

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 836 808**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 27/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2012** **PCT/GB2012/000330**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2012** **WO12136969**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2012** **E 12721571 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2020** **EP 2694048**

54 Título: **Tratamientos oftálmicos**

30 Prioridad:

05.04.2011 GB 201105731

05.04.2011 GB 201105732

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
28.06.2021

73 Titular/es:

**OPTOSOLVE RESEARCH & DEVELOPMENT LTD
(100.0%)**

**Trafalgar House, 261 Alcester Road South, Kings
Heath
Birmingham B14 6DT, GB**

72 Inventor/es:

SHARMA, ANANT

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 836 808 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

Tratamientos oftálmicos

- 5 La presente invención se refiere al campo de los tratamientos para afecciones del ojo humano o animal. Más particularmente pero no exclusivamente, se refiere a productos y métodos para reducir el dolor, la incomodidad, la inflamación y similares, dentro y alrededor del ojo humano y animal. Además, se refiere a productos y métodos para aliviar el problema de un ojo que carece de lubricación natural.
- 10 La búsqueda de mejores agentes analgésicos o para el tratamiento del dolor con menos inconvenientes y efectos secundarios es perenne y, a pesar de los recientes avances en farmacología, todavía existen situaciones en las que aún no se conoce un enfoque completamente satisfactorio.
- 15 Los opiáceos naturales, como la codeína y, en particular, la morfina, se han usado como analgésicos durante miles de años. Sin embargo, para ser efectivo, generalmente deben ingerirse, inhalarse o (más recientemente) inyectarse en el torrente sanguíneo. Por lo tanto, tienden a operar en todo el cuerpo, en lugar de ser posible localizar su efecto. Adicionalmente, los opiáceos tienden a tener efectos secundarios sobre la química cerebral; son notorias las propiedades narcóticas, que modifican la percepción y adictivas de la morfina y compuestos relacionados. Las dosis letales también pueden estar peligrosamente cerca de las dosis efectivas. Por lo tanto, los opiáceos tienden a restringirse únicamente a
- 20 usos esenciales, en los que su eficacia supera a sus inconvenientes. Los opioides son una clase más amplia de compuestos. Los opioides incluyen los opiáceos de origen natural, así como también los compuestos semisintéticos elaborados mediante la modificación química de opiáceos (por ejemplo, hidromorfona, oxicodona y buprenorfina); compuestos completamente sintéticos (por ejemplo, fentanilo, petidina y metadona); y según algunas clasificaciones, sustancias químicas endógenas que se generan naturalmente en el cuerpo tales como las endorfinas. Los opioides
- 25 totalmente sintéticos incluyen compuestos que tienen un alto grado de similitud estructural con los opiáceos naturales, así como también compuestos que tienen diferentes "cadenas principales" estructurales, pero que sin embargo parecen operar junto con receptores similares y/o tener un modo de acción similar a los opiáceos.
- 30 Excepto en unas pocas circunstancias limitadas, los opioides no han encontrado un uso generalizado cuando se aplican tópicamente o contra niveles menos severos de dolor.
- Una parte del cuerpo humano o animal con problemas específicos con respecto al manejo del dolor es el ojo. Ya sea por razones fisiológicas (el ojo tiene una densidad de fibras nerviosas mucho mayor que la piel), razones psicológicas o
