

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 984 281**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/136** (2006.01)  
**A61K 31/585** (2006.01)  
**A61K 31/145** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2016 PCT/US2016/020683**  
(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2016 WO16141182**  
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2016 E 16759492 (8)**  
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2024 EP 3265103**

---

(54) Título: **Composiciones que comprenden un antagonista de la aldosterona para su uso en el tratamiento de ojos secos**

(30) Prioridad:

**03.03.2015 US 201562127362 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.10.2024**

(73) Titular/es:

**YEE, RICHARD W. (50.0%)  
3402 Robinwood St.  
Houston, TX 77005, US y  
HUGHES, KENNETH (50.0%)**

(72) Inventor/es:

**YEE, RICHARD W. y  
HUGHES, KENNETH**

(74) Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

Observaciones:

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

**ES 2 984 281 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden un antagonista de la aldosterona para su uso en el tratamiento de ojos secos

### Campo de la invención

- 5 En el presente documento se divultan composiciones para su uso en administración tópica en una región ocular de un paciente para el tratamiento del ojo seco.

### Antecedentes de la invención

Las enfermedades de la superficie ocular afectan a millones de estadounidenses cada año (véase Schein et al., American J. Ophthalmology, 124:723-738, (1997)). Una de tales enfermedades de la superficie ocular, la "enfermedad del ojo seco", una descripción genérica de una enfermedad de la superficie ocular de la película lagrimal puede causar dolor considerable y malestar a quienes la padecen. Los casos leves pueden presentar solamente síntomas de sequedad o irritación, mientras que los casos más graves pueden incluir sensaciones de ardor o deficiencias sustanciales de la visión de una persona.

10 La sequedad crónica puede afectar de forma negativa las actividades diarias normales, tales como leer, conducir y realizar actividades al aire libre, entre otras cosas. Las enfermedades de la superficie ocular, tales como el ojo seco, van en aumento, y particularmente entre las poblaciones de mayor edad. Se ha estimado que aproximadamente 4.9 millones de estadounidenses de 50 años o más tienen ojo seco o enfermedad crónica del ojo seco y el número de mujeres parece superar en número a los hombres igualmente afectados, (véase Smith, The Ocular Surface 5(2): 93-407 (2007)).

15 20 El ojo seco por lo general se divide en dos grandes clases ojo seco por deficiencia de lágrimas acuosas (ADDE) y ojo seco evaporativo (EDE). El primero, ADDE, generalmente se refiere a un trastorno en el que las glándulas lagrimales no pueden producir suficiente cantidad del componente acuoso de las lágrimas para mantener una superficie ocular sana. El ADDE se puede dividir a su vez en dos subclases principales, ojo seco con síndrome de Sjogren y ojo seco sin síndrome de Sjogren (deficiencias primarias y secundarias de la glándula lagrimal,

25 obstrucción de los conductos de la glándula lagrimal, hiposecreción refleja, bloqueo motor reflejo). El último, EDE, se caracteriza generalmente por una pérdida excesiva de agua de la superficie ocular debido a la evaporación. Al igual que con el ADDE, el EDE también se puede dividir en dos subclases principales - EDE de causa intrínseca y el de causa extrínseca. Las causas intrínsecas pueden incluir inflamación de las glándulas de meibomio que producen la parte lípida o aceitosa de las lágrimas que ralentiza la evaporación y mantiene las lágrimas estables, trastornos de los párpados y parpadeo poco frecuente. El EDE a menudo se conoce como blefaritis posterior, enfermedad de las glándulas de meibomio o meibomitis. Las causas extrínsecas pueden incluir otros trastornos, enfermedades o infecciones de la superficie ocular, el uso de lentes de contacto y alergias.

