

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 005**

51 Int. Cl.:

A61K 38/13	(2006.01)
A61P 27/02	(2006.01)
A61J 1/06	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/06	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61K 9/08	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2017 PCT/EP2017/083770**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018 WO18115097**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2017 E 17832066 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020 EP 3399962**

54 Título: **Composición oftálmica para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco**

30 Prioridad:

23.12.2016 EP 16206735
07.04.2017 EP 17165578

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.04.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BEIER, MARKUS;
HAISSER, JÖRG;
MEIDES, ALICE;
KRÖSSER, SONJA;
VOSS, HARTMUT;
LÖSCHER, FRANK y
GÜNTHER, BERNHARD

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 819 005 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

Composición oftálmica para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco

Antecedentes de la invención

5 La queratoconjuntivitis sicca, conocida también como enfermedad del ojo seco o síndrome de lágrima disfuncional, se entiende hoy como un trastorno multifuncional de la película lagrimal y de la superficie ocular que da como resultado molestias, perturbación visual y, a menudo, incluso en el daño de la superficie ocular causado por la inestabilidad de la película lagrimal. Las estimaciones de la prevalencia de ojo seco pueden variar considerablemente, dependiendo de los criterios utilizados para definir la enfermedad, pero en los EE.UU., se ha estimado que hasta 3,2 millones de mujeres y 1,7 millones de hombres mayores de 50 años tienen ojo seco, con un aumento proyectado del 40% en el número de
10 pacientes afectados en 2030.

Una opción de tratamiento farmacológico para la enfermedad del ojo seco es la ciclosporina. La ciclosporina está disponible, al menos en los EE.UU. como un medicamento aprobado en la forma de una emulsión oftálmica (aceite/agua) (Restasis®). Este producto está indicado para aumentar la producción de lágrimas en pacientes cuya supresión de la producción de lágrimas se presume es debido a la inflamación ocular asociada con la queratoconjuntivitis sicca.
15

[0003] K Sall et al. (Ophthalmology, April 2000, 631) describe un estudio clínico en la eficacia y seguridad de composiciones oftálmicas de 0,05% y 0,1% de ciclosporina en el tratamiento de pacientes con la enfermedad del ojo seco moderada a grave. Las composiciones de ciclosporina se formulan como emulsiones de aceite de ricino sin conservantes estériles en agua y se administran durante el tratamiento como una gota dos veces al día. K Sall et al no describen ningún otro vehículo de formulación o dosis de ciclosporina.
20

[0004] El documento EP 2335735 A1 y también el documento WO2011/073134 A1 describe composiciones farmacéuticas en forma de soluciones que comprenden ciclosporina y un alcano semifluorado como un vehículo líquido que puede administrarse en el ojo de un paciente, tal como para el tratamiento de queratoconjuntivitis sicca, por ejemplo composiciones que comprenden ciclosporina en alcano semifluorado 1-perfluorobutil-pentano (F4H5) en presencia de etanol como un cosolvente. Sin embargo, El documento EP 2335735 A1 y el documento WO2011/073134 A1 no describe la dosificación y régimen de tratamiento para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco, en particular la enfermedad del ojo seco de moderada a grave y las afecciones asociadas.
25

Gehlsen et al. (Investigative Ophthalmology & Visual Science, junio de 2015, Vol. 56, 319) describe un estudio para evaluar el uso de CsA en SFA (F4H5) como un vehículo para la terapia tópica en un modelo de ratón de enfermedad experimental de ojo seco. Gehlsen et al describen que en el estudio, la terapia tópica se realizó en ratones con enfermedad de ojo seco experimental inducida 3x/día (5 µL/ojo). Gehlsen et al., sin embargo no describe un tratamiento o régimen de dosificación para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco en sujetos humanos, en particular sujetos con enfermedad del ojo seco moderada a grave y afecciones asociadas.
30

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas para usarse en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco, en particular la enfermedad del ojo seco de moderada a grave y las afecciones asociadas que comprenden ciclosporina y 1-perfluorobutil-pentano. Otros objetivos de la invención serán evidentes sobre la base de la siguiente descripción de la invención, ejemplos y reivindicaciones.
35

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento tópico de la enfermedad del ojo seco, en donde la composición comprende aproximadamente 0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, en donde la cantidad de ciclosporina administrada en una dosis única por ojo es 5 a 10 mg, y en donde la composición se administra dos veces al día.
40

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para usarse en el tratamiento del daño de la superficie ocular en sujetos que padecen enfermedad del ojo seco, y/o para usarse en el tratamiento del deterioro de la lectura en sujetos que padecen enfermedad del ojo seco, en donde las composiciones farmacéuticas se administran por vía tópica para proporcionar una cantidad de 5 a 10 µg de ciclosporina por dosis única por ojo, dos veces al día. En particular, los sujetos pueden tener enfermedad del ojo seco de moderada a grave.
45

En otro aspecto adicional, la invención proporciona un kit que comprende composiciones farmacéuticas para tales usos, en donde el kit comprende un recipiente para contener la composición farmacéutica y un dispensador de gotas adaptado para administrar 10 µL de volumen de la composición por gota.
50

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere, en un primer aspecto, a una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento tópico de la enfermedad del ojo seco, en donde la composición comprende aproximadamente 0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano y en donde la cantidad de ciclosporina administrada en una dosis única por ojo es 5 a 10 mg, y en donde la composición se administra dos veces al día.

La enfermedad del ojo seco (también abreviado como DED, y que también se conoce como queratoconjuntivitis sicca, síndrome de lágrima disfuncional o síndrome del ojo seco) es una enfermedad compleja que produce síntomas de incomodidad, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal, y que crea un potencial para el daño de la superficie ocular. Puede ir acompañado de aumento de la osmolaridad de la película lagrimal y de la inflamación de la superficie ocular. Un paciente que tiene queratoconjuntivitis sicca puede experimentar cualquiera de estos síntomas o una combinación de hiperosmolaridad lagrimal, inestabilidad de la película lagrimal o anomalías en la composición de la capa lipídica de la película lagrimal.

En la actualidad se distinguen dos categorías principales de queratoconjuntivitis sicca o enfermedad del ojo seco (DED por sus siglas en inglés), que son DED con deficiencia acuosa y DED por evaporación. Dentro de la clase de formas con deficiencia acuosa de DED, se diferencian dos subtipos principales, Sjögren y no Sjögren.

Los pacientes con síndrome de Sjögren sufren de trastornos autoinmunes en los que las glándulas lagrimales son invadidas por células T activadas, lo que conduce no sólo a la enfermedad del ojo seco, sino también a una afección de sequedad en la boca. El síndrome de Sjögren puede ser una enfermedad primaria o el resultado de otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide. Los pacientes no Sjögren padecen una DED con deficiencia acuosa normalmente tienen una insuficiencia de la glándula lagrimal, obstrucción del conducto lagrimal o hiposecreción refleja.

La segunda clase principal, enfermedad del ojo seco por evaporación, también es algo heterogénea y puede desarrollarse como resultado de diversas causas fundamentales. Una de las causas principales es la enfermedad de las glándulas de Meibomio, trastornos de apertura de los párpados, trastornos de parpadeo (como en la enfermedad de Parkinson), o trastornos de la superficie ocular (como en la conjuntivitis alérgica).

Los síntomas de la enfermedad del ojo seco pueden incluir, pero no se limitan a uno cualquiera, o combinación de los siguientes: una sensación de sequedad, picazón, arenilla o arenosa en el ojo; sensación de cuerpo extraño; dolor o inflamación, picazón o ardor; hormigueo; aumento del parpadeo; fatiga ocular; fotofobia; visión borrosa; enrojecimiento; secreción de moco; intolerancia a los lentes de contacto; y lagrimeo reflejo excesivo. Se entiende que no todos los pacientes que padecen de enfermedad del ojo seco pueden presentar todos estos síntomas simultáneamente.

Como se entiende en este documento, el término "enfermedad del ojo seco" puede referirse individualmente a cualquiera de los subtipos o categorías, o causas raíz descritas en este documento y puede abordarse cualquier síntoma o aspecto o consecuencias fisiopatológicas de la enfermedad del ojo seco.

La ciclosporina es una opción de tratamiento farmacológico para la enfermedad del ojo seco, que está disponible como un medicamento de prescripción, por ejemplo en los EE.UU. en la forma de una emulsión oftálmica al 0.05% (aceite/agua) (Restasis®). Este producto está indicado para aumentar la producción de lágrimas en pacientes cuya producción de lágrimas se supone que está suprimida debido a la inflamación ocular asociada con la queratoconjuntivitis sicca. Restasis® se administra dos veces al día en cada ojo con aproximadamente 12 horas de diferencia. Se empaqueta en viales individuales. (Información de prescripción, Restasis®).

La ciclosporina (sinónimos incluyen cyclosporin A, CSA, o ciclosporina] es un péptido no ribosomal cíclico que comprende 11 aminoácidos con la fórmula empírica $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ y un peso molecular de 1202,61. Es un fármaco inmunosupresor que se utiliza ampliamente en el trasplante de órganos post-alérgico, para reducir la actividad del sistema inmune del paciente y, por tanto, el riesgo de rechazo del órgano. Ciclosporina se proporciona normalmente como un polvo incoloro o blanco. Se cree que la ciclosporina se une a la proteína citosólica ciclofilina (inmunofilina) de los linfocitos inmunocompetentes, especialmente los linfocitos T. Este complejo de la ciclosporina y ciclofilina inhibe la calcineurina, que, en circunstancias normales, es responsable de activar la transcripción de la interleucina 2. También inhibe la producción de linfocinas y la liberación de interleucina y, por lo tanto, conduce a una función reducida de las células T efectoras.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención emplea, como vehículo líquido para la ciclosporina, el compuesto 1-perfluorobutil-pentano. El 1-perfluorobutil-pentano es un alcano semifluorado con la fórmula química $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$. Es un líquido inerte, insoluble en agua, con una densidad de 1,284 g/cm³ a 25°C y un índice de refracción de 1,3204 a 20°C. La nomenclatura alternativa para este compuesto incluye F4H5, en donde F denota un segmento de alcano perfluorado lineal que comprende 4 átomos de carbono y en donde H denota el segmento de

hidrocarburo de alcano lineal y no fluorado de 5 átomos de carbono. Preferiblemente, el 1-perfluorobutil-pentano está sustancialmente libre de agua.

5 En una realización, la composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la presente invención puede comprender o consistir, además de la ciclosporina presentada en cualquiera de las concentraciones preferidas de la invención, de al menos aproximadamente 97% (p/p) o más preferiblemente, de al menos aproximadamente 98% (p/p), o de al menos aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano, basado en el peso total de la composición farmacéutica final (forma de dosificación final). En otra realización, la composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la presente invención puede consistir, además de la ciclosporina en una cantidad o concentración como se define en este documento, de aproximadamente 95,0 a aproximadamente 99,99% (p/p), o de aproximadamente 96,0 a 10 aproximadamente 99,99% (p/p), o de aproximadamente 98,0 a 99,99% (p/p), o de aproximadamente 99,999 a aproximadamente 99,9999% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano, basado en el peso total de la composición final.

15 En otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además opcionalmente 2-perfluorobutil-pentano. Preferiblemente, la composición, además de 1-perfluorobutil-pentano, puede comprender opcionalmente cantidades menores de 2-perfluorobutil-pentano de hasta el 2% (p/p), o hasta el 1% (p/p), o más preferiblemente, de hasta el 0,5% (p/p).

La concentración de ciclosporina en las composiciones farmacéuticas para usarse de acuerdo con la invención está en el intervalo de aproximadamente 0,05 a 0,1% (p/v) de la composición. Preferiblemente, la concentración de ciclosporina en la composición es de aproximadamente 0,05% (p/v) o aproximadamente 0,1% (p/v).

20 A menos que se indique lo contrario, el término "% (p/v)" denota la cantidad de un componente de una composición como un porcentaje en peso en relación con el volumen total de la composición (con 'p' denota el peso y 'v' denota el volumen). Por ejemplo 0,05% (p/v) puede entenderse que 0,5 mg de un componente en 1 mL de la composición, y 0,1% (p/v) correspondería a 1,0 mg de un componente en 1 mL de la composición. A menos que se indique lo contrario, el término "% (p/p)" se refiere a la cantidad de un componente de una composición como un porcentaje en peso en relación con el peso total de la composición (con 'p' que denota el peso).