- 35 ambas, el ojo suele ser un área peculiarmente sensible. Los tejidos del ojo también tienden a tener una estructura que no se encuentra en ninguna otra parte del cuerpo. Por ejemplo, las células epiteliales de la superficie de la córnea tienden a tener un perfil aplanado, en comparación con las células correspondientes a las capas externas de la piel, y además son no-queratinizantes, es decir no generan los filamentos de queratina que fortalecen la capa externa de la piel.
- También existen problemas específicos asociados con el ojo, un problema importante es que muchos de los productos farmacéuticos usados en el tratamiento de las afecciones oculares tienden a causar al menos irritación del ojo y su entorno
- 40 y, a menudo, dolor distinto (mientras que para muchos pacientes la tolerancia al dolor dentro y alrededor del ojo deben ser bajos en cualquier caso). El ojo humano, como los ojos de la mayoría de los animales vertebrados terrestres, requiere una lubricación e hidratación considerables para permitir un movimiento suave del ojo dentro de su cuenca y en todo el párpado del ojo, y para mantener la claridad de la visión. Esto generalmente se logra mediante la secreción de lágrimas
- 45 de las glándulas adyacentes al ojo. Las lágrimas también ayudan a mantener el ojo libre de cuerpos extraños y materiales irritantes, ya que estos habitualmente causan un incremento del flujo de lágrimas, lo que junto con el incremento de la velocidad de parpadeo, ayuda a eliminar la causa de la irritación. Una afección ocular de especial preocupación es el "ojo seco" (también denominado xeroftalmía o queratoconjuntivitis seca) en el que no se producen lágrimas suficientes para lubricar e hidratar completamente el ojo, los párpados y la cuenca del ojo y/o la producción de lágrimas no puede aumentar
- 50 de una manera normal en respuesta a la irritación del ojo. Un problema relacionado y más común es el "síndrome del ojo seco", también conocido como queratoconjuntivitis seca, una afección en la que los ojos no producen suficientes lágrimas o las lágrimas se evaporan demasiado rápido. Esto puede producir desde una leve incomodidad hasta niveles significativos de dolor, lo suficiente como para afectar la vida diaria del paciente.
- 55 Otra afección ocular preocupante es la blefaritis. La blefaritis es una afección en la que los bordes de los párpados se inflaman (enrojecen e hinchan) lo que puede provocar síntomas como: ardor, dolor o escozor en los ojos; pestañas legañas; y/o picazón en los párpados. La meibomititis o disfunción de las glándulas de Meibomio es una forma de blefaritis. La disfunción e inflamación de las glándulas sebáceas en los márgenes de los párpados (glándulas de Meibomio) provoca una producción reducida de las sustancias aceitosas (por ejemplo, los lípidos) necesarias para mantener el ojo
- 60 lubricado. La sustancia que se produce es más viscosa y menos efectiva para lubricar el ojo. En dichas condiciones en las que se reduce la lubricación del ojo, una complicación frecuente es que la visión se vuelve borrosa.
- Es conocido el uso de composiciones lubricantes, tales como "lágrimas artificiales", soluciones diluidas de polímeros solubles en agua (tales como hialuronato de sodio, hipromelosa y/o gel de carbómero) que sustituyen las lágrimas
- 65 naturales faltantes. Estos aliviarán temporalmente el movimiento del ojo y mejorarán la claridad de la visión. Sin embargo, no reducen los niveles de dolor en el ojo de manera significativa.