30 35 Muchas enfermedades de la superficie ocular, incluido el ojo seco, se caracterizan por la presencia de una vía final común de lesiones relacionadas con la inflamación durante el examen de la superficie ocular. Los signos tempranos de enfermedad de la superficie ocular, primarios o secundarios a la inflamación pueden incluir además enrojecimiento, quemosis y/o vasculatura congestionada (generalmente localizada en la conjuntiva bulbar o palpebral). La enfermedad de la superficie ocular en fases tardías se manifiesta a menudo de manera más avanzada debido a una inflamación inadecuada, intermitente y/o no tratada. Los signos y síntomas de la enfermedad madura de la superficie ocular incluyen vascularización del margen anterior del párpado alrededor del orificio, obstrucción de diversos grados de la secreción de meibum, grados de viscosidad y turbidez del meibum, vascularización del margen del párpado posterior de la zona A, calasia y pérdida y/o prolusión de la glándula de meibomio. Estas lesiones pueden ir acompañadas de vascularización, lo que sugiere procedimientos tanto agudos como crónicos que continuarán a menos que múltiples enfoques de tratamiento repriman las vías finales comunes que promueven la morbilidad crónica asociada con los diversos grados y frecuencia de las agresiones inflamatorias.

40 45 50 Se ha identificado una serie de factores de riesgo que se correlacionan con el desarrollo del ojo seco e incluyen ser mujer, edad avanzada, terapia posmenopáusica con estrógenos, diabetes, una dieta baja en ácidos grasos esenciales omega 3 o tener una alta proporción de ácidos grasos omega 6 y omega 3, cirugía refractiva, deficiencia de vitamina A, radioterapia, trasplante de médula ósea, hepatitis C, determinadas clases de medicamentos sistémicos y oculares, incluidos los antihistamínicos (véase Smith, 2007). Otros factores de riesgo pueden incluir deficiencias autoinmunes, infecciones microbianas (virales y/o bacterianas), enfermedades del tejido conectivo, quimioterapia sistémica contra el cáncer y determinados medicamentos (véase Smith, 2007).

55 55 Las soluciones actuales para el tratamiento del ojo seco incluyen suplementos de lágrimas (por ejemplo, lubricantes), retención de lágrimas, estimulación de lágrimas, sustitutos de lágrimas, terapia antiinflamatoria y esencialmente ácidos grasos, y estrategias ambientales (véase Pflugfelder, The Ocular Surface 5(2): 163-178, 2007). Ejemplos no limitantes de soluciones actuales incluyen lágrimas artificiales tópicas, ciclosporina A tópica

(disponible comercialmente como RESTASIS®), ácidos grasos omega 3 sistémicos, linaza sistémica, antibióticos orales (es decir, minociclina, doxiciclina, tetraciclina, azitromicina), antibióticos tópicos, esteroides orales, esteroides tópicos, no esteroides tópicos, gotas tópicas antialérgicas, así como procedimientos manuales, que incluyen la apertura mecánica y la limpieza de glándulas bloqueadas (por ejemplo, LIPIFLOW®), terapia con luz pulsada intensa, tapones puntuales y cauterio puntual. De las soluciones analizadas, los lubricantes son la solución más fácil, menos invasiva y la más utilizada para el ojo seco. Los efectos de los lubricantes, sin embargo, son efímeros y requieren una constante reaplicación para un alivio sostenido. Ninguna de las soluciones actuales es suficiente: se necesita una solución de espectro más amplio para aliviar los síntomas asociados con la enfermedad del ojo seco.

La presente divulgación se refiere al tratamiento tópico de enfermedades de la superficie ocular, particularmente al ojo seco, con aplicaciones tópicas de al menos un antagonista de la aldosterona en el ojo o estructuras anexiales circundantes que lo rodean o adyacentes a la superficie ocular (incluyendo la película lagrimal, córnea, conjuntiva incluyendo células caliciformes, linfáticos oculares, párpados, glándulas de los párpados incluyendo glándulas de meibomio, glándulas de Zeiss y Wolfking, etc.), como una forma de proporcionar concentraciones terapéuticamente útiles del fármaco en su sitio de acción. Esta clase de fármacos tópicos con sus efectos diuréticos, antiandrogénicos y otras acciones farmacológicas no especificadas sobre la superficie ocular pueden ser terapéuticas de forma local al tiempo que minimizan la entrada del fármaco al torrente sanguíneo y, por lo tanto, previenen o evitan posibles efectos secundarios sistémicos. Las aplicaciones tópicas pueden incluir otros agentes activos tales como antibióticos, incluida la dapsona (diaminodifenilsulfona (DDS)).