25 El término 'aproximadamente' como se usa en este documento y en referencia o conexión a un parámetro, por ejemplo, como la concentración de ciclosporina disuelta en la composición o la cantidad de ciclosporina presentada en una dosis única de la composición incluye el valor preciso como se define, así como cualquier valor comprendido dentro del grado de variabilidad generalmente observado en la medición o la determinación de estos parámetros utilizando las técnicas estándar y equipos conocidos en la técnica y el campo.

30 Con respecto a la cantidad de ciclosporina administrada para el tratamiento tópico de la enfermedad del ojo seco, la dosis preferida de la composición farmacéutica es de 5 a 10 µg de ciclosporina por dosis única por ojo, o más preferiblemente, aproximadamente 5 µg o aproximadamente 10 µg.

35 Preferiblemente, la dosis diaria total de ciclosporina administrada por ojo de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es de aproximadamente 10 a 20 µg por día, o incluso más preferiblemente, aproximadamente 10 µg o 20 µg por día.

En una realización preferida de la invención con respecto al tratamiento de la enfermedad del ojo seco, se administran aproximadamente 5 µg de ciclosporina por dosis única por ojo, de una composición farmacéutica que comprende 0.05% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, y opcionalmente hasta aproximadamente 1.0% (p/p) de etanol.

40 En una realización preferida adicional de la invención con respecto al tratamiento tópico de la enfermedad del ojo seco, se administran aproximadamente 10 µg de ciclosporina por dosis única por ojo, de una composición farmacéutica que comprende 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, y opcionalmente hasta aproximadamente 1,0% (p/p) de etanol.

45 En otra realización adicional, la dosis total diaria administrada por ojo de la composición farmacéutica para usarse como se describe en cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención es menor que aproximadamente 28 µg. Preferiblemente, la dosis total diaria administrada por ojo no excede de aproximadamente 24 µg. Aún más preferiblemente, la dosis total diaria administrada por ojo no excede de aproximadamente 20 µg, o aproximadamente 10 µg.

50 Además, se prefiere que la cantidad de una dosis única por ojo de ciclosporina de la composición farmacéutica para usarse en el tratamiento tópico de la enfermedad del ojo seco, que comprende aproximadamente 0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, opcionalmente hasta aproximadamente 1,0% (p/p) de etanol, se administra en un volumen de aproximadamente 8-12 µL, preferiblemente en un volumen de aproximadamente 10 µL.

Se prefiere aún más que la cantidad de una dosis única por ojo de ciclosporina de la composición farmacéutica para usarse en el tratamiento tópico de la enfermedad del ojo seco que comprende aproximadamente 0,05% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, y opcionalmente, hasta aproximadamente 1,0% (p/p) etanol, se administra en un volumen de aproximadamente 8-12 µL, preferiblemente en un volumen de aproximadamente 10 µL.

- 5 Se prefiere aún más que la cantidad de una dosis única por ojo de ciclosporina de la composición farmacéutica para usarse en el tratamiento tópico de la enfermedad del ojo seco que comprende aproximadamente 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano y, opcionalmente, hasta aproximadamente 1,0% (p/p) de etanol, se administra en un volumen de aproximadamente 8-12 µL, preferiblemente en un volumen de aproximadamente 10 µL.

10 Se ha encontrado que el tratamiento de sujetos con enfermedad del ojo seco con las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención y con las dosis definidas proporcionó sorprendentemente una reducción en los indicadores de la enfermedad del ojo seco como la tinción de la córnea y la conjuntiva y el cuestionario del paciente (ver Ejemplo, FIG. 2-4), a niveles mejorados sobre el producto de comparación, que se administró en la dosis prescrita. Los sujetos que recibieron y trataron con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención fueron expuestos a una dosis diaria de ciclosporina por ojo que es aproximadamente un 30-65% menor que el producto comparativo de ciclosporina. 15 También se observó un inicio más temprano del efecto, ya en las primeras 2 a 4 semanas de tratamiento. También se demostró que CycIASol 0.05% y CycIASol 0.1% (Ejemplo de ref.) tienen excelentes perfiles de seguridad, con alta tolerancia y aceptación por parte del paciente.

20 La reducción en la dosificación requerida puede ser ventajosa porque se requiere menos del ingrediente activo para alcanzar el objetivo del tratamiento. Esto también puede ser potencialmente beneficioso para disminuir el efecto adverso o las reacciones asociadas con la ciclosporina en sujetos tales como para aquellos que pueden requerir tratamiento a largo plazo.

25 Se encontró que el tratamiento de sujetos con enfermedad del ojo seco con las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención y con las dosis definidas sorprendentemente resultó no sólo en una reducción de los efectos adversos totales (también denominados como eventos adversos), sino también en particular a una reducción de los efectos adversos oculares, es decir, una reducción de la irritación ocular, visión borrosa, hemorragia conjuntival, conjuntivitis y una reducción del dolor en el lugar de la instilación, especialmente una reducción de la irritación ocular, visión borrosa y una reducción del dolor en el lugar de la instilación, en comparación con la emulsión acuosa de ciclosporina 0,05% (aceite/agua) (Restasis). Con la reducción en la ocurrencia de eventos adversos, en particular los efectos adversos oculares como se indicó anteriormente, las composiciones farmacéuticas se consideran seguras, bien toleradas y 30 cómodas para el ojo del ser humano y adecuado para usarse en los métodos de tratamiento como se describe en este documento.

Las composiciones farmacéuticas como se definen en este documento no sólo se usan preferiblemente para el tratamiento de sujetos con enfermedad del ojo seco, sino también para afecciones específicas asociadas, y también en particular para sujetos con enfermedad del ojo seco de moderada a grave.

- 35 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento del deterioro de la lectura en un sujeto que padece de enfermedad del ojo seco, en donde la composición comprende aproximadamente 0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano. El tratamiento implica la administración tópica de dicha composición a un ojo u ojos de un sujeto que padece de enfermedad del ojo seco y que, como resultado, tiene dificultades en la lectura.

40 Los sujetos que padecen una enfermedad del ojo seco pueden experimentar síntomas que individual o colectivamente, como visión borrosa, dolor, irritación o daños en la superficie de la córnea, como en la córnea central, que pueden contribuir a la discapacidad visual o dificultades que pueden reflejarse por un efecto negativo en el desempeño del sujeto en tareas funcionales donde el desempeño visual y la agudeza puede ser esenciales. En particular, los sujetos que padecen de enfermedad del ojo seco pueden experimentar síntomas que individual o colectivamente pueden contribuir a 45 una calidad de visión o comodidad ocular más deficiente, lo que resulta o contribuye a dificultades en la lectura y una reducción general del desempeño de la lectura. La alteración de la lectura puede ser causada por un aumento de la incomodidad ocular durante o como consecuencia de la tarea de la lectura (por ejemplo, los síntomas intensificados de cualquiera de los síntomas de la enfermedad del ojo seco al que se hace referencia en este documento en este documento), y/o la dificultad para visualizar o percibir caracteres mientras se lee, por ejemplo, debido a la visión borrosa o una alta frecuencia de parpadeo. 50

Los pacientes con enfermedad del ojo seco con una deficiencia de lectura pueden tener una puntuación de al menos igual o superior a aproximadamente 1,0 en la pregunta OSDI relacionada con la lectura. La pregunta 6 del cuestionario OSDI evalúa los problemas de un sujeto con sus ojos durante la semana anterior a la evaluación en términos de su capacidad de lectura con una puntuación de 0 a 4 (0 para ninguna de las veces, 1 para alguna de las veces, 2 para la

mitad de las veces, 3 para la mayoría de las veces y 4 para todo el tiempo). El deterioro de la lectura también puede evaluarse mediante parámetros como la velocidad de lectura o la agudeza de un sujeto (por ejemplo, con silencio o leyendo en voz alta) de un texto estándar.

5 En una realización preferida, la invención se refiere a una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento del deterioro de la lectura en un sujeto que padece una enfermedad del ojo seco, en donde la composición comprende aproximadamente 0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano y opcionalmente hasta aproximadamente 1,0% (p/p) de etanol, y en donde la cantidad de la ciclosporina administrada en una dosis única por ojo is 5 to 10 mg, and wherein the composition is administered twice per day..

10 En una realización preferida adicional, dicha composición farmacéutica puede utilizarse en el tratamiento del deterioro de la lectura en un sujeto que padece una enfermedad del ojo seco de moderada a grave, y preferiblemente en donde la composición se administra dos veces al día, o en donde la dosis total diaria administrada es menor que aproximadamente 28 µg por ojo, o preferiblemente, en donde la dosis diaria administrada no excede de aproximadamente 24 µg. Aún más preferiblemente, la dosis diaria total administrada por ojo está por debajo de aproximadamente 20 µg, o por debajo de aproximadamente 10 µg.

15 La dosis única por ojo administrada por vía tópica utilizada en el tratamiento del deterioro de lectura en sujetos que padecen la enfermedad del ojo seco puede ser de aproximadamente 5 a 10 µg, o más preferiblemente, de aproximadamente 5 µg o aproximadamente 10 µg.

20 En una realización preferida adicional de la invención con respecto al tratamiento del deterioro de la lectura en sujetos que padecen la enfermedad del ojo seco, se administran aproximadamente 5 µg de ciclosporina por dosis única por ojo, de una composición farmacéutica que comprende 0,05% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, y opcionalmente hasta aproximadamente 1,0% (p/p) de etanol.

25 En otra realización preferida adicional de la invención con respecto al tratamiento del deterioro de la lectura en sujetos que padecen la enfermedad del ojo seco, se administran aproximadamente 10 µg de ciclosporina por dosis única por ojo, de una composición farmacéutica que comprende 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, y opcionalmente hasta aproximadamente 1,0% (p/p) de etanol.

30 Un deterioro de la lectura puede introducir dificultades en muchas tareas de la vida diaria y en el empleo donde dicha función es importante, y puede conducir a la reducción de la productividad y el rendimiento laboral. Se ha encontrado inesperadamente que el tratamiento oftálmico tópico, utilizando las composiciones de la presente invención, de pacientes que padecen la enfermedad del ojo seco, preferiblemente de categoría moderada a grave, puede conducir a una mejora en la puntuación para el deterioro de la lectura (tal como, de la referencia OSDI. FIG. 4).

35 En particular, se ha encontrado que el deterioro de la lectura en pacientes que padecen la enfermedad del ojo seco (moderada a grave) tratados mediante administración tópica de una composición farmacéutica como se describe en este documento en las cantidades descritas y los métodos de dosificación, puede conducir a una reducción en la puntuación del deterioro de la lectura (tal como OSDI) en al menos aproximadamente 15%, o al menos aproximadamente 25%, o al menos aproximadamente 30%.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento del daño de la superficie ocular en un sujeto que padece la enfermedad del ojo seco, en donde la composición comprende aproximadamente 0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, en donde la cantidad de ciclosporina administrada es una dosis única, es 5 a 10 µg y en donde la composición se administra dos veces al día.

40 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento del daño de la superficie ocular seleccionado de daño corneal y/o conjuntival en un sujeto humano que padece la enfermedad del ojo seco, en donde la composición comprende aproximadamente 0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, y en donde la cantidad de ciclosporina administrada en una dosis única por ojo es de aproximadamente 5 a 10 µg, y en donde la composición se administra dos veces al día.

45 El daño a la córnea y tejidos asociados prevalece en pacientes con enfermedad del ojo seco, en particular en aquellos con enfermedad del ojo seco de moderada a grave o grave. La película lagrimal, con sus capas lipídica, acuosa y de mucina, normalmente proporciona una barrera protectora para el tejido corneal y el epitelio corneal y tiene una función de humectación, es decir, evita el secado/desecación. Actúa como un conducto para el suministro de oxígeno y nutrientes a las células epiteliales de la córnea, así como la eliminación de posibles patógenos, residuos y productos de desecho. En pacientes con enfermedad del ojo seco, la película lagrimal suele ser inestable o se rompe (por ejemplo, como resultado de la reducción de la secreción acuosa o el aumento de la evaporación de la película lagrimal, o la reducción de la secreción de mucina o lípidos) y en consecuencia, el tejido corneal y conjuntiva pueden volverse menos protegidos y vulnerables y/o propensos a daños y deterioro.