Si se administran analgésicos convencionales para reducir el dolor en el ojo, esto puede producir la desafortunada consecuencia de que cualquier disminución de la incomodidad conduce a la disminución de la velocidad de parpadeo. Esto reduce aún más la generación de lágrimas, lo que posiblemente empeora la afección de "ojo seco", lo que probablemente retrasa la recuperación de la afección y hace más probable que material extraño adventicio pueda entrar en el ojo sin ser expulsado, por tanto, daña aún más el ojo.

Sería conveniente poder tratar todas las formas de dolor o incomodidad localizados dentro y alrededor del ojo mediante analgésicos aplicados localmente, por ejemplo, en forma de gotas para los ojos, pomadas, geles, etcétera. Sin embargo, los analgésicos tópicos de uso común, como los AINE (por ejemplo, ibuprofeno), parecen no tener un efecto suficiente, mientras que los opiáceos aplicados tópicamente no parecen tener la eficacia de los opiáceos inyectados. Sin embargo, los efectos secundarios de los niveles efectivos de opiáceos inyectados probablemente serían inaceptables.

El documento WO2008/153746 describe formulaciones oftálmicas que comprenden un componente sustituto de la lágrima y un AINE para su uso en el tratamiento de ojos secos.

Faktorovich y otros (Journal of Refractive Surgery, vol.26, No. 12, 2010, 934-941) estudiaron el efecto de la administración tópica de una composición de sustitución de lágrimas que comprende 0,5 % de morfina sobre el dolor postoperatorio después de queratectomía fotorrefractiva.

La patente estadounidense núm. 6384043 de Peyman describe que ciertos opioides tienen un efecto analgésico en un ojo desnudo (es decir, un ojo en el que las células epiteliales se han eliminado como parte de un tratamiento, o se han penetrado localmente en el caso de una lesión ocular). Sin embargo, este efecto parecería ocurrir sólo donde se ha roto la capa epitelial de células, lo que quizás permita la penetración de esta capa por los opiáceos. Una hipótesis alternativa es que este daño en el ojo conduce a la aparición local de receptores de opioides, con los cuales los opioides aplicados tópicamente pueden interactuar de manera preliminar para bloquear la transmisión de señales de dolor a lo largo de los nervios.

Cualquiera que sea el mecanismo implicado, se ha encontrado que la morfina aplicada tópicamente tiene muy poco o ningún efecto analgésico cuando se aplica a un ojo sano (ver también Peyman y otros, British Journal of Ophthalmology 1994; 78: 138-141). Posiblemente no se esté produciendo la penetración, o no aparezcan los receptores necesarios, o ambos.

Parhizkari y otros (Chromatographia vol. 40, núm. 3/4, febrero de 1995, 155-158) desarrollaron un método de HPLC para investigar la estabilidad de una formulación oftálmica de tramadol al 0,5 % prevista para proporcionar un alivio postoperatorio de la cirugía de cataratas.

Por lo tanto, sería beneficioso diseñar una formulación analgésica de aplicación tópica que fuera efectiva en el ojo, tanto si el ojo está dañado como si no, particularmente para reducir el dolor inducido por tratamientos que de cualquier otra manera serían satisfactorios aplicados al ojo, o para reducir el dolor en infecciones y afecciones oculares en general.

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos y composiciones que eviten algunos o todos los problemas anteriores y proporcionen algunos o todos los beneficios anteriores.

La invención es según se define en las reivindicaciones adjuntas.

De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición acuosa administrable tópicamente a un ojo humano o animal, que comprende una solución acuosa de al menos un medio lubricante oftálmico polimérico soluble en agua y una cantidad efectiva de tramadol, que comprende un lágrimas o composición lubricante oftálmica, aplicable al ojo en forma de gotas, para su uso en el tratamiento de ojos secos y doloridos.

Ventajosamente, dicho medio lubricante oftálmico polimérico soluble en agua comprende un polímero soluble en agua que porta una pluralidad de grupos polares iónicos o no iónicos, tales como grupos hidroxilo, grupos amino, grupos ácido carboxílico y sales de estos.

Dicho medio lubricante oftálmico polimérico puede comprender hialuronato de sodio.

Dicho medio lubricante oftálmico polimérico puede comprender hipromelosa (también conocida como hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC).

Dicho medio lubricante oftálmico polimérico puede comprender gel de carbómero.

El medio lubricante oftálmico polimérico puede comprender uno o más demulcentes o agentes mucoprotectores alternativos.

Dichos demulcentes pueden comprender uno o más derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa.