Los antagonistas de la aldosterona se han utilizado en las industrias cosmética y del cuidado de la piel. Por ejemplo, la espironolactona, antagonista de la aldosterona, se ha utilizado como ingrediente en composiciones cosméticas para el cuidado de la piel y el cabello (U.S. Pat. App. Pub. No. 2010/0029574 y U.S. Pat. No. 7,879,910). Además, la espironolactona se ha utilizado en la industria farmacéutica para el tratamiento de afecciones de la piel (EP Pat. No. 0582458, PCT Pat. App. Pub. No. WO 2010/038234, y U.S. Pat. App. Pub. No. 2013/0143850), y para el tratamiento del glaucoma (U.S. Pat. No. 3,551,554). La industria de la corrección óptica también ha empleado el uso de antagonistas de la aldosterona y se han descrito métodos para producir lentes de contacto que emplean espironolactona entre otros antagonistas de la aldosterona (US Pat. App. Pub. No.: 2012/01 13384). Otros métodos de uso de la espironolactona se divulan en U.S. Pat. No. 8,003,690, EP Pat. No. 0126684, U.S. Pat. App. Pub. Nos. 2010/0003354 y 2006/0210604, y PCT Pat. App. Pub. Nos. WO 2012/0931 17 y WO 2013/170317. La espironolactona se utiliza en el tratamiento del hiperaldosteronismo, el acné en adolescentes y adultos y el hirsutismo femenino. Véase también, Arita, R., Zavala, M., & Yee, R.W., "MGD Diagnosis", Curr Ophtalmol Rep, 49-57 (June 4, 2014); Kim, G.K. y Del Rosso, J.Q., "Oral Spironolactone in Post-teenage Female Patients with Acne Vulgaris", J Clin Aesthet Dermatol, 5(3): 37-50 (Mar. 2012); Tavakkoli, F., "Review of the role of Spironolactone in the therapy of children", 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines (Mar 21, 2011).

Sin embargo, hasta la fecha, los antagonistas de la aldosterona, incluida la espironolactona, no se han utilizado para el tratamiento de trastornos de la superficie ocular, en particular la enfermedad del ojo seco. Los antagonistas de la aldosterona son, como su nombre lo sugiere, antagonistas del receptor en el receptor de mineralocorticoides. El antagonismo de estos receptores inhibe la resorción de sodio en el conducto colector de la nefrona en los riñones. Esto interfiere con el intercambio de sodio/potasio, reduciendo la excreción urinaria de potasio y aumentando ligeramente la excreción de agua (diuresis). Además, los antagonistas de la aldosterona, tales como la espironolactona, también se pueden emplear con el fin de reducir la actividad androgénica elevada o no deseada en el cuerpo en su sitio de acción y posiblemente demostrar efectos clínicos positivos en las glándulas del ojo y las estructuras circundantes basándose en la mejoría del cuadro clínico observada por nuestros pacientes al utilizar una aplicación tópica para los ojos.

Como se proporciona en el presente documento, se ha demostrado que los antagonistas de la aldosterona tienen eficacia clínica en pacientes que presentan una variedad de síntomas y signos de ojo seco, enfermedad externa de la superficie ocular.

#### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a las realizaciones como se caracterizan en las reivindicaciones. La presente divulgación amplía el uso de antagonistas de la aldosterona para incluir antagonistas de la aldosterona para su uso en el tratamiento de la enfermedad ocular del ojo seco.

El ojo seco incluye ADDE, EDE y ojo seco crónico en general, queratoconjuntivitis, tales como queratoconjuntivitis primaveral, queratoconjuntivitis atópica y queratoconjuntivitis seca.