50

La gravedad del daño de la superficie ocular (que puede caracterizarse, por ejemplo, por la ruptura puntiforme del epitelio corneal o la ruptura de la superficie de la conjuntiva bulbar) puede evaluarse mediante mediciones de tinción corneal y conjuntival, por ejemplo, tal como se describe en este documento, es decir, tinción con fluoresceína (escala NEI) y tinción con verde de lisamina (escala de Oxford), que resaltan y tiñen en particular las células corneales y conjuntivales muertas o dañadas. En particular, la tinción con fluoresceína de la córnea central (escala NEI), que analiza el área de la córnea central (en comparación con el área de la córnea periférica, incluidas las regiones inferior, superior, nasal y temporal de la córnea), refleja daño de la superficie ocular que afecta el deterioro de la función visual.

Tal como se usa en este documento, el término 'tinción corneal' o 'tinción corneal total', opcionalmente junto con la mención de fluoresceína, o un colorante que es adecuado o adaptado para la tinción de la córnea, se refiere a la tinción observada como una suma con respecto de todas las regiones de la córnea, es decir, las regiones inferior, superior, central, temporal y nasal de la córnea. Cuando el término se usa especificando la región conjuntival específica (por ejemplo, tinción de la conjuntiva nasal), opcionalmente junto con la mención del tinte usado para la tinción, como verde de lisamina, debe entenderse que esto se refiere específicamente a la tinción observada en dicha región. Como se usa en este documento, el término 'tinción conjuntival' o 'tinción conjuntival total', opcionalmente junto con la mención de fluoresceína o un colorante adecuado o adaptado para la tinción de la córnea, se refiere a la tinción observada como una suma con respecto de todas las regiones de la conjuntiva, es decir, las regiones temporal y nasal de la conjuntiva. Donde se usa el término que especifica la región conjuntival específica (por ejemplo, tinción de la conjuntiva nasal), opcionalmente junto con la mención del colorante utilizado para la tinción, tales como verde de lisamina, se debe entender que esto se refiere específicamente a la tinción observada en dicha región.

En una realización, la composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la invención puede usarse para tratar el daño de la superficie ocular, tal como el daño corneal y/o el daño conjuntival, en un sujeto que padece una enfermedad del ojo seco, preferiblemente dicho sujeto que tiene una puntuación total de tinción corneal con fluoresceína de al menos igual o mayor de 6 (≥ 6), la puntuación es la suma de las puntuaciones obtenidas para las regiones inferior, superior, central, nasal y temporal de la córnea, basado en la escala de calificación NEI de 0-3. En otra realización, la composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la invención puede usarse para tratar el daño de la superficie ocular, tal como el daño corneal y/o el daño conjuntival, en un sujeto que padece una enfermedad del ojo seco, preferiblemente dicho sujeto tiene una puntuación de tinción con fluoresceína corneal central de al menos igual o mayor de 1 (≥ 1), basado en la escala de calificación NEI de 0-3. En otra realización, dicho sujeto también puede tener además una puntuación total de tinción conjuntival con verde de lisamina (suma de regiones temporales y nasales), basado en la escala de Oxford, de al menos igual o mayor de 2 (es decir, ≥ 2).

En una realización preferida, la invención se refiere a una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento del daño de la superficie ocular en un sujeto que padece la enfermedad del ojo seco, en donde la composición comprende aproximadamente 0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, y opcionalmente hasta aproximadamente 1,0% (p/p) de etanol, y en donde la cantidad de la ciclosporina administrada en una dosis única por ojo es de aproximadamente 5 a 10 μg , y en donde la composición se administra dos veces al día. En una realización específica, dicho uso puede ser para el tratamiento del daño corneal.

En una realización preferida adicional, dicha composición farmacéutica puede usarse en el tratamiento del daño de la superficie ocular en un sujeto que padece una enfermedad del ojo seco de moderada a grave, preferiblemente en donde la composición se administra dos veces al día, o en donde la dosis total diaria administrada es menor de aproximadamente 28 μg por ojo, o en donde preferiblemente la dosis administrada diariamente no excede de aproximadamente 24 μg . Aún más preferiblemente, la dosis diaria total administrada por ojo está por debajo de aproximadamente 20 μg , o por debajo de aproximadamente 10 μg .

La dosis única por ojo administrada por vía tópica utilizada en el tratamiento del daño de la superficie ocular puede ser de aproximadamente 5 a 10 μg , o más preferiblemente, de aproximadamente 5 μg o aproximadamente 10 μg . En aún otra realización, la dosis única administrada tópicamente por ojo utilizada en el tratamiento del daño en la superficie ocular, en donde el daño de la superficie ocular es daño corneal, puede ser de aproximadamente 5 a 10 μg , o más preferiblemente, aproximadamente 5 μg o aproximadamente 10 μg .

En aún otra realización preferida adicional de la invención con respecto al tratamiento del daño en la superficie ocular en sujetos que padecen una enfermedad del ojo seco, se administran aproximadamente 5 μg de ciclosporina por dosis única por ojo, de una composición farmacéutica que comprende 0,05% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, y opcionalmente hasta aproximadamente 1,0% (p/p) de etanol.

En otra realización preferida de la invención con respecto al tratamiento del daño de la superficie ocular en sujetos que padecen una enfermedad del ojo seco, se administran aproximadamente 10 μg de ciclosporina por dosis única por ojo, de una composición farmacéutica que comprende 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, y opcionalmente hasta aproximadamente 1,0% (p/p) de etanol.

5 En particular, se ha encontrado que el daño de la superficie ocular, como el daño corneal o conjuntival, se trata y reduce de manera efectiva, como se observa en pacientes que reciben tratamiento con las composiciones definidas y administradas de acuerdo con la invención (ref. FIG. 2 y 3), como lo demuestra una reducción distinta, en comparación con la observada en sujetos antes del tratamiento, de la tinción corneal y conjuntival. Además, en comparación con el producto de comparación y el vehículo, se observó un inicio más temprano de la eficacia en el tratamiento del daño corneal, es decir, ya dentro de dos a cuatro semanas del tiempo de tratamiento.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas y las dosis de las mismas como se describe en este documento pueden usarse para el tratamiento de un sujeto con enfermedad del ojo seco de moderada a grave, opcionalmente en donde el sujeto no responde al tratamiento con lágrimas artificiales.

10 La gravedad de la enfermedad del ojo seco en sujetos o pacientes puede clasificarse y puntuarse usando uno o más, o una combinación de pruebas estándar. Por ejemplo, la gravedad de la enfermedad del ojo seco puede determinarse usando pruebas basadas en la evaluación de la percepción del paciente de los síntomas oculares y su efecto en la visión, basado en cuestionarios como el cuestionario del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular (OSDI), que es una pregunta de 12 ítems centrada en los síntomas de irritación ocular asociada con la enfermedad del ojo seco y su
15 impacto en las actividades diarias y el estilo de vida, o la escala analógica visual de los síntomas del ojo seco (VAS), donde se les pide a los sujetos que califiquen sus síntomas oculares (ambos ojos simultáneamente) debido a la sequedad ocular colocando una marca vertical en la línea horizontal para indicar el nivel de incomodidad (0 corresponde a "sin sequedad" y 100% corresponde a "sequedad máxima") y sobre la gravedad de los síntomas del ojo seco, sequedad, sensación pegajosa, ardor/escozor, sensación de cuerpo extraño, picazón, visión borrosa, sensibilidad a la luz y dolor, así como la frecuencia en la aparición de sequedad.
20

La enfermedad del ojo seco también puede evaluarse y determinarse mediante cualquier combinación de medidas clínicas objetivas como la prueba de Schirmer tipo 1, la tinción con fluoresceína y/o la tinción con Verde de Lisamina de la córnea y la conjuntiva, y el tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT) como medida de la calidad de la lágrima.

25 Dentro del contexto de la presente invención, se entiende que puede aplicarse cualquiera de estas medidas para determinar la gravedad de la enfermedad del ojo seco, o una combinación de las mismas.

Preferiblemente, un sujeto o paciente con ojo seco de moderado a severo, antes del tratamiento con las composiciones definidas en este documento, puede tener al menos uno o una combinación de los siguientes: una puntuación total de tinción con fluoresceína corneal de ≥ 6 de acuerdo con la clasificación NEI (es decir, igual o mayor que 6 de la suma de la puntuación para las regiones córnea inferior, superior, central, nasal y temporal); ser sintomático (es decir, una
30 puntuación de ≥ 40 (igual o mayor de 40) en la escala visual de sequedad (VAS); o una puntuación ≥ 20 en el Índice de Enfermedad de la superficie ocular (OSDI)); o una puntuación de la prueba de Schirmer tipo 1 de aproximadamente ≥ 2 mm y 8 mm (es decir, igual o mayor que 2 mm, pero igual o menor que 8 mm).

35 En una realización adicional, las composiciones farmacéuticas para usarse de acuerdo con la invención también pueden usarse para el tratamiento de sujetos con enfermedad del ojo seco que no responden al tratamiento con lágrimas artificiales.

Las lágrimas artificiales, también conocidas como gotas lubricantes para los ojos o sustitutos de lágrimas, se utilizan para aliviar y tratar los síntomas de la enfermedad del ojo seco, y que normalmente pueden obtenerse sin receta (OTC). Estas son normalmente composiciones de base acuosa, en forma de soluciones, pero también en forma de geles o pomadas que funcionan añadiendo humedad a los ojos, y normalmente pueden comprender agentes lubricantes (por
40 ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), alcohol polivinílico, polioles líquidos tales como propilenglicol, polietilenglicol) y pueden contener aditivos que promueven la curación (por ejemplo, ácido hialurónico) o una composición de electrolitos imitadora de la película lagrimal natural, o que promueva la retención (por ejemplo, agentes gelificantes tales como carbómeros) de la composición sobre la superficie del ojo.

45 las composiciones farmacéuticas para usarse de acuerdo con la invención pueden usarse para tratar sujetos que padecen de enfermedad del ojo seco, en particular sujetos con enfermedad del ojo seco de moderada a grave, con síntomas persistentes de la enfermedad del ojo seco, y afecciones asociadas incluso después de un período de tratamiento con sólo lágrimas artificiales durante un período de al menos 2 semanas, o al menos 1 mes, o al menos aproximadamente 6 meses.

50 Una dosis de una composición para usarse de acuerdo con la presente invención y como se describe en cualquiera de las realizaciones en este documento se administra tópicamente preferiblemente en forma de (es decir, una) una gota única a un ojo de un sujeto. La gota puede administrarse a la superficie del ojo, preferiblemente a cualquier región de la superficie o tejido del ojo que sea accesible a la administración tópica o instilación, por ejemplo a la córnea o conjuntiva. La gota única de la composición puede instilarse directamente en una superficie del ojo, tal como la superficie corneal del ojo, o alternativamente en un espacio, es decir, saco o bolsa formado al tirar suavemente hacia abajo del párpado

inferior de un ojo.

5 Tal como se usa en este documento, el término 'administración a un ojo' o 'por ojo' se refiere a la administración de una dosis dada, por ejemplo una dosis única, de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención a un ojo individual de un sujeto. La terapia de la enfermedad del ojo seco y las afecciones asociadas con la enfermedad del ojo seco como se describe en este documento, sin embargo, debe entenderse como no limitativas al tratamiento de un solo ojo en un sujeto, sino que también incluyen una terapia que implica la administración de composiciones de acuerdo con la presente invención a cada uno, es decir, ambos ojos de un sujeto que se ven afectados por la condición de ojo seco.

10 Las composiciones farmacéuticas para cualquiera de los usos descritos en este documento se administran a una dosis de una sola gota dos veces al día por ojo. Por lo tanto, un paciente sometido a tratamiento para ambos ojos de acuerdo con dicho esquema de dosificación recibiría un total de dos gotas en cada ojo cada día de un periodo de tratamiento dado.