- Dichos demulcentes pueden comprender glicerol.
- 5 Dichos demulcentes pueden comprender un dextrano, opcionalmente dextrano-70 (un dextrano que tiene un peso molecular de aproximadamente 70 000). La composición acuosa puede comprender un poliol como se define en la presente descripción.
- Dicho poliol puede comprender un azúcar, un alcohol de azúcar, un ácido de azúcar o un ácido urónico.
- 10 Dicho alcohol de azúcar puede comprender sorbitol y/o manitol.
- Dicho poliol puede comprender sorbitol, manitol, glicerol o propilenglicol.
- El poliol puede comprender poli (alcohol vinílico) y/o polietilenglicol.
- 15 La composición acuosa puede comprender una combinación de polioles, opcionalmente glicerol y sorbitol o glicerol y propilenglicol.
- La composición acuosa puede comprender un ácido policarboxílico o una sal de este, opcionalmente un carbómero.
- 20 La composición acuosa puede comprender uno o más lípidos. Dichos lípidos pueden comprender fosfolípidos.
- La composición acuosa puede comprender al menos un compuesto surfactante adaptado para reducir la tensión superficial de la composición.
- 25 La composición acuosa puede comprender un modificador de la viscosidad. Preferentemente, la composición acuosa tiene una viscosidad de entre 1 y 20 centipoises.
- Ventajosamente, la composición acuosa tiene una viscosidad de al menos 2 centipoises, opcionalmente al menos 5 centipoises.
- 30 Preferentemente, la composición acuosa tiene un pH de al menos 6,5.
- Ventajosamente, la composición acuosa tiene un pH de hasta 8,0.
- 35 La composición acuosa puede tener un pH en o cerca del intervalo de pH 6,8 a pH 7,8.
- Preferentemente, la composición acuosa tiene una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 200 a 400 miliosmoles por kilogramo de agua.
- 40 Ventajosamente, dicha osmolalidad está en el intervalo de 250 a 350 miliosmoles por kilogramo de agua.
- En una primera modalidad, se incluye tramadol como analgésico.
- El tramadol tiene afinidad por los receptores 5-HT.
- 45 La composición acuosa puede comprender al menos un 0,01 % y hasta un 2 % peso/volumen de tramadol.
- Opcionalmente, la composición acuosa comprende al menos 0,1 % peso/volumen de tramadol.
- 50 La composición acuosa puede comprender entre 0,25 % y 1,25 % peso/volumen de tramadol.
- La composición acuosa puede comprender además un agente antimicrobiano, como un antibiótico.
- La composición acuosa puede comprender además un agente antialérgico, tal como un antihistamínico, un cromoglicato y/o un agente antiinflamatorio.
- 55 Preferentemente, dicha composición acuosa se usa en el tratamiento de afecciones que implican deficiencias en las lágrimas naturales del ojo.
- 60 Ventajosamente, dicha composición acuosa es para uso en el tratamiento del ojo seco, como se define en la presente descripción.
- Preferentemente, dicha composición comprende una composición de aplicación tópica.
- 65 Dicha composición puede comprender gotas para los ojos, una crema, un gel, un ungüento o similares.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una solución acuosa de al menos un medio lubricante oftálmico polimérico soluble en agua y una solución acuosa de tramadol, para su uso en el tratamiento de una afección que implica deficiencias en las lágrimas naturales en el ojo humano o animal por administración en el ojo sustancialmente simultáneamente.

Ventajosamente, la composición acuosa es como se describe en el primer aspecto anterior.

De acuerdo con el tercer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición de lágrimas artificiales que comprende tramadol para su uso en el tratamiento del dolor asociado con el ojo seco o el síndrome del ojo seco del ojo humano o animal.

Preferentemente, dicha composición comprende una composición de aplicación tópica. Dicha composición puede comprender gotas para los ojos, una crema, un gel, un ungüento o similares.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición de lágrimas artificiales que comprende tramadol para su uso en el alivio del dolor en el ojo seco o en el síndrome del ojo seco.

Las modalidades de la presente invención y la descripción se describirán ahora más particularmente a manera de Ejemplos.

En un primer ejemplo, se trató un ojo con gotas de pilocarpina para provocar la constricción de la pupila (en este ejemplo particular, como parte de un procedimiento de diagnóstico oftálmico, aunque la pilocarpina también se usa terapéuticamente). Estas gotas pueden causar una incomodidad significativa y una formación excesiva de lágrimas, lo que posiblemente elimina la pilocarpina del ojo antes de que surta efecto. Sin embargo, cuando se administraron gotas que contiene tramadol antes o junto con las gotas de pilocarpina, la incomodidad y la formación de lágrimas se redujeron considerablemente. También se podría producir una constricción efectiva con niveles significativamente más bajos de pilocarpina. Administrado inmediatamente después o junto con la administración de tramadol, se encontró que la pilocarpina al 0,5 % peso/volumen es tan efectivo como la pilocarpina al 1 % peso/volumen administrada sin tramadol presente. Esto implica que el tramadol podría mejorar la absorción de otros fármacos.

