epitelio intacto y sin opacidades. Se aplicaron cuatro pequeñas abrasiones (2,3-4,3 mm²) a la superficie de las córneas seleccionadas con un perforador de córnea. Se evaluaron todos los defectos por medio de tinción con fluoresceína de sodio (un 0,17 % de disolución acuosa) y microscopia.

Se administraron las sustancias de ensayo una hora después de la inducción de la erosión de la córnea y se aplicaron seis veces al día sobre el ápice de las córneas (30-50 µl cada cuatro horas). Se colocó una cánula con punta blanda, con succión continua, sobre la parte más inferior de la región corneo-escleral dentro de la cámara de cultivo para eliminar el exceso de fluido. Se concluyeron los experimentos trascurridos 3 días desde la aplicación. Se tomaron diariamente imágenes biomicroscópicas de las córneas para documentar el proceso de cicatrización de la córnea usando una cámara integrada por microscopio con contraste de fase (KY-F1030U, JVC, (Bad Vilbel, DE) montada sobre un Microscopio Z16 APO (Wetzlar, DE)). Se evaluaron todos los defectos por medio de tinciones con fluoresceína de sodio (un 0,17 % de disolución acuosa), de manera que la fluorescencia amarilla y verde indicó las áreas de los defectos epiteliales. Se determinaron los tamaños de erosión usando una herramienta de software del microscopio (DISKUS). Al final de los 3 días, se concluyó el experimento y se fijaron todas las córneas en un 3,7 % de formaldehído y se tiñeron con un colorante de hematoxilina-eosina para evaluación microscópica. Para evaluar la actividad metabólica de la córnea, se cuantificaron por vía fotométrica las concentraciones de glucosa y lactato en el medio de salida a partir de las cámaras anteriores artificiales.

Resultados. Se observó que ambas mezclas de alcanos semifluorados (Composición A y B tal y como se han referenciado anteriormente) tenían un efecto positivo con respecto al proceso de cicatrización de la córnea tras la inducción de erosión en la córnea, en comparación con la composición de referencia convencional de ácido hialurónico (HYLO-COMOD®).

Mediciones de tamaño de erosión en la córnea/media mm² (SD)

Composición	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3
A (n = 5)	12,8 (0,98)	3,018 (0,89)	0 (0)	0 (0)
B (n = 5)	12,23 (1,46)	3,59 (0,53)	0 (0)	0 (0)
HYLO COMOD®	12,13 (1,29)	3,11 (0,76)	0,01 (0,02)	0 (0)
0,01 % de BAC	11,57 (0,86)	5,91 (0,28)	8,74 (7,6)	17,46 (6,43)

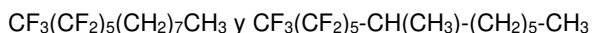
Día 3 Observaciones histológicas

Composición	
A (n = 5)	• Epitelio multicapa y estroma denso en todas la corneas. • Queratocitos bien formados y dispuestos excepto si se pierden en la erosión inicial de la córnea. • La membrana de Descemet aparece intacta, las células endoteliales están presentes.
B (n = 5)	• Capa epitelial cicatrizada con multicapa próxima de células epiteliales. • Estroma denso y queratocitos formados de manera regular típicamente menores en número bajo el área de erosión inicial. • La membrana de Descemet y capa endotelial sin defectos estructurales.
Hylo Comod® (referencia)	• Epitelio multicapa y estroma denso con queratocitos formados y dispuestos de forma regular excepto en las áreas de erosión inicial en las que los queratocitos se han perdido por completo en el estroma superior. • La membrana de Descemet y capa endotelial están presentes sin defectos estructurales.
0,01 % de BAC (control positivo)	• Alteraciones graves de la córnea superficial con desintegración de las estructuras corneas completas; observación de edema inconfundible. • Menor tinción de la sustancia de fondo que indica alteración química de colágeno. • Reducción severa del número de células de queratocitos que también aparecen redondeados y picnóticos. • La membrana de Descemet está presente con endotelio intacto.