Cuando la composición farmacéutica se administra más de una vez al día a cada ojo, por ejemplo dos veces al día, se prefiere, en una realización adicional, que el intervalo de tiempo entre la administración tópica de la composición en el ojo o superficie del ojo sea al menos 4 horas, o al menos 6 horas, o al menos 12 horas.

15 En una realización adicional, las composiciones farmacéuticas para usarse de acuerdo con la invención se administran durante un período de tratamiento de al menos 1 mes (cuatro semanas), y más preferiblemente al menos 4 meses (16 semanas). En otra realización, las composiciones farmacéuticas para usarse en el tratamiento de las afecciones y trastornos de la enfermedad del ojo seco tal como se describen en este documento pueden administrarse de forma continua mientras persistan los síntomas y los indicadores de la enfermedad del ojo seco.

20 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas para usarse de acuerdo con la invención pueden comprender hasta aproximadamente 1,0% (p/p) de etanol.

25 Como se usa en este documento, el término "hasta aproximadamente" o "hasta" usado en el contexto de un parámetro, tal como actualmente en relación con la cantidad de etanol en la composición, se refiere a cualquier valor del parámetro mayor que cero y hasta, e inclusive de, el parámetro definido. Por ejemplo, debe entenderse que una cantidad de "hasta aproximadamente 1,0% (p/p) de etanol" incluye cualquier valor mayor que cero que va hasta e incluyendo el valor de 1,0% (p/p) de etanol, e incluiría, por ejemplo, valores tales como 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7, 0,8, 0,9, 0,95%, 0,99% (p/p) de etanol, teniendo en cuenta cualquier grado de variabilidad general observado en la medición o determinación de este parámetro, utilizando las técnicas estándar y equipos conocidos en el campo relevante.

30 En una realización de la invención, las composiciones para los usos terapéuticos como se describe en este documento pueden consistir esencialmente en aproximadamente 0,05% o 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, y opcionalmente aproximadamente 1,0% (p/p) de etanol.

35 En otra realización, las composiciones como se describen en este documento están esencialmente libres de etanol, en el que la composición consiste esencialmente solo en ciclosporina en una cantidad como se describe en cualquiera de las realizaciones descritas en este documento disueltas en 1-perfluorobutil-pentano.

40 La ausencia de un cosolvente orgánico como el etanol puede ofrecer las ventajas de una formulación de dos componentes más simple en comparación con una formulación de tres componentes que comprende adicionalmente un cosolvente como el etanol. La inclusión adicional, incluso de un componente de composición adicional puede añadir complejidad en términos de factores tales como el costo, la fabricación, el manejo, envasado, y también la conformidad del paciente.

En realizaciones preferidas de la invención, las composiciones para usarse como se describe en este documento pueden comprender o consistir preferiblemente en:

- 0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano y 0,5% (p/p) de etanol, o
- 0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano y 1,0% (p/p) de etanol, o
- 45 0,05% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano y 0,5% (p/p) de etanol, o
- 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano y 0,5% (p/p) de etanol, o
- 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano y 1,0% (p/p) de etanol, o
- 0,05% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano y 1,0% (p/p) de etanol, o

0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, o

0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, o

0,05% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano.

5 Las composiciones de la invención se proporcionan preferiblemente como una solución clara, en donde la ciclosporina está completamente disuelta y en solución en el 1-perfluorobutil-pentano (en condiciones de temperatura ambiente es decir, entre 15 a 25 °C). Si se incluye etanol, dichas composiciones también se proporcionan como una solución clara de ciclosporina disuelta y en solución en 1-perfluorobutil-pentano y el etanol. En una realización preferida, las composiciones se proporcionan en forma estéril.

10 En otra realización preferida, las composiciones farmacéuticas para usarse de acuerdo con la presente invención están sustancialmente libres de agua y/o sustancialmente libres de un conservante. Como se entiende en este documento, el término 'sustancialmente libre', o alternativamente 'esencialmente libre' en referencia a un componente de la composición se refiere a la presencia de dicho componente en no más de cantidades traza y que, si está presente en cantidades traza, el componente no proporciona ninguna contribución técnica a la composición.

15 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas para usarse de acuerdo con la presente invención están sustancialmente libres de agua, sustancialmente libre de un conservador y son eficaces para inhibir de crecimiento microbiano.

20 En otra realización preferida, las composiciones farmacéuticas para usarse de acuerdo con la presente invención se caracterizan por un notable comportamiento de humedecimiento y propagación mediante el cual pueden extenderse rápida y efectivamente sobre la superficie del ojo, tal como la superficie corneal y/o conjuntival. Por lo tanto, una gotita (gota) de las composiciones farmacéuticas para usarse de acuerdo con la presente invención cuando se administra a la superficie del ojo conduce a una rápida propagación de las composiciones sobre la superficie corneal y/o conjuntival.

25 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas para usarse de acuerdo con la presente invención forman pequeñas gotitas (gotas), en el intervalo de aproximadamente 8-12 µL, más preferiblemente aproximadamente 9-11 µL, más preferiblemente aproximadamente 10 µL, cuando se administran desde un dispensador de gotas. Esto distingue las composiciones de la presente invención de las emulsiones acuosas de ciclosporina al 0,05% (aceite/agua), que se caracterizan por tamaños de gota de aproximadamente 28,5 µL.

30 En otra realización preferida, las composiciones farmacéuticas para usarse de acuerdo con la presente invención se caracterizan por la baja cantidad comparable de ciclosporina administrada en una dosis única por ojo, 5-10 µg de ciclosporina administrada en una dosis única por ojo. Esto distingue las composiciones de la presente invención de las emulsiones acuosas de ciclosporina al 0,05% (aceite/agua), que se caracterizan por tamaños de gota de aproximadamente 28,5 µL y permiten la reducción de aproximadamente 30 a 65% de la dosis diaria total cuando se utilizan las composiciones farmacéuticas para usarse de acuerdo con la presente invención.

35 Tal como se usa en este documento, el término "consiste" y los términos relacionados "que consiste" o "consiste" deben entenderse en el sentido de que no están presentes otras características, aparte de aquellas precedidas por el término. En el contexto de las composiciones farmacéuticas, si cualquier otro constituyente o componente está presente en la composición que no sea el precedido por dicho término, entonces está presente sólo en trazas o cantidades residuales para no conferir ninguna ventaja técnica o relevancia con respecto al objetivo de la invención, tal como puede entenderse mejor por el término 'esencialmente' o 'sustancialmente' usado junto con estos términos (por ejemplo, 'esencialmente consistente en').

40 El uso de una composición farmacéutica como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores en la fabricación o preparación de un medicamento o una medicina para el tratamiento de un sujeto en necesidad del mismo en relación con cualquiera de las afecciones de la enfermedad del ojo seco preferidas descritas en este documento también se proporcionan en el contexto de la presente invención. Además, dentro del contexto de la presente invención, también se proporcionan métodos para tratar a sujetos diagnosticados y/o que padecen de dichas afecciones de la enfermedad del ojo seco, como se describe en este documento, en donde los métodos pueden comprender la administración tópica, tal como por instilación tópica directa al ojo, de cualquiera de las composiciones definidas, preferiblemente en cualquiera de las dosis o cantidades descritas, y/o durante cualquiera de los periodos definidos para terapia.

45 Además, dichos métodos de tratamiento y composiciones para uso terapéutico están dirigidos preferentemente a sujetos humanos diagnosticados y/o que padecen enfermedad del ojo seco.

50 En otro aspecto adicional, la invención proporciona también un kit que comprende una composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la invención y cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, en donde el kit comprende

un recipiente para contener la composición farmacéutica y un dispensador de gotas adaptado para administrar aproximadamente 10 µL de la composición por gota.

5 Como se entiende en este documento, el dispensador de gotas puede ser un medio dispensador o aplicador que puede montarse, fijarse o conectarse al recipiente para contener la composición farmacéutica. Preferiblemente, el dispensador de gotas está adaptado para dispensar una dosis única en forma de una sola gota de la composición. Más preferiblemente, el dispensador de gotas está adaptado para dispensar una dosis única de 10 µL de volumen.

10 El recipiente para contener la composición farmacéutica como se entiende en este documento es, preferiblemente, de un volumen que puede contener una dosis única, pero más preferiblemente de un volumen que puede contener múltiples o una pluralidad de dosis de la composición. En una realización de la invención, el recipiente del kit puede contener hasta 160 dosis de la composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la presente invención.

El recipiente y/o el dispensador de gotas pueden fabricarse preferiblemente de un material termoplástico o polímero. En una realización, el recipiente y/o el dispensador de gotas está fabricado de un material termoplástico seleccionado de polietileno y polipropileno.

15 En una realización particular, el dispensador de gotas se fabrica a partir de un material de polietileno, preferiblemente seleccionado de polietileno de baja densidad y polietileno de alta densidad, y más preferiblemente se fabrica de un polietileno de alta densidad. En otra realización, el recipiente se fabrica a partir de un material de polipropileno o polietileno, y más preferiblemente se fabrica a partir de polipropileno.

20 En una realización adicional más, la invención se refiere a un kit que comprende una composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la invención, comprendiendo el kit un recipiente para contener la composición farmacéutica y un dispensador de gotas adaptado para administrar aproximadamente 10 µL por gota, en donde el recipiente se fabrica a partir de polipropileno y en donde el dispensador de gotas se fabrica a partir de un polietileno seleccionado de un polietileno de baja densidad y un polietileno de alta densidad, preferiblemente un polietileno de alta densidad.

25 Preferiblemente, el recipiente tiene un volumen, o un espacio interior que se llena al menos parcialmente con una composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la invención. En una realización adicional, la proporción del volumen de la composición farmacéutica en el recipiente al volumen total del recipiente esta entre 0,4 y 0,7. El volumen total del recipiente, como se entiende en este documento, se refiere al volumen interior total formado por las dimensiones interiores del recipiente. El volumen de la composición farmacéutica en el recipiente se refiere al volumen de llenado, es decir, el volumen de la composición farmacéutica contenido en el recipiente. Por ejemplo, en un kit que comprende un
30 recipiente con un volumen total de 3,0 mL, se prefiere que el recipiente contenga un volumen de 2,0 mL de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En este caso, la proporción del volumen de la composición farmacéutica en el recipiente con respecto al volumen total del recipiente sería aproximadamente 0,7.

Son particularmente preferidos los kits que comprenden una composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la presente invención, en donde el kit comprende, además de un dispensador de gotas adaptado para administrar aproximadamente 10 µL por gota, cualquiera de los siguientes:

35 aproximadamente 2,0 mL de la composición farmacéutica llenados en un recipiente de 3,0 mL de volumen (es decir, una proporción respectiva de aproximadamente 0,7); o

aproximadamente 2,0 mL de una composición farmacéutica llenados en un recipiente de 5,0 mL de volumen (es decir, una proporción respectiva de aproximadamente 0,4); o

40 aproximadamente 2,5 mL de una composición farmacéutica llenados en un recipiente de 5,0 mL de volumen (es decir, una proporción respectiva de aproximadamente 0,5).

También se prefiere un kit que comprende una composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la presente invención, en donde el kit comprende un recipiente para contener la composición farmacéutica y un dispensador de gotas adaptado para administrar aproximadamente 10 µL por gota y en donde la proporción del volumen del espacio de cabeza en el recipiente con el volumen de la composición farmacéutica está comprendida entre 0,5 a 1,5. Como se
45 entiende en este documento, el volumen de espacio de cabeza (o el volumen de espacio de cabeza) en el recipiente se refiere al volumen interior del recipiente, formado por las dimensiones interiores del recipiente que no está lleno u ocupado por la composición farmacéutica líquida pero que puede contener atmósfera o gas inerte.

Por ejemplo, en un kit que comprende un recipiente que contiene un volumen de llenado de 2,5 mL de una composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la presente invención, se prefiere que el volumen de espacio de cabeza disponible en el recipiente sea de aproximadamente 2,5 mL, en donde la proporción del espacio de cabeza a volumen de
50 llenado de la composición farmacéutica es de aproximadamente 1,0.