En un segundo ejemplo, una composición que contiene ciclosporina se administraría normalmente al ojo en el tratamiento postoperatorio después de un trasplante de córnea, para evitar el rechazo del trasplante. Sin embargo, esto conduciría a niveles adicionales significativos de incomodidad en el ojo. La adición de tramadol al 0,5 % peso/volumen a la composición reduciría significativamente la incomodidad y también debería mejorar la eficacia de la ciclosporina.

En un tercer ejemplo, se preparó una formulación de colirio oftálmico convencional, pero con la adición de tramadol al 0,5 % peso/volumen. Esta formulación se administró al ojo izquierdo de un sujeto sano de 47 años. La sensibilidad en el ojo izquierdo se redujo notablemente dentro de los 3 minutos de la instilación de la formulación de tramadol, y este efecto adormecedor duró al menos 30 minutos. La sensibilidad en el ojo derecho se mantuvo normal. No se observaron efectos secundarios.

En un cuarto ejemplo, la administración de la formulación de gotas para los ojos que contiene tramadol del tercer ejemplo a un paciente que sufre de "ojo seco" redujo la incomodidad resultante como se esperaba. Sin embargo, esta reducción de la incomodidad aparentemente condujo a una reducción del parpadeo, la sequedad permaneció y los signos físicos no mejoraron. Cuando en su lugar se aplicó una composición de "lágrimas artificiales" convencional, esta composición que contenía una formulación lubricante que comprendía hialuronato de sodio, hipromelosa y/o gel de carbómero, el ojo estaba mejor lubricado y los signos físicos mejoraron. Sin embargo, persistió la incomodidad, que para muchos pacientes conduciría a acciones como frotarse el ojo afectado, que contrarresta gran parte de la mejoría. Sin embargo, cuando se añadió tramadol al 0,5 % peso/volumen a la composición lubricante de "lágrimas artificiales" y esta combinación se administró al ojo, el dolor y la sequedad se redujeron simultáneamente y todos los síntomas y signos mejoraron significativamente más rápidamente.

En un quinto ejemplo, se preparó una formulación convencional de "lágrimas artificiales" como estándar, que contenía una formulación lubricante oftálmica acuosa que comprendía hialuronato de sodio, hipromelosa y gel de carbómero. También se preparó una nueva de formulación de "lágrimas artificiales" que incorpora la presente invención, que tiene sustancialmente la misma composición que la formulación convencional anterior, con la adición de 0,5 mg de tramadol por 100 mL de "lágrimas artificiales" (es decir, 0,5 % peso/volumen de tramadol).

La formulación de lágrimas artificiales convencional se administró al ojo de un paciente que padecía ojo seco. Esto lubricó el ojo y mejoraron algunos signos físicos. Sin embargo, la incomodidad que se había desarrollado antes de esta administración no se redujo.

Cuando se administró la nueva formulación de lágrimas artificiales que contenía tramadol a un ojo de un paciente que padecía ojo seco, no solo se lubricaba con éxito el ojo, lo que favorecía la cicatrización, sino que la incomodidad se reducía significativamente.

Puede estar presente una gama amplia de componentes adicionales o alternativos en la formulación de "lágrimas artificiales", tanto para estimular su efecto lubricante como para otros fines. Así, pueden incluir demulcentes (agentes calmantes) o agentes mucoprotectores, que tienden a formar películas calmantes y protectoras sobre una superficie como la del ojo.