- 5 No se apreciaron diferencias significativas en términos de cicatrización positiva de la córnea entre la Composición B que contenía un 64 % en peso, basado en el peso total de la composición, de alcano semifluorado $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_3$ y la composición A. Con ambas composiciones, como con la composición de referencia, se encontró que las erosiones epiteliales inducidas por vía mecánica se reducían significativamente y se encontraban esencialmente ausentes trascurridos 2 días de tratamiento. La Figura 3 muestra las mediciones de tamaño de erosión de la córnea de las composiciones sometidas a ensayo, referencia y controles positivo para los días 0-3 del experimento de EVEIT.
- 10 Como se aprecia en la tabla anterior, el examen histológico microscópico de los cortes transversales de las córneas tras la conclusión del experimento el día 3, no reveló efectos restantes significativos o diferentes en las córneas tratadas con las composiciones A, B e HYLO-COMOD® de referencia.
- Además, no se apreció toxicidad de la córnea, basada en la actividad metabólica como viene indicado por las mediciones de glucosa/lactato para estas composiciones.
- 15 En contraste significativo, el control positivo que comprendía un 0,01 % del conservante BAC, se apreció un aumento progresivo de las lesiones epiteliales inducidas durante el transcurso de los tres días del experimento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que comprende el compuesto caracterizado por la fórmula general



en la que n es 5 y m es 5.

5 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que está en forma líquida y que comprende al menos 1 % en peso del compuesto basado en el peso total de la composición.

3. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones, que se formula como disolución líquida transparente.

4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está libre de:

10 (a) un polímero,

(b) un compuesto perfluorado, y/o

(c) un principio farmacológicamente activo disuelto que no es un alcano semifluorado.

5. La composición de la reivindicación 1, que consiste esencialmente en el compuesto y opcionalmente uno o más constituyentes líquidos lipofílicos.

15 6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como una medicina.

7. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la composición se administra por vía tópica en el saco lacrimal, al interior del párpado inferior, a una superficie ocular o a un tejido oftálmico.

8. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7 en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco (queratoconjuntivitis seca) y/o disfunción de la glándula de Meibomio o un síntoma o afección asociados a los mismos, en la que los síntomas o afecciones asociadas con queratoconjuntivitis seca comprende sensaciones de sequedad, sensación de aspereza, arena o cuerpo extraño en el interior del ojo; dolor, inflamación, escozor o quemazón; picor, mayor necesidad de parpadeo, fatiga ocular, fotofobia, visión borrosa, enrojecimiento e inflamación del tejido ocular, exceso de descarga mucosal y formación de costras/coagulación, intolerancia a las lentes de contacto y exceso de lagrimeo reflejo; en la que los síntomas o afecciones asociadas con la disfunción de la glándula de Meibomio comprende sequedad, quemazón, picor, sensación de untuosidad/rigidez, sensibilidad a la luz con lagrimeo, enrojecimiento ocular, sensación de cuerpo extraño, chalazión/orzuelo o visión borrosa intermitente.

9. La composición para uso de acuerdo con las reivindicaciones 6 a 8 en el tratamiento de daño en la córnea.

10. Un estuche que comprende una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un recipiente para albergar la composición, en el que dicho recipiente comprende un medio dispensador adaptado para administración tópica de la composición al saco lacrimal, interior del párpado, superficie ocular o tejido oftálmico.

11. El estuche de la reivindicación 10, en el que el medio dispensador comprende un cuentagotas con dimensiones que suministra gotas que tienen un volumen de 8 a 15 µl.