Particularmente preferidos son los kits que comprenden una composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la presente invención, en donde el kit comprende, además de un dispensador de gotas adaptado para administrar aproximadamente 10 µL por gota, cualquiera de los siguientes:

5 un recipiente que contiene aproximadamente 2,0 mL de la composición farmacéutica, en donde el recipiente tiene aproximadamente 1,0 mL de volumen de espacio de cabeza (es decir, un espacio de cabeza para llenar una proporción de volumen de aproximadamente 0,5); o

un recipiente que contiene aproximadamente 2,0 mL de la composición farmacéutica, en donde el recipiente tiene aproximadamente 3,0 mL de volumen de espacio de cabeza (es decir, un espacio de cabeza para llenar una proporción de volumen de aproximadamente 1,5); o

10 un recipiente que contiene aproximadamente 2,4 mL de la composición farmacéutica, en donde el recipiente tiene aproximadamente 2,6 mL de volumen de espacio de cabeza (es decir, un espacio de cabeza para llenar una proporción de volumen de aproximadamente 1.1).

Dichos kits que se proporcionan de acuerdo con estas realizaciones pueden mejorar el almacenamiento y la dispensabilidad (es decir, la facilidad y la consistencia en la dispensación) de las composiciones farmacéuticas.

15 Además, la presente invención comprende los siguientes ítems 141 a 177, relacionados con un método para tratar la enfermedad del ojo seco:

20 141. Una composición para tratar la enfermedad del ojo seco, que comprende aproximadamente 0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, y en donde dicha composición es terapéuticamente eficaz en el tratamiento del ojo seco en un ser humano con enfermedad del ojo seco cuando se administra por vía tópica dos veces al día en una dosis única por ojo de aproximadamente 5 a 10 µL de ciclosporina.

142. Una composición de acuerdo con el ítem 141, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

143. Una composición de acuerdo con el ítem 141, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

25 144. Una composición de acuerdo con el ítem 141, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

145. Una composición de acuerdo con el ítem 141, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

30 146. Una composición de acuerdo con el ítem 141, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

147. Una composición de acuerdo con el ítem 141, en donde dicha composición consiste en la ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

35 148. Una composición de acuerdo con el ítem 141, en donde dicha concentración de ciclosporina es aproximadamente 0,05% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, en donde la cantidad de ciclosporina administrada en una y dicha dosis única por ojo es de aproximadamente 5 µg de ciclosporina, y en donde dicha composición está sustancialmente libre de agua y está sustancialmente libre de un conservante.

149. Una composición de acuerdo con el ítem 148, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

40 150. Una composición de acuerdo con el ítem 148, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

151. Una composición de acuerdo con el ítem 148, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

45 152. Una composición de acuerdo con el ítem 148, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

153. Una composición de acuerdo con el ítem 148, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.
- 5 154. Una composición de acuerdo con el ítem 148, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.
155. Una composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 148 a 154, en donde dicha composición es eficaz para reducir la tinción corneal.
156. Una composición de acuerdo con el ítem 155, en donde se logra una reducción en la tinción corneal durante un período de tratamiento de cuatro meses.
- 10 157. Una composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 148 a 154, en donde se logra una reducción en la tinción de la córnea central, y/o cualquiera o combinación de tinción de la córnea inferior, superior, nasal o temporal.
158. Una composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 148 a 154, en donde dicha composición es eficaz para lograr un inicio temprano de la acción.
- 15 159. Una composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 130 a 158, en donde dicho inicio temprano de la acción se mide por reducción de la tinción corneal y conjuntival y se logra en aproximadamente de 2 a 4 semanas.
160. Una composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 148 a 154, en donde dicha composición es eficaz para reducir la discapacidad visual asociada con la enfermedad del ojo seco.
161. Una composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 148 a 154, en donde dicha composición es eficaz para reducir el daño de la superficie ocular asociado con la enfermedad del ojo seco.
- 20 162. Una composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 148 a 154, en donde dicha composición es segura, bien tolerada y cómoda para el ojo del humano.
163. Una composición de acuerdo con el ítem 141, en donde dicha concentración de ciclosporina es aproximadamente 0,10% (p/v) de ciclosporina y dicha dosis única por ojo es de aproximadamente 10 µg de ciclosporina, y en donde dicha composición está sustancialmente libre de agua y está sustancialmente libre de un conservante.
- 25 164. Una composición de acuerdo con el ítem 163, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.
165. Una composición de acuerdo con el ítem 163, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 1% (p/p) de etanol.
- 30 166. Una composición de acuerdo con el ítem 163, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.
167. Una composición de acuerdo con el ítem 163, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 0.5% (p/p) de etanol.
- 35 168. Una composición de acuerdo con el ítem 163, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.
169. Una composición de acuerdo con el ítem 163, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.
- 40 170. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 163 a 169, en donde se consigue una reducción en la tinción corneal.
171. Una composición de acuerdo con el ítem 170, en donde se logra una reducción en la tinción corneal durante un período de tratamiento de cuatro meses.
172. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 163 a 169, en donde dicha composición es eficaz para reducir la tinción corneal central y/o cualquiera o combinación de la tinción corneal inferior, superior, nasal o temporal.
- 45 173. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 163 a 169, en donde dicha composición es eficaz para

lograr un inicio temprano de la acción.

174. Una composición de acuerdo con el ítem 173, en donde dicho inicio temprano de la acción se mide por reducción en la tinción corneal y conjuntival y se logra en aproximadamente 2 a 4 semanas.

5 175. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 163 a 169, en donde se reduce la discapacidad visual asociada con la enfermedad del ojo seco.

176. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 163 a 169, en donde se reduce el daño de la superficie ocular asociado con la enfermedad del ojo seco.

177. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 163 a 169, en donde dicha composición es segura, bien tolerada y cómoda para el ojo humano.

10 Además, la presente invención comprende los siguientes ítems 178 a 214 que se refieren a una composición eficaz en tratar la enfermedad del ojo seco en un humano con una reducción total de cantidad diaria de ciclosporina:

15 178. Una composición eficaz en tratar la enfermedad del ojo seco en un humano con una reducción en una cantidad diaria total de ciclosporina administrada por vía tópica a dicho humano comprendiendo la composición aproximadamente 0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, en donde la composición se administra por vía tópica dos veces al día en una dosis única por ojo es de aproximadamente 5 a 10 µg de ciclosporina, y en donde la cantidad diaria total de ciclosporina está aproximadamente entre 30 a 65% menos que un 0,05% (p/v) de una emulsión (aceite/agua) de ciclosporina acuosa administrada por vía tópica dos veces al día en una sola gota por ojo. 179. Una composición de acuerdo con el ítem 178, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

20 180. Una composición de acuerdo con el ítem 178, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

181. Una composición de acuerdo con el ítem 178, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

25 182. Una composición de acuerdo con el ítem 178, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

183. Una composición de acuerdo con el ítem 178, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

30 184. Una composición de acuerdo con el ítem 178, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

35 185. Una composición de acuerdo con el ítem 178, en donde dicha concentración de ciclosporina es aproximadamente 0.05% (p/v) de ciclosporina, en donde dicha composición está sustancialmente libre de agua y está sustancialmente libre de un conservante, en donde la cantidad de ciclosporina administrada en una dosis única por ojo es de aproximadamente 5 g de ciclosporina con una única gota de volumen de aproximadamente 10 µL, y en donde la cantidad diaria total de ciclosporina es aproximadamente 65% menos que una emulsión (aceite/agua) de 0,05% (p/v) de ciclosporina acuosa administrada por vía tópica dos veces al día en una única gota que tiene un volumen de aproximadamente 28,5 µL. 186. Una composición de acuerdo con el ítem 185, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

40 187. Una composición de acuerdo con el ítem 185, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

188. Una composición de acuerdo con el ítem 185, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

45 189. Una composición de acuerdo con el ítem 185, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

190. Una composición de acuerdo con el ítem 185, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

191. Una composición de acuerdo con el ítem 185, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución al menos aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.
- 5 192. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 185 a 191, en donde se logra una reducción en la tinción corneal.
193. Una composición de acuerdo con el ítem 192, en donde se logra una reducción en la tinción corneal durante un período de tratamiento de cuatro meses.
194. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 185 a 191, en donde se logra una reducción en la tinción corneal central y/o cualquiera o combinación de tinción corneal inferior, superior, nasal o temporal.
- 10 195. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 185 a 191, en donde se logra un inicio temprano de la acción.
196. Una composición de acuerdo con el ítem 195, en donde dicho inicio temprano de la acción se mide por reducción en la tinción corneal y conjuntival y se logra en aproximadamente de 2 a 4 semanas.
- 15 197. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 185 a 191, en donde el daño de la superficie ocular asociado con la enfermedad del ojo seco se reduce.
198. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 185 a 191, en donde dicha composición es eficaz para reducir daños en la superficie ocular asociado al ojo seco.
199. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 183 a 189 o ítems 185 a 191, en donde dicha composición es segura, bien tolerada y cómodo para el ojo humano.
- 20 200. Una composición de acuerdo con el ítem 178, en donde dicha concentración de ciclosporina es aproximadamente 0,1% (p/v) de ciclosporina, en donde dicha composición está sustancialmente libre de agua y está sustancialmente libre de un conservador, en donde la cantidad de ciclosporina administrada en una dosis única por ojo es de aproximadamente 10 µg de ciclosporina, y en donde la cantidad diaria total de ciclosporina es aproximadamente 30% menos que una emulsión (aceite/agua) de 0,05% (p/v) de ciclosporina acuosa administrada por vía tópica dos veces al día en una única gota por ojo que tiene un volumen de aproximadamente 28,5 µL.
- 25 201. Una composición de acuerdo con el ítem 200, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.
202. Una composición de acuerdo con el ítem 200, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 1% (p/p) de etanol.
- 30 203. Una composición de acuerdo con el ítem 200, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente el 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.
204. Una composición de acuerdo con el ítem 200, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 0.5% (p/p) de etanol.
- 35 205. Una composición de acuerdo con el ítem 200, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.
206. Una composición de acuerdo con el ítem 200, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.
- 40 207. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 200 a 206, en donde dicha composición es eficaz para reducir la tinción corneal.
208. Una composición de acuerdo con el ítem 207, en donde se logra una reducción en la tinción corneal durante un período de tratamiento de cuatro meses.
- 45 209. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 200 a 206, en donde se logra una reducción en la tinción corneal central y/o uno cualquiera o combinación de tinción corneal de inferior, superior, nasal o temporal.
210. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 200 a 206, en donde se logra un inicio temprano de la

acción.

211. Una composición de acuerdo con el ítem 210, en donde dicho inicio temprano de la acción se mide por reducción de la tinción corneal y se logra en aproximadamente 2 a 4 semanas.

5 212. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 200 a 206, en donde se reduce el daño de la superficie ocular asociado con la enfermedad del ojo seco.

213. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 200 a 206, en donde dicha composición es eficaz para reducir el daño de la superficie ocular asociado a la enfermedad del ojo seco.

214. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 200 a 206, en donde dicha composición es segura, bien tolerada y cómoda para el ojo humano.

10 Además, la presente invención comprende los siguientes ítems 215 a 251 relacionados con un método para reducir el daño de la superficie ocular asociado con la enfermedad del ojo seco:

15 215. Una composición para reducir el deterioro de lectura asociado con la enfermedad del ojo seco que comprende aproximadamente 0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, en donde dicha composición es eficaz para reducir el deterioro de lectura en ser humano con la enfermedad del ojo seco cuando se administra dos veces al día, en una dosis única por ojo de aproximadamente 5 a 10 µg de ciclosporina.

216. Una composición de acuerdo con el ítem 215, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

217. Una composición de acuerdo con el ítem 215, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

20 218. Una composición de acuerdo con el ítem 215, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

219. Una composición de acuerdo con el ítem 215, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

25 220. Una composición de acuerdo con el ítem 215, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

221. Una composición de acuerdo con el ítem 215, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

30 222. Una composición de acuerdo con el ítem 215, en donde dicha concentración de ciclosporina es aproximadamente de 0,05% (p/v) en donde la cantidad de ciclosporina administrada en una dosis única por ojo es de aproximadamente 5 µg de ciclosporina, y en donde dicha composición está sustancialmente libre de agua y está libremente de un conservante.