Las composiciones para su uso de acuerdo con la presente invención comprenden una cantidad eficaz de al menos un antagonista de la aldosterona escogido entre espironolactona, eplerenona, canrenona (por ejemplo, canrenoato de potasio), prorenona (por ejemplo, prorenoato de potasio), mexrenona (por ejemplo, mexrenoato de potasio) o combinaciones que los comprenden, así como isómeros, que son estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, confórmeros, rotámeros o tautómeros, sales o solvatos de los mismos, y un portador

- farmacéuticamente aceptable. Además, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser cualquier portador. En aspectos particulares, el portador puede ser uno cualquiera o más entre agua, una solución acuosa, un polímero tal como hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa o HPMC), vaselina, aceite mineral, aceite de ricino, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, ácido hialurónico (hialuronano o HA), glicerina, alcohol polivinílico, polietilenglicol (PEG) tal como polietilenglicol 400 (PEG 400), propilenglicol (PG), polisorbato 80, povidona y/o dextrano. El antagonista de la aldosterona puede estar presente en el portador en peso o en volumen en una cantidad desde 0.05 % a 10 %, o desde 0.05 % a 1 %, o desde 0.05 % a 0.5 %, o desde 0.3 % a 0.8 % o desde 0.4 % a 1.2 %, o desde 0.6 % a 1.5 %, o desde 1 % a 2 %, o desde 3 % a 4 %, y así sucesivamente.
- 10 Las realizaciones descritas en el presente documento pueden proporcionar una composición para su uso de acuerdo con la presente invención que consiste esencialmente en al menos, el un antagonista de la aldosterona mencionado anteriormente (incluidos isómeros, que son estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, confórmeros, rotámeros y tautómeros, sales y solvatos de los mismos), y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 20 Las composiciones descritas en el presente documento son útiles en diversas formas físicas. Ejemplos no limitantes de formas de composición aceptables incluyen líquidos (por ejemplo, gotas para los ojos), pulverizadores, suspensiones, geles, pastas, ungüentos, partículas de fármacos de tamaño nanométrico, gránulos, emulsiones, cremas, sólidos, etc.
- 25 Un objeto de las realizaciones descritas en el presente documento es proporcionar composiciones que comprenden una cantidad eficaz de al menos un antagonista de aldosterona seleccionado del grupo que consiste en espironolactona, eplerenona, canrenona, prorenona, mexrenona y combinaciones de los mismos, o estereoisómero(s), enantiómero(s), diastereómero(s), confórmero(s), rotámero(s) y tautómero(s), sal(es) o solvato(s) de los mismos, y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco, que comprende la administración tópica de la composición en una región ocular de un animal, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano, canino, felino, etc.). Las composiciones pueden comprender antibióticos y/o esteroides o una unidad estructural similar a los esteroides. Como realizaciones de la invención se incluyen composiciones que comprenden el antagonista de la aldosterona, un esteroide, tal como prednisona, y/o un antibiótico, tal como dapsona. Las realizaciones del método pueden incluir cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento.
- 30 Breve descripción de los dibujos
- Los dibujos adjuntos ilustran determinados aspectos de las realizaciones de la presente invención y no deben usarse para limitar la invención. Junto con la descripción escrita, los dibujos sirven para explicar determinados principios de la invención.
- 35 La figura 1 A es un gráfico de barras que muestra las puntuaciones de evaluación global subjetiva de los valores iniciales y de seguimiento para pacientes individuales del estudio piloto del ejemplo 3.
- La figura 1 B es un diagrama de caja de las puntuaciones de evaluación global subjetiva de los valores iniciales y de seguimiento del estudio piloto del ejemplo 3.
- La figura 2 A es un gráfico de barras que muestra las puntuaciones de turbidez de los valores iniciales y de seguimiento para pacientes individuales del estudio piloto del ejemplo 3.
- 40 La figura 2 B es un diagrama de caja de las puntuaciones de turbidez de los valores iniciales y de seguimiento del estudio piloto del ejemplo 3.
- La figura 3A es un gráfico de barras que muestra las puntuaciones de la zona A de los valores iniciales y de seguimiento para pacientes individuales del estudio piloto del ejemplo 3.
- 45 La figura 3B es un diagrama de caja de las puntuaciones de la zona A de los valores iniciales y de seguimiento del estudio piloto del ejemplo 3.
- Descripción detallada
- Definiciones:
- Como se utilizan en el presente documento, las formas singulares "un", "una", "el", "la" significan incluir también las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.
- 50 Como se utiliza en el presente documento, los términos "administra(n)", "administrado", "que administra" se refieren a la colocación de una composición en un sujeto mediante un método o vía que dé como resultado la localización al menos parcial de la composición en un sitio deseado de manera que se produzca el efecto deseado. Un compuesto o composición descritos en el presente documento puede administrarse mediante

cualquier ruta apropiada conocida en la técnica, incluida, pero sin limitarse a, la administración tópica (por ejemplo, gotas oftálmicas).