35

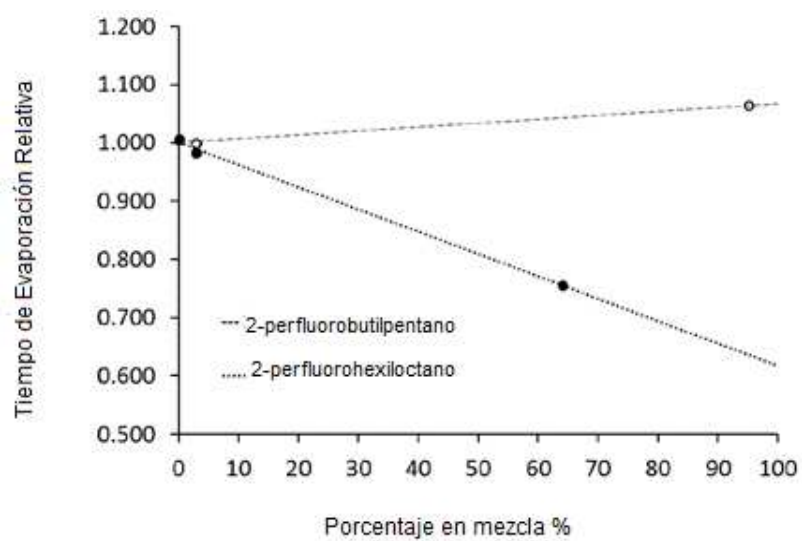


Fig. 1

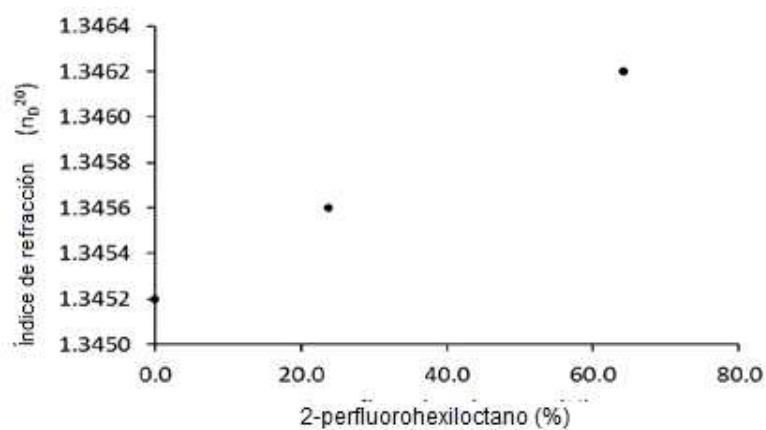


Fig. 2

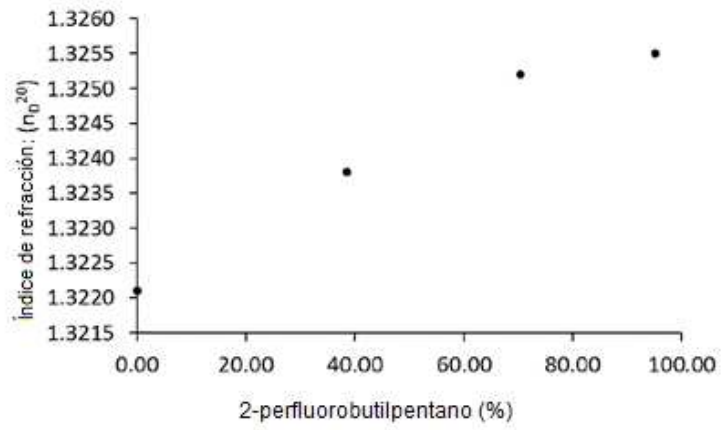


Fig. 3

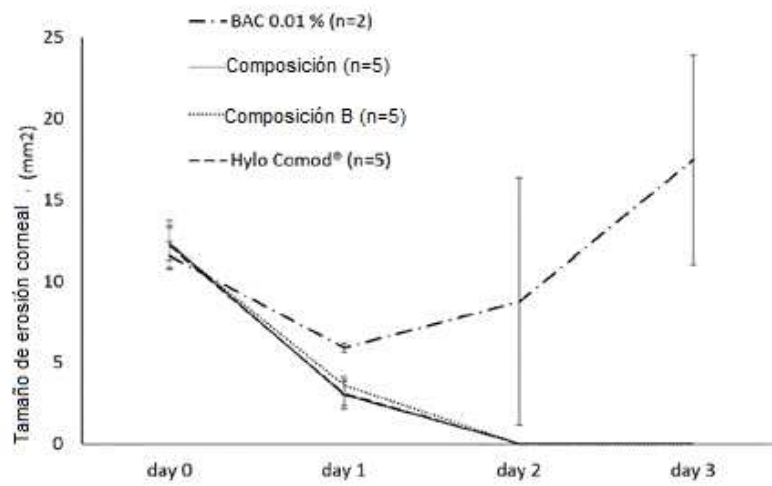


Fig. 4