35 223. Una composición de acuerdo con el ítem 222, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

224. Una composición de acuerdo con el ítem 222, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

40 225. Una composición de acuerdo con el ítem 222, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

226. Una composición según el artículo 222, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

227. Una composición de acuerdo con el ítem 222, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

45 228. Una composición de acuerdo con el ítem 222, ítem en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente

0,5% (p/p) de etanol.

229. Una composición de acuerdo con los ítems 222 a 228, en donde se logra una reducción en la tinción corneal.

230. Una composición de acuerdo con el ítem 229, en donde se logra una reducción en la tinción corneal durante un período de tratamiento de cuatro meses.

5 231. Una composición de acuerdo con los ítems 222 a 228, en donde se logra una reducción en la tinción de la córnea central y/o cualquiera o combinación de tinción de la córnea inferior, superior, nasal o temporal.

232. Una composición de acuerdo con los ítems 222 a 228, en donde se logra un inicio temprano de la acción.

233. Una composición de acuerdo con el ítem 232, en donde dicho inicio temprano de la acción se mide por reducción de la tinción corneal y conjuntival y se logra en aproximadamente 2 a 4 semanas.

10 234. Una composición de acuerdo con los ítems 222 a 228, en donde se reduce la discapacidad visual asociada con la enfermedad del ojo seco.

235. Una composición de acuerdo con los ítems 222 a 228, en donde dicha composición es eficaz para reducir el daño de la superficie ocular asociado al ojo seco.

15 236. Una composición de acuerdo con los ítems 222 a 228, en donde dicha composición es segura, bien tolerada y cómoda para el ojo humano.

237. Una composición de acuerdo con el ítem 215, en donde dicha concentración es aproximadamente 0,10% (p/v) de ciclosporina y dicha dosis única por ojo es aproximadamente 10 µg de ciclosporina y en donde dicha composición está sustancialmente libre de agua y está sustancialmente libre de un conservante.

20 238. Una composición de acuerdo con el ítem 237, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

239. Una composición de acuerdo con el ítem 237, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

25 240. Una composición de acuerdo con el ítem 237, ítem en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

241. Una composición de acuerdo con el ítem 237, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

242. Una composición de acuerdo con el ítem 237, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

30 243. Una composición de acuerdo con el ítem 237, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

244. Una composición de acuerdo con los ítems 237 a 243, en donde se logra una reducción en la tinción corneal.

35 245. Una composición de acuerdo con el ítem 244, en donde se logra una reducción en la tinción corneal durante un período de tratamiento de cuatro meses.

246. Una composición de acuerdo con los ítems 237 a 243, en donde se logra una reducción en la tinción corneal central y/o cualquiera o combinación de tinción corneal inferior, superior, nasal o temporal.

247. Una composición de acuerdo con los ítems 237 a 243, en donde se logra un inicio temprano de la acción.

40 248. Una composición de acuerdo con el ítem 247, en donde dicho inicio temprano de la acción se mide por reducción de la tinción corneal y se logra en aproximadamente 2 a 4 semanas.

249. Una composición de acuerdo con los ítems 237 a 243, en donde dicha composición es eficaz para reducir el deterioro visual asociado a la enfermedad del ojo seco.

250. Una composición de acuerdo con los ítems 237 a 243, en donde dicha composición es eficaz para reducir daño de

la superficie ocular asociado a la enfermedad del ojo seco.

251. Una composición de acuerdo con los ítems 237 a 243, en donde dicha composición es segura, bien tolerada y cómoda para el ojo humano.

5 Además, la presente invención comprende los siguientes ítems 252 a 288, relacionados con un método de reducir del daño de la superficie ocular asociado a la enfermedad del ojo seco:

252. Una composición para reducir el daño de la superficie ocular asociado con la enfermedad del ojo seco aproximadamente 0.05 a 0.1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, en donde dicha composición es eficaz para reducir el daño ocular de la superficie en un ser humano con la enfermedad del ojo seco cuando se administra por vía tópica dos veces al día, en una dosis única por ojo de aproximadamente 5 a 10 µg de ciclosporina.

10 253. Una composición de acuerdo con el ítem 252, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

254. Una composición de acuerdo con el ítem 252 en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

15 255. Una composición de acuerdo con el ítem 252, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

256. Una composición de acuerdo con el ítem 252, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

20 257. Una composición de acuerdo con el ítem 252, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

258. Una composición de acuerdo con el ítem 252, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

25 259. Una composición de acuerdo con el ítem 252, en donde la concentración de ciclosporina es aproximadamente 0,05% (p/v) de ciclosporina y dicha dosis única por ojo es aproximadamente 5 µg y en donde dicha composición está sustancialmente libre de agua y está sustancialmente libre de un conservante.

260. Una composición según el ítem 259, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente un 1% (p/p) de etanol.

30 261. Una composición según el ítem 259, en donde dicha composición consiste en ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

262. Una composición según el ítem 259, en donde dicha composición consiste en la ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.

35 263. Una composición según el ítem 259, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente un 0,5% (p/p) de etanol.

264. Una composición según el ítem 259, en donde dicha composición consiste en la ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

40 265. Una composición según el ítem 259, en donde dicha composición consiste en la ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.

266. Una composición según cualquiera de los ítems 259 a 265, en donde dicha composición es eficaz para reducir la tinción corneal.

267. Una composición según el ítem 266, en donde la reducción de la tinción corneal se logra durante un período de tratamiento de cuatro meses.

45 268. Una composición según cualquiera de los ítems 259 a 265, en donde dicha composición es eficaz para reducir la tinción corneal central y/o cualquiera o una combinación de tinción corneal inferior, superior, nasal o temporal.

269. Una composición según cualquiera de los ítems 259 a 265, en donde dicha composición es eficaz para lograr un inicio temprano de acción.
270. Una composición de acuerdo con el ítem 269, en donde dicho inicio temprano de acción se mide por reducción en la córnea y tinción conjuntival y se logra en aproximadamente 2 a 4 semanas.
- 5 271. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 259 a 265, en este documento dicha composición es efectiva para reducir la discapacidad visual asociado con la enfermedad del ojo seco.
272. Una composición según cualquiera de los ítems 259 a 265, en donde dicha composición es eficaz para reducir el daño de la superficie ocular asociado con el ojo seco.
- 10 273. Una composición según cualquiera de los ítems 259 a 265, en donde dicha composición es segura, bien tolerada y cómoda para el ojo humano.
274. Una composición según el ítem 252, en donde dicha concentración de ciclosporina es aproximadamente 0,10% (p/v) de ciclosporina y dicha dosis única por ojo es aproximadamente 10 µg de ciclosporina y en donde dicha composición está sustancialmente libre de agua y sustancialmente libre de conservante.
- 15 275. Una composición según el ítem 274, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente un 1% (p/p) de etanol.
276. Una composición según el ítem 274, en donde dicha composición consiste en la ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 1% (p/p) de etanol.
277. Una composición según el ítem 274, en donde dicha composición consiste en la ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y hasta aproximadamente 1% (p/p) de etanol.
- 20 278. Una composición según el ítem 274, en donde dicha composición comprende además hasta aproximadamente un 0,5% (p/p) de etanol.
279. Una composición según el ítem 274, en donde dicha composición consiste en la ciclosporina disuelta en una solución de aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutil-pentano y aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.
- 25 280. Una composición según el ítem 274, en donde dicha composición consiste en la ciclosporina disuelta en una solución de al menos aproximadamente 99,5% (p/p) de 1-perfluorobutilpentano y hasta aproximadamente 0,5% (p/p) de etanol.
281. Una composición según cualquiera de los ítems 274 a 280, en donde dicha composición es eficaz para reducir la tinción corneal.
- 30 282. Una composición según el ítem 281, en donde la reducción de la tinción corneal se logra durante un período de tratamiento de cuatro meses.
283. Una composición según cualquiera de los ítems 274 a 280, en donde dicha composición es eficaz para reducir la tinción corneal central y/o cualquiera o combinación de tinción corneal inferior, superior, nasal o temporal.
- 35 284. Una composición según cualquiera de los ítems 274 a 280, en donde dicha composición es eficaz para lograr un inicio de acción temprano.
285. Una composición según el ítem 284, en donde dicho inicio temprano de la acción se mide mediante la reducción de la tinción corneal y conjuntival y se logra en aproximadamente 2 a 4 semanas.
286. Una composición según cualquiera de los ítems 274 a 280, en donde dicha composición es eficaz para reducir el deterioro asociado con la enfermedad del ojo seco.
- 40 287. Una composición según cualquiera de los ítems 274 a 280, en donde dicha composición es eficaz para reducir el daño de la superficie ocular asociado con el ojo seco.
288. Una composición según cualquiera de los ítems 274 a 280, en donde dicha composición es segura, bien tolerada y cómoda para el ojo humano.

Descripción de los dibujos

La Figura 1 representa el programa de estudio que incluye el examen de detección y una fase inicial de 2 semanas (a los sujetos se les proporcionaron gotas lubricantes para los ojos), seguido de una fase de tratamiento de 4 meses.

La Figura 2 muestra la tinción corneal con fluoresceína (Escala del National Eye Institute (NEI)) de pacientes que padecen de enfermedad del ojo seco de moderada a grave tratados con a) una solución de ciclosporina al 0,05% (p/v) en 1-perfluorobutil-pentano y etanol al 1,0% (p/v) (CyclASol 0,05%); b) una solución de ciclosporina al 0,1% (p/v) en 1-perfluorobutil-pentano y etanol al 1,0% (p/v) (CyclASol 0,1%); c) Restasis® (que comprende 0,05% (p/v) de ciclosporina) y d) el vehículo (1-perfluorobutil-pentano y 1,0% (p/p) de etanol) solo. Se muestra el cambio en el tiempo de la Puntuación total de tinción corneal con fluoresceína (escala NEI) en comparación con las puntuaciones iniciales obtenidas antes del inicio del tratamiento (V1, día 1) para las visitas V2 (2 semanas de seguimiento), V3 (4 semanas de seguimiento), V4 (12 semanas de seguimiento) y V5 (16 semanas de seguimiento). En este documento se observa que tanto CyclASol 0,05% como CyclASol 0,1% proporcionan un inicio más temprano del efecto, así como una mayor eficacia en comparación con el comparador de etiqueta abierta Restasis®. Esto es sorprendente, ya que se administraron volúmenes más bajos (10 µL) a los pacientes en comparación con Restasis® (28,5 µL), lo que se traduce en una reducción del 30 al 65% de la exposición diaria de la ciclosporina A pero, al mismo tiempo, resulta en una eficacia aún mayor.

La Figura 3 presenta resultados basados en la tinción conjuntival con Verde de Lisamina (Escala Oxford) luego del tratamiento de pacientes que padecen enfermedad del ojo seco de moderada a grave con CyclASol 0,05%, CyclASol 0,1%, Restasis® y el vehículo. Se muestra el cambio de la puntuación total de tinción conjuntival con Verde de Lisamina (Escala Oxford) en comparación con la línea base (V1, día 1) para visitas V2 (2 semanas de seguimiento), V3 (4 semanas de seguimiento), V4 (12 semanas de seguimiento) y V5 (16 semanas de seguimiento). Se observa que tanto CyclASol 0,05% como CyclASol 0,1% muestran un inicio más temprano del efecto, así como una mayor eficacia en comparación con el comparador de etiqueta abierta Restasis®. Esto es sorprendente, ya que se administran volúmenes más bajos (10 µL) a los pacientes en comparación con Restasis® (28,5 µL), lo que se traduce en una reducción del 30 al 65% de la exposición diaria de la ciclosporina A a los pacientes, lo que resulta en una eficacia aún mayor.