Como se utiliza en el presente documento, el término "antagonista(s) de la aldosterona" significa un compuesto que suprime la actividad mediada por receptores de aldosterona y/o receptores de mineralocorticoides para predecir factores que estimulan o suprimen la secreción de aldosterona.

Como se utilizan en el presente documento, los términos "portador" y "portador farmacéuticamente aceptable" pueden ser usados indistintamente y significan cualquier líquido, suspensión, gel, bálsamo, disolvente, líquido, diluyente, base de ungüento fluido, nanopartícula, liposoma, micela, micela gigante y similares, que sea adecuado para su uso en contacto con un sujeto sin causar respuestas fisiológicas adversas, y que no interactúa con los demás componentes de la composición de manera perjudicial. Se conocen una serie de ingredientes portadores para su uso en la elaboración de formulaciones tópicas, tales como gelatina, polímeros, grasas y aceites, lecitina, colágenos, alcoholes, agua, etc. El término "farmacéuticamente aceptable" significa aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que sean, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto sin excesiva toxicidad, irritación u otro problema o complicación, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se utiliza en el presente documento, el término "isómero(s)" significa todos los estereoisómeros de los compuestos y/o moléculas a los que se hace referencia en el presente documento (por ejemplo, antagonistas de la aldosterona, tales como espironolactona, eplerenona, canrenona, prorenona, mexrenona, etc., polímeros, tales como hidroxipropilmetylcelulosa, etc.), incluidos enantiómeros, diastereómeros, así como todos los confórmeros, rotámeros y tautómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos y/o moléculas divulgados en el presente documento incluyen todos los enantiómeros en forma levógira o dextrógira sustancialmente pura, o en una mezcla racémica, o en cualquier proporción de enantiómeros. Cuando las realizaciones divultan un enantiómero-(D), esa realización también incluye el enantiómero-(L); cuando las realizaciones divultan un enantiómero-(L), esa realización también incluye el enantiómero-(D). Cuando las realizaciones divultan un enantiómero-(+), esa realización también incluye el enantiómero(-); cuando las realizaciones divultan un enantiómero(-), esa realización también incluye el enantiómero(+). Cuando las realizaciones divultan un enantiómero-(S), esa realización también incluye el enantiómero-(R); cuando las realizaciones divultan un enantiómero-(R), esa realización también incluye el enantiómero-(S). Las realizaciones están destinadas a incluir cualquier diastereómero de los compuestos y/o moléculas a los que se hace referencia en el presente documento en forma diastereomericamente pura y en forma de mezclas en todas las proporciones. A menos que la estereoquímica sea indicada explícitamente en una estructura química o nombre químico, la estructura química o el nombre químico están destinados a abarcar todos los estereoisómeros, confórmeros, rotámeros y tautómeros posibles de los compuestos y/o moléculas representados.

Como se utilizan en el presente documento, los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento(s)" significan la aplicación o administración de una composición descrita en el presente documento, o identificada mediante un método descrito en el presente documento, a un sujeto, o la aplicación o administración del agente terapéutico a un tejido aislado o línea celular de un sujeto que tiene una enfermedad, un síntoma de enfermedad o una predisposición a una enfermedad, con el propósito de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, recuperarse, mejorar, o afectar la enfermedad, los síntomas de la enfermedad o la predisposición a la enfermedad. Como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, incluidos por ejemplo un ser humano o un animal doméstico (por ejemplo, un perro o un gato), que va a ser destinatario de un tratamiento particular.