En "lágrimas artificiales", pueden usar derivados de celulosa para este propósito, dichos como CMC (carboximetilcelulosa) o HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa, también conocida como hipromelosa - ver arriba). El glicerol es un demulcente de bajo peso molecular, mientras que los dextranos son demulcentes de alto peso molecular (se cree que el dextrano-70, un dextrano que tiene un peso molecular de aproximadamente de 70 kilo Daltons, es particularmente adecuado). La elección de componentes de alto o bajo peso molecular probablemente depende de los requisitos de viscosidad de la composición (para más detalles, ver más abajo); los derivados de celulosa anteriores aumentarán la viscosidad significativamente, por ejemplo.

Se plantea la hipótesis de que los polioles en general serían componentes beneficiosos para dichas composiciones lubricantes. En el contexto de la presente solicitud, el término "poliol" debe entenderse que se refiere a cualquier compuesto orgánico que tenga al menos dos grupos hidroxilo (-OH) adyacentes, en los que estos grupos -OH no se mantienen en una conformación de tranvía, con relación entre sí. Dichos polioles pueden tener una cadena principal de estructura lineal, ramificada o cíclica, y pueden estar sustituidos o no sustituidos, siempre que sean solubles en agua y farmacéuticamente aceptables. El término "poliol" incluye por tanto moléculas de cadena corta, que incluye a dioles y trioles, así como también moléculas de cadena más larga, de peso molecular más alto con números grandes o incluso indeterminados de grupos hidroxilo. Son igualmente posibles mezclas de polioles.

Los ejemplos de polioles adecuados incluyen azúcares, alcoholes de azúcar, ácidos de azúcar y ácidos urónicos. Los alcoholes de azúcar preferidos incluyen manitol y sorbitol. Los polioles de cadena corta como el glicerol o el propilenglicol también son muy útiles en estas formulaciones, el glicerol es un componente particularmente adecuado con respecto a esto.

También resultan particularmente útiles las mezclas de glicerol con otros polioles, tales como glicerol/sorbitol y glicerol/propilenglicol.

Para formar una composición de viscosidad más alta o incluso ligeramente gelificada, pueden usar modificadores de viscosidad convencionales tales como celulósicos o incluso gelatina, pero no es esencial usar dichos reactivos poliméricos de alto peso molecular. Con polioles presentes, la adición de un aditivo como un borato dará como resultado un grado de reticulación suelta entre los grupos hidroxilo de diferentes moléculas (el borato tenderá a formar complejos lábiles con los grupos hidroxilo). Por tanto, la viscosidad de la composición aumentará y, por ejemplo, puede controlar la regulación del nivel preciso de borato añadido. Esta acción también dependerá del pH, por lo que podría producirse un sistema que se espese o gelifique una vez administrado, ya que su pH cambió al de su entorno inmediato o adyacente al ojo. Por tanto, un poliol como el glicerol puede actuar tanto como demulcente como regulador de la viscosidad.

También pueden incluirse emulsiones y geles de varios compuestos.

Las lágrimas naturales contienen lípidos y pueden usar compuestos análogos en las lágrimas artificiales. Pueden incluirse fosfolípidos, particularmente fosfolípidos aniónicos (tanto del grupo de gel de hidroxipropil guar como del grupo de gel de lípidos basado en carbómero).

Pueden usarse surfactantes, particularmente surfactantes no iónicos tales como polisorbatos, poloxámeros y copolímeros de bloques tetrafuncionales, para reducir la tensión superficial de la composición lagrimal y así mejorar la humectación de la superficie del ojo; también pueden incluirse surfactantes iónicos.

Otros polímeros solubles en agua que se han incorporado con éxito en formulaciones de lágrimas artificiales incluyen alcohol polivinílico (PVA), polietilenglicol (PEG) y carbómeros (que son principalmente polímeros de poliácrito; los carbómeros Carbopol® son un buen ejemplo). La polivinilpirrolidona (PVP) también se ha usado con cierto éxito. Algunas formulaciones de lágrimas artificiales pueden contener hidrocarburos, tales como vaselina blanca, aceite mineral y parafina blanda blanca, aunque dichos materiales son en general más apropiados para las correspondientes formulaciones de pomadas lubricantes para los ojos.