La Figura 4 demuestra el efecto en el tratamiento del deterioro de la lectura de pacientes que padecen enfermedad del ojo seco de moderada a grave mediante la administración de CyclASol 0,05% y CyclASol 0,1% basado en datos derivados de la evaluación de la parte de evaluación de lectura del cuestionario OSDI (OSDI, Índice de enfermedad de la Superficie Ocular) que se relaciona con una escala de 0 a 4 (donde 0 indica que no hay problemas de lectura y 4 se traduce a los problemas de lectura más graves). En la Figura 4, el deterioro relativo de la lectura (expresado como porcentaje %) observado en pacientes tratados con CyclASol 0,05% y CyclASol 0,1% en comparación con el valor basal (V1, día 1) se compara con el vehículo durante las visitas V2 (2 semanas de seguimiento), V3 (4 semanas de seguimiento), V4 (12 semanas de seguimiento) y V5 (16 semanas de seguimiento). Los valores relativos negativos indican una mejora en el deterioro de la lectura. La comparación demuestra que la capacidad de lectura en pacientes tratados con CyclASol 0,05% y CyclASol 0,1% se mejoró, en comparación con el vehículo en la visita V5 (seguimiento de 16 semanas), lo que resultó en una reducción en el deterioro de la lectura de 28% y 31% respectivamente.

La Figura 5 muestra la tinción corneal central con fluoresceína (Escala del The National Eye Institute (NEI)) de pacientes que padecen enfermedad del ojo seco de moderada a grave tratados con a) una solución de ciclosporina al 0,05% (p/v) en 1-perfluorobutil-pentano y etanol al 1,0% (p/v) (CyclASol 0,05%); b) una solución de ciclosporina al 0,1% (p/v) en 1-perfluorobutil-pentano y etanol al 1,0% (p/v) (CyclASol 0,1%); c) Restasis® (que comprende 0,05% (p/v) de ciclosporina) y d) el vehículo (1-perfluorobutil-pentano y 1,0% (p/p) de etanol) solo. Se muestra el cambio a lo largo del tiempo de la puntuación de tinción corneal central con fluoresceína (Escala NEI) en comparación con las puntuaciones iniciales obtenidas antes del inicio del tratamiento (V1, día 1) para las visitas V2 (2 semanas de seguimiento), V3 (4 semanas de seguimiento), V4 (12 semanas de seguimiento) y V5 (16 semanas de seguimiento). En este documento se observa que tanto CyclASol 0,05% como CyclASol 0,1% proporcionan un inicio más temprano del efecto, así como una mayor eficacia en comparación con el comparador de etiqueta abierta Restasis®. Esto es sorprendente, ya que se administraron volúmenes más bajos (10 µL) a los pacientes en comparación con Restasis® (28,5 µL), lo que se traduce en una reducción del 30 al 65% de la exposición diaria de la ciclosporina A pero, al mismo tiempo, resulta en una eficacia aún mayor.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención, sin embargo, no debe entenderse que restringe el alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Configuración A del Estudio en Fase 2, estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (vehículo) por con un grupo comparador de etiqueta abierta para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de

CyclASol tópico para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco se llevó a cabo. Este ensayo de búsqueda de dosis en pacientes con ojo seco de moderado a grave que no responden a lágrimas artificiales se configuró como un estudio controlado con vehículo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo aleatorizado de 4 grupos con 2 dosis de CyclASol (0,05% y 0,1%) y un grupo comparador de etiqueta abierta.

- 5 CyclASol es una solución oftálmica clara de ciclosporina A disuelta en 1-perfluorobutil-pentano. El 1-perfluorobutil-pentano, que comúnmente se abrevia como F4H5 se utiliza como vehículo. El único otro componente en la formulación es etanol (1,0% (p/p)) como cosolvente.

- 10 Además del grupo de control de vehículo enmascarado, un grupo de tratamiento de etiqueta abierta que consiste en Restasis® se incluyó para permitir una comparación directa de los efectos de CyclASol y Restasis®. Restasis® es un medicamento aprobado para la enfermedad del ojo seco, que comprende 0.05% de ciclosporina A, formulado como una emulsión acuosa.

Plan de estudio

Grupo de estudio	Medicamento	# Sujetos	Dosis
1	CyclASol 0.05 %	N=51	una gota por ojo, dos veces al día (BID), durante 4 meses.
2	CyclASol 0.1 %	N=51	
3	Vehículo	N=52	
4	Restasis 0.05 % (comparador de etiqueta abierta)	N=53	

- CyclASol 0,05% = 0,05% (p/v) de ciclosporina A, disuelta en 1-perfluorobutil-pentano (F4H5) y 1% (p/p) de etanol
- 15 • CyclASol 0,1% = 0,1% (p/v) de ciclosporina A, disuelta en 1-perfluorobutil-pentano (F4H5) y 1% (p/p) de etanol
- Vehículo = solución de 1-perfluorobutil-pentano (F4H5) y 1% (p/p) de etanol

Población de estudio

- 20 En total, se incluyeron 207 pacientes (153 mujeres, 54 hombres) con antecedentes de ojo seco en ambos ojos y que cumplieran con todos los otros criterios de elegibilidad del estudio, con una distribución similar de edad y sexo en todos los grupos. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir el tratamiento con 0,05% CyclASol, 0,1% CyclASol, Vehículo o Restasis® en una proporción 1:1:1:1. El estudio consistió en dos periodos: un periodo de seguimiento de 14 días y un período de tratamiento de 112 días.

Los pacientes incluidos en el estudio debían cumplir con los siguientes criterios:

- (a) Tener al menos 18 años de edad;
- 25 (b) Proporcionar consentimiento informado por escrito;
- (c) Tener un historial de registro del sujeto de la enfermedad del ojo seco en ambos ojos durante al menos 6 meses antes de la visita 0;
- (d) El uso actual (dentro de los 30 días anteriores a la visita 0) de gotas para los ojos de venta libre y/o recetadas para los síntomas del ojo seco en la Visita 0;
- 30 (e) Tener una puntuación de ≥ 40 en la escala analógica visual de sequedad en la visita 0 y visita 1;
- (f) Tener una puntuación total de tinción corneal con fluoresceína de ≥ 6 (por ejemplo, suma de inferior, superior, central, nasal y temporal) de acuerdo con la clasificación NEI en la Visita 0 y Visita 1;
- (g) Tener una puntuación total de tinción conjuntival con Verde de Lisamina (suma de temporal y nasal) de ≥ 2 , basado en la clasificación de Oxford en la Visita 0 y visita 1;
- 35 (h) Tener una puntuación de la prueba de Schirmer tipo 1 entre ≥ 2 mm y ≤ 8 mm en la Visita 0 y Visita 1;

- (i) Tener al menos un ojo (el mismo ojo) que cumpla con todos los criterios para (f), (g) y (h) anteriores;
- (j) Sea capaz y estar dispuesto a seguir instrucciones, incluyendo la participación en todas las evaluaciones y visitas del estudio.

Los pacientes fueron examinados durante el periodo de tratamiento de 112 días de acuerdo con el siguiente programa:

Visita	Día	Propósito
V0	Día -14 ± 2	Revisión
V1	Día 1	Referencia/aleatorización
V2	Día 15 ± 1	2 semanas de seguimiento
V3	Día 29 ± 2	4 semanas de seguimiento
V4	Día 85 ± 3	12 semanas de seguimiento
V5	Día 113 ± 3	16 semanas de seguimiento/Estudio

5

Instrucciones de uso

Los sujetos del estudio fueron instruidos para instilar una dosis (una sola gota) en cada ojo dos veces al día (por la mañana y por la noche antes de acostarse].

- 10 El volumen de aplicación por dosis única (10µL) de solución de CyclASol 0.05%, CyclASol 0.1% y vehículo y también la cantidad de ingrediente activo fue significativamente menor en comparación con la dosis única administrada de Restasis® emulsión acuosa al 0.05% (aceite/agua) (28.5µL, ref. Restasis NDA 21-023, Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s)).

	CyclASol, 0.05%	CyclASol, 0,1%	Restasis® 0,05%
Volumen de gota (1 gota)	10 µL	10 µL	28,5 µL
Dosis única, por ojo	5 µg	10 µg	14,25 µg
Dosis diaria (2 veces al día), por ojo	10 µg	20 µg	28,5 µg
Dosis relativa a Restasis®	35,1%	70,2%	100,0%
Reducción total en la dosis diaria de exposición	64,9%	29,8%	0,0%

Análisis del estudio

- 15 En cada visita durante el periodo de tratamiento de 112 días, se evaluó a cada sujeto en términos de la eficacia del tratamiento mediante pruebas que incluyeron la tinción corneal con fluoresceína (Clasificación NEI); tinción conjuntival (Lisamina, clasificación Oxford), así como cuestionarios de evaluación de los síntomas del sujeto, tales como el Índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI, ref. Schiffman R.M. et al 2000; 118:615-621) cuestionario (incluyendo la pregunta 6 relacionada con el deterioro de la lectura) y la escala analógica visual de severidad de sequedad (VAS).
- 20 Para la tinción corneal (Sook Chun Y et al., Am J Ophthalmol. 2014 May;157(5):1097-102), se instilaron 5 µL de solución de fluoresceína sódica sin conservante al 2% en el fondo del saco conjuntival inferior de cada ojo. Para lograr la máxima fluorescencia, la tinción con fluoresceína se evaluó solo después de aproximadamente 3-5 minutos después de la instilación. Se utilizó un filtro amarillo Wratten # 12 para mejorar la capacidad de clasificar la tinción con fluoresceína.

La tinción se clasificó con la Escala de Calificación NEI (sistema de clasificación de The National Eye Institute), solo se

clasificó la córnea. Las puntuaciones de tinción corneal con fluoresceína se obtuvieron para cada una de las regiones inferior, superior, central, temporal y nasal de la córnea con base a una escala de 0-3, donde una puntuación de 0 significa que no se observa tinción. El término "puntuación total de tinción corneal total con fluoresceína" (ref. FIG. 2) se refiere a una suma de puntuaciones de las regiones inferior, superior, central, temporal y nasal de la córnea.

- 5 La tinción conjuntival con Verde de Lisamina (Bron A.J. et al, Cornea. 2003; 22:640-650) se realizó mediante la instilación de 10 μ L de solución Verde de Lisamina en el fondo del saco conjuntival inferior de un sujeto. Después de esperar aproximadamente 30 segundos, se evaluó la tinción. El sujeto recibió instrucciones de parpadear varias veces para distribuir el verde de lisamina. La tinción se clasificó con la escala de calificación de Oxford. En este documento, la tinción de lisamina se representa mediante ítems puntiformes en una serie de paneles (A-E). La tinción varía de 0 a 5 para cada panel y de 0 a 10 para la conjuntiva interpalpebral total expuesta. Las regiones nasal y temporal se clasificaron por separado. Una puntuación de 0 significa que no hay tinción. Se obtuvieron puntuaciones totales de tinción de verde de lisamina conjuntival, en referencia a la suma de las puntuaciones de las regiones temporal y nasal de la conjuntiva.
- 10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento tópico de la enfermedad de ojo seco en un sujeto que padece enfermedad del ojo seco, en donde la composición comprende aproximadamente 0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, en donde la cantidad de la ciclosporina administrada en una dosis única por ojo es de aproximadamente 5 a 10 μg , y en donde la composición se administra dos veces al día.
2. Una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento del daño de la superficie ocular en un sujeto que padece enfermedad del ojo seco, en donde la composición comprende aproximadamente 0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano y en donde la cantidad de ciclosporina administrada en una dosis única por ojo es de aproximadamente 5 a 10 μg , y en donde la composición se administra dos veces al día.
- 10 3. Una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento del deterioro de la lectura en un sujeto que padece enfermedad del ojo seco, en donde la composición comprende aproximadamente 0,05 a 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, en donde la cantidad de ciclosporina administrada en una dosis única por ojo es de aproximadamente 5 a 10 μg , y en donde la composición se administra dos veces al día.
- 15 4. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende hasta 1,0% (v/v) de etanol.
5. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dosis se la composición se administra como una única gota a un ojo de un sujeto.
- 20 6. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano y 1,0% (v/v) de etanol, y en donde la cantidad de ciclosporina administrada en una dosis única por ojo es de aproximadamente 10 μg , y en donde la composición se administra dos veces al día.
- 25 7. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende 0,05% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano y 1,0% (p/p) de etanol, en donde la cantidad de ciclosporina administrada en una sola dosis por ojo es de 5 mg, y en donde la composición se administra dos veces al día.
8. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende además hasta 2% (p/p) de 2-perfluorobutil-pentano.
9. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición consiste esencialmente en 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano y 1,0% (p/p) de etanol.
- 30 10. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la enfermedad del ojo seco es una enfermedad del ojo seco de moderada a grave y, opcionalmente, en el que el sujeto no responde al tratamiento con lágrimas artificiales.
- 35 11. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sujeto que padece la enfermedad del ojo seco experimenta síntomas seleccionados entre visión borrosa, dolor, irritación, daño en la superficie corneal o una combinación de los mismos.
12. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el daño de la superficie ocular está asociado con la enfermedad del ojo seco y se selecciona entre daño corneal y/o conjuntival.
- 40 13. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición es eficaz para reducir la tinción corneal y/o conjuntival.14. Un kit que comprende una composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el kit comprende un recipiente para contener la composición farmacéutica y un dispensador de gotas adaptado para administrar aproximadamente 10 μL de volumen de la composición por gota.
- 45 15. El kit de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la proporción del volumen de la composición farmacéutica en el recipiente con el volumen total del recipiente esta entre 0,4 a 0,7, o en donde la proporción del volumen del espacio de cabeza del recipiente al volumen de la composición farmacéutica está entre 0,5 a 1,5.
16. El kit de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el recipiente y/o dispensador de gotas se fabrican a partir de un material termoplástico, seleccionado preferiblemente de polietileno o polipropileno.