Como se utilizan en el presente documento, los términos "cantidad eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" se pueden utilizar indistintamente y significan la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para el tratamiento de un estado, trastorno o afección, es suficiente para efectuar tal tratamiento. La "cantidad eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, condición física y capacidad de respuesta del mamífero que se va a tratar.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "ocular" o "región ocular" significan el ojo, los tejidos circundantes del ojo y los fluidos corporales en la región del ojo. Específicamente, el término incluye la córnea o la esclerótica o la úvea, la conjuntiva (por ejemplo, conjuntiva bulbar, conjuntiva palpebral y conjuntiva tarsal), cámara anterior, saco lagrimal, canales lagrimales, conductos lagrimales, canto medial, conducto nasolagral y párpados (por ejemplo, párpado superior y párpado inferior). Además, el término incluye la superficie interna del ojo (conjuntiva que reviste la esclerótica) y la superficie interna de los párpados (por ejemplo, la conjuntiva palpebral).

Como se utiliza en el presente documento, el término "conjuntiva" significa la membrana mucosa que reviste las superficies internas de los párpados y la parte anterior de la esclerótica.

Como se utiliza en el presente documento, el término "córnea" significa el tejido frontal central claro del ojo. El grado de curvatura corneal varía de un sujeto a otro.

Como se utiliza en el presente documento, el término "ojos" significa los órganos sensores de luz de un sujeto y puede referirse al órgano sensorial que proporciona visión a un sujeto.

Como se utiliza en el presente documento, el término "párpado" significa un pliegue móvil de piel fina sobre el ojo, que puede comprender además pestañas y glándulas ciliares y de Meibomio a lo largo de su margen. El párpado está formado por tejido conectivo laxo que contiene una fina placa de tejido fibroso revestida por una membrana mucosa (conjuntiva).

Como se utiliza en el presente documento, el término "canto" significa cualquier esquina del ojo donde se unen los párpados superior e inferior.

Como se utiliza en el presente documento, el término "moco" significa las secreciones viscosas y resbaladizas de las membranas y glándulas mucosas, que contienen mucina, glóbulos blancos, agua, sales inorgánicas y células exfoliadas.

Como se utiliza en el presente documento, el término "aparato lagrimal" se refiere a uno o más de una glándula lagrimal, conducto lagrimal, saco lagrimal o canal lagrimal, o cualquier órgano asociado con la producción o drenaje de lágrimas.

Como se utiliza en el presente documento, el término "esclerótica" significa la pared externa de colágeno del globo ocular que comprende principalmente colágeno y algo de tejido elástico, que está cubierto por la conjuntiva. En los seres humanos, la esclerótica a veces se conoce como la parte blanca del ojo.

Como se utiliza en el presente documento, el término "lágrima(s)" significa el líquido producido por el lagrimeo, para limpiar y lubricar los ojos.

## 20 Composiciones

Las composiciones para su uso en la administración a una región ocular de un sujeto para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco comprenden una cantidad eficaz, tal como una cantidad farmacéuticamente eficaz, de al menos un antagonista de la aldosterona escogido entre espironolactona, eplerenona, canrenona (por ejemplo, canrenoato de potasio), prorenona (por ejemplo, prorrenoato de potasio), mexrenona (por ejemplo, mexrenoato de potasio), y combinaciones de las mismas, e isómeros, que son estereoisómero(s), enantiómero(s), diastereómero(s), confórmero(s), rotámero(s) y tautómero(s), sal(es), o solvato(s) de los mismos, como se describe en el presente documento y un portador farmacéuticamente eficaz.

En un aspecto particular, las composiciones para su uso en la administración a una región ocular de un sujeto para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco consisten esencialmente en una cantidad eficaz, tal como una cantidad farmacéuticamente eficaz, de al menos un antagonista de la aldosterona, incluidos los isómeros, sales y solvatos de los mismos, como se describió anteriormente y un portador farmacéuticamente eficaz.

Las composiciones pueden estar en forma de líquido (por ejemplo, una gota oftálmica), una suspensión, un gel, una suspensión viscosa, un ungüento, una crema, una emulsión, un sólido, un polvo de tamaños variables desde macro a nanopartículas (polvo humectable o polvo seco) o gránulos. En aspectos particulares, la composición es una composición líquida.