Normalmente se desea que las composiciones de lágrimas artificiales, como las de la presente invención, tengan una viscosidad mejorada o incluso que estén ligeramente gelificadas. Esto aumenta el tiempo de retención de las composiciones líquidas en el ojo y/o aumenta el efecto de confort/suavidad/amortiguación experimentado por el paciente cuando la composición se administra al ojo seco y dolorido.

Generalmente se requiere una viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 centipoises, preferentemente de aproximadamente 2 a 20 centipoises e idealmente en el intervalo de aproximadamente 5 a 20 centipoises.

Las lágrimas artificiales también deben formularse para tener un pH y una osmolalidad compatibles con el ojo. Por tanto, las composiciones tendrán un pH en el intervalo de aproximadamente 6,8 a 7,8.

Alternativamente, como se mencionó anteriormente, las lágrimas artificiales podrían tener un pH ligeramente fuera de este intervalo, de modo que a medida que las lágrimas artificiales cambian el pH durante el uso, hacia el del ojo, su viscosidad efectiva aumenta.

5 La osmolalidad deseada de las composiciones estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 250 a 350 miliosmoles/kilogramos de agua. Esto generalmente se ajustará con cloruro de sodio o potasio, aunque si están presentes otras sales como los boratos (ver arriba), estas también contribuirán. Las composiciones de lágrimas artificiales de la presente invención pueden aplicar tópicamente a la córnea para aliviar los síntomas del ojo seco, cualquiera que sea su causa. Las composiciones pueden emplearse igualmente como gotas de humedad ocular, gotas de confort ocular o
10 lubricantes oculares. En estos casos, las gotas serían convenientemente aplicables como una o dos gotas, ya sea directamente en la córnea o en el fondo de saco del ojo. También pueden preparar ungüentos y cremas oftálmicas lubricantes que contengan tramadol como se describe en la presente.

15 Cuando la lubricación es baja y es posible que los cuerpos extraños no se eliminen fácilmente del ojo, el daño a la superficie del ojo o sus alrededores es motivo de preocupación. Esto puede provocar una infección subsecuente. Por tanto, puede ser aconsejable incluir un agente antimicrobiano, típicamente un antibiótico, en las lágrimas artificiales/lubricante oftálmico.

20 También puede ser beneficioso administrar un medicamento antialérgico incluyéndolo en las lágrimas artificiales/lubricante oftálmico; estos medicamentos antialérgicos incluyen antihistamínicos, cromoglicatos y agentes antiinflamatorios (por ejemplo, esteroides).

25 Cuando se emplee tramadol en lágrimas artificiales u otras composiciones lubricantes oftálmicas, debería aliviar el dolor y el estrés que resultan de la falta de lubricación del ojo, al tiempo que complementa o incluso reemplaza las lágrimas naturales; que ayuda a calmar, humedecer y lubricar el ojo, para evitar más daño a la córnea y otros tejidos adyacentes; y para fomentar la curación (o al menos actuar como paliativo hasta que se complete la curación natural).

30 En un sexto ejemplo, una infección del ojo del sujeto requirió tratamiento con antibióticos. Sin embargo, el sujeto no pudo abrir el párpado respectivo debido al consecuente dolor. La administración de una formulación de gotas para los ojos que comprende 0,5 % peso/volumen de tramadol redujo rápidamente la incomodidad, que permitió la abertura del párpado. Esto no solo permitió la administración de los antibióticos, sino que además permitió una visión razonable en el ojo tratado y pareció ayudar a la resolución de la infección más rápidamente de lo esperado.

35 En un séptimo ejemplo, un hombre de 49 años presentó una enfermedad ocular alérgica, lo que resultó en un picor prolongado significativo. Este picor mejoró dentro de unos pocos minutos después del tratamiento con un colirio que contenía tramadol al 0,5 % peso/volumen y el enrojecimiento asociado mejoró con el tiempo, más rápido que con el tratamiento convencional con gotas salinas solas. Experimentos posteriores demostraron que un colirio que contenía un 1,0 % peso/volumen de tramadol producía resultados aún más rápidos y efectivos.