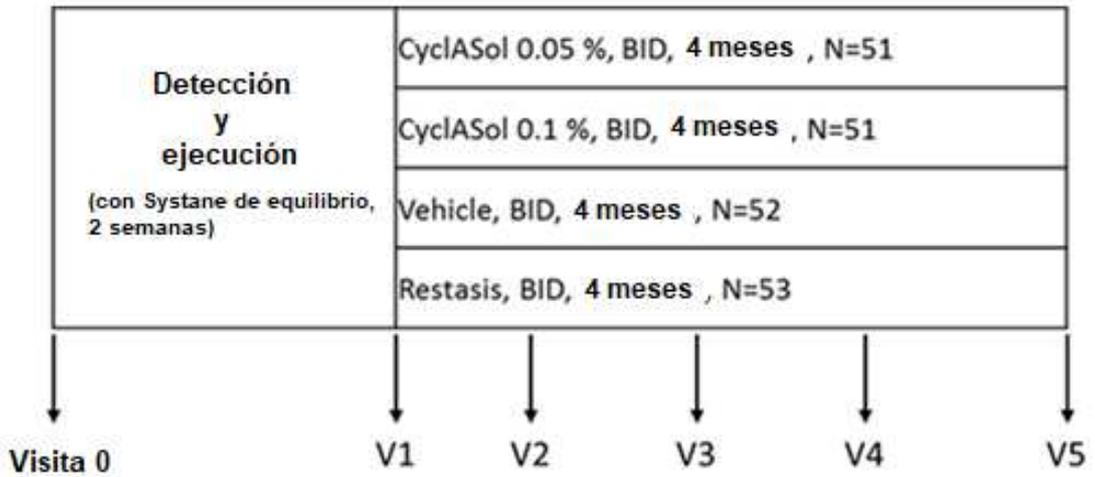


FIG. 1

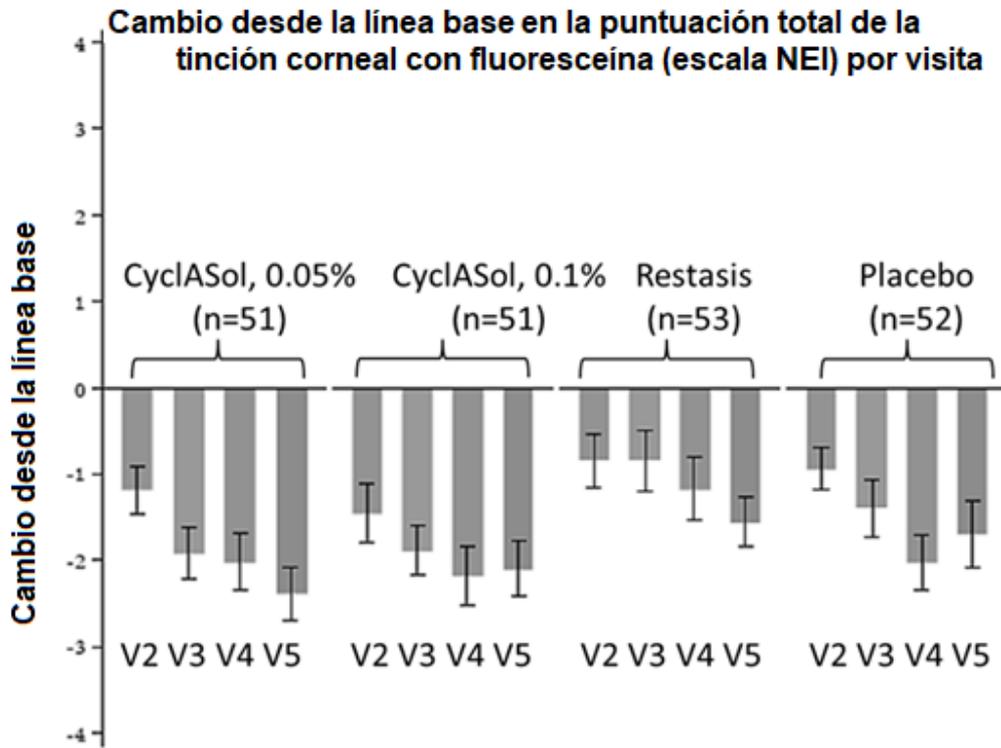


FIG. 2

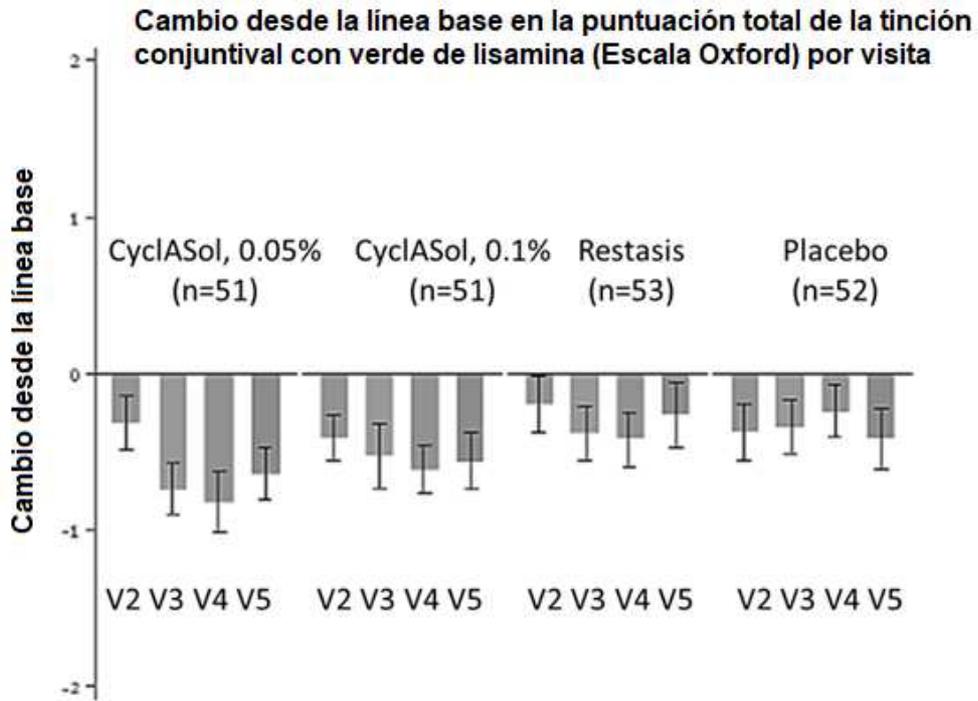


FIG. 3

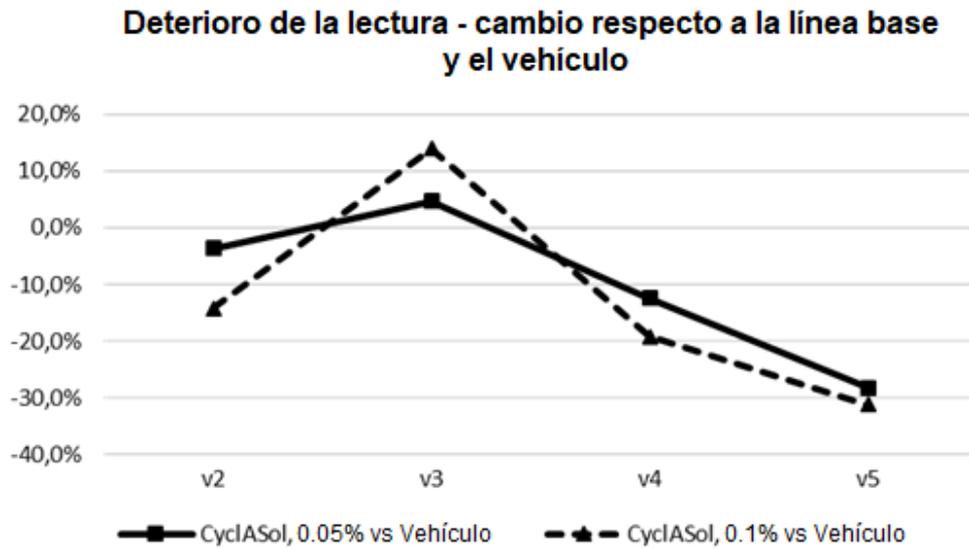


FIG. 4

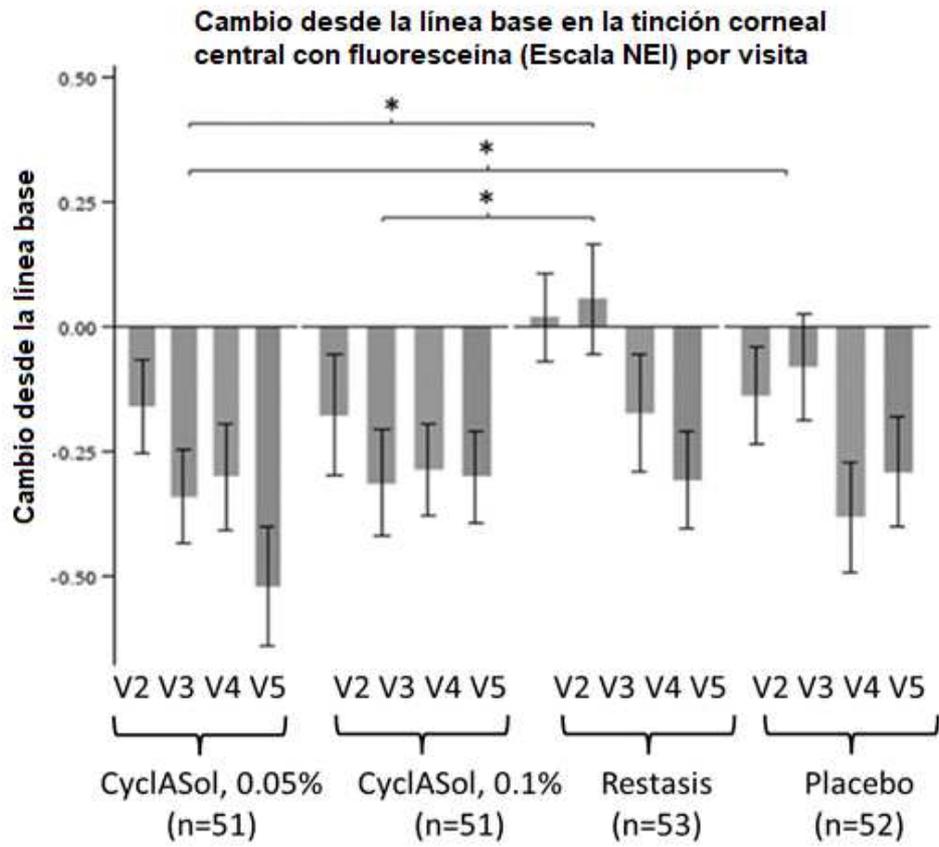


FIG. 5