Además, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser cualquier portador. En aspectos particulares, el portador puede ser uno cualquiera o más entre agua, una solución acuosa, un polímero tal como hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa o HPMC), vaselina, aceite mineral, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, ácido hialurónico (hialuronano o HA), glicerina, alcohol polivinílico, polietilenglicol (PEG) tal como polietilenglicol 400 (PEG 400), propilenglicol (PG), polisorbato 80, povidona y/o dextrano. El antagonista de la aldosterona puede estar presente en el portador en peso o en volumen en una cantidad desde 0.05 % a 10 %, tal como desde 0.05 % a 1 %, o desde 0.05 % a 0.5 %, o desde 0.3 % a 0.8 % o desde 0.4 % a 1.2 %, o desde 0.6 % a 1.5 %, o desde 1 % a 2 %, o desde 3 % a 4 %, y así sucesivamente.

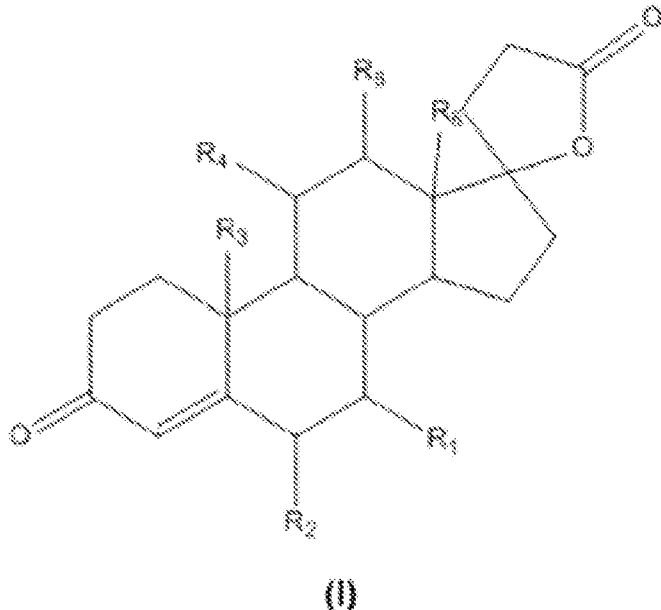
Antagonistas de la aldosterona:

Como se divulga en todo el documento, las composiciones descritas en el presente documento comprenden al menos un antagonista de la aldosterona seleccionado del grupo que consiste en espironolactona, eplerenona, canrenona, prorenona, mexrenona y combinaciones de los mismos, o estereoisómero(s), enantiómero(s), diastereómero(s), confórmero(s), rotámero(s) y tautómero(s), sal(es) o solvato(s) de los mismos. Estos antagonistas de la aldosterona pueden ser un antagonista de la aldosterona natural (es decir, no producido sintéticamente), un antagonista sintético de la aldosterona (por ejemplo, un antagonista de la aldosterona sintetizado químicamente) o combinaciones de los mismos.

Se proporcionan en general ejemplos de antagonistas de la aldosterona en U.S. Pat. No. 4,192,802, U.S. Pat. App. Pub. No. 2003/0199483, U.S. Pat. App. Pub. Nos. 2004/0102423 y 2009/0325918, EP 0046291 y WO

2004/085458, pero solamente forman parte de la invención en lo que se refiere a los antagonistas de la aldosterona antes mencionados.

Los antagonistas de la aldosterona pueden tener la siguiente estructura:



- 5 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> puede cada uno representar independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), un hidrocarburo alifático o aromático saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, que contiene entre 1 y 20 átomos de carbono, tales como un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo alcoxi, un grupo acilo, un grupo acetilo, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo acrililo, un grupo carbonilo, un grupo cicloalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo hidroxicarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo aciloxialquilo, un grupo heteroarilo, un grupo heterociclico, un grupo cetal, un grupo acetal, un grupo amina, un grupo amida, un grupo imida, un grupo azida, un grupo que contiene azufre, un grupo tiol, un grupo sulfuro, un grupo disulfuro, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo acetiltio, un grupo formilo, un grupo furilo, un grupo hidroxilo, un heteroátomo, un grupo ciano o un grupo funcional éster, éter, cetona o aldehído, así como grupos sustituidos de los mismos. Cuando R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno un átomo de hidrógeno, hay un doble enlace C-C presente entre los átomos de carbono al que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están unidos.