40 En un octavo ejemplo, un hombre de 49 años presentó ojos secos y películas lagrimales inestables, síntomas típicos del "ojo seco". La osmolaridad lagrimal del paciente mejoró, después del uso de un colirio que contenía tramadol al 0,5 % peso/volumen en un ojo, de 312 miliOsmoles antes de la instilación del colirio a 299 miliOsmoles una hora después de la instilación. El dolor involucrado también se redujo. El uso de un colirio que contenía tramadol al 1,0 % en volumen redujo aún más el dolor del paciente.

45 En un noveno ejemplo, a un hombre de mediana edad con blefaritis y sin tinción corneal, pero con un tiempo reducido de ruptura de lágrimas, se le administraron gotas para los ojos que contenían tramadol al 1,0 % peso/volumen. La blefaritis mejoró, al igual que el tiempo de ruptura de las lágrimas, junto con una mejoría de los síntomas irritables.

50 El tratamiento con tramadol debe ayudar con enfermedades que causan incomodidad o dolor en los ojos, como ojo seco y queratoconjuntivitis seca.

55 Se plantea la hipótesis de que la eficacia particular del tramadol puede deberse a que interactúa no solo con los receptores opioides, sino también con los receptores 5-HT (además conocidos como receptores de monoamina), que median la liberación de serotonina. (La serotonina además se conoce como 5-hidroxitriptamina, por tanto, 5-HT). Por consiguiente, la serotonina liberada podría generar beneficios, que se asocia, por ejemplo, con efectos ansiolíticos, y/o la interacción con los receptores de serotonina podría ayudar a mantener el tramadol localizado cerca del lugar del dolor.

60 Una distinción adicional entre la presente invención y los usos previos de opioides como analgésicos es que los opioides generalmente solo se han considerado para uso en casos de dolor severo, en los que su efecto analgésico supera sus inconvenientes. En la presente invención, se ha encontrado que el tramadol se puede usar contra niveles más bajos de dolor, sin efectos secundarios significativos u otros inconvenientes.

REIVINDICACIONES

1. Una composición acuosa administrable tópicamente a un ojo humano o animal, que comprende una solución acuosa de al menos un medio lubricante oftálmico polimérico soluble en agua y una cantidad efectiva de tramadol, que comprende lágrimas artificiales o una composición lubricante oftálmica, aplicable al ojo en forma de gotas, para su uso en el tratamiento de ojos secos y doloridos.
2. Una composición acuosa para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende entre 0,01 % y 2 % peso/volumen de tramadol.
3. Una composición acuosa para su uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho medio lubricante oftálmico polimérico soluble en agua comprende un polímero soluble en agua que porta una pluralidad de grupos polares iónicos o no iónicos.
4. Una composición acuosa para su uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el medio lubricante oftálmico polimérico soluble en agua comprende al menos uno de hialuronato de sodio, gel de carbómero (poliacrilato) e hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC).
5. Una composición acuosa para su uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos una especie de surfactante adaptado para reducir la tensión superficial de la composición acuosa.
6. Una composición acuosa para su uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:
 - a) la composición tiene una viscosidad de entre 1 y 20 mPa-s (centipoise) y/o
 - b) la composición tiene un pH en el intervalo de pH 6,5 a pH 8,0 y/o
 - c) la composición tiene una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 200 a 400 miliosmoles por kilogramo de agua.
7. Una solución acuosa de al menos un medio lubricante oftálmico polimérico soluble en agua y una solución acuosa de tramadol, para su uso en el tratamiento de una afección que implica deficiencias en las lágrimas naturales en el ojo humano o animal mediante la administración al ojo de manera sustancialmente simultánea.
8. Una solución acuosa para su uso como se reivindica en la reivindicación 7, en donde dicha solución acuosa de al menos un medio lubricante oftálmico polimérico y dicho tramadol se proporcionan en una única solución acuosa.
9. Una solución acuosa para su uso como se reivindica en la reivindicación 8, en donde dicha composición acuosa única comprende una composición acuosa como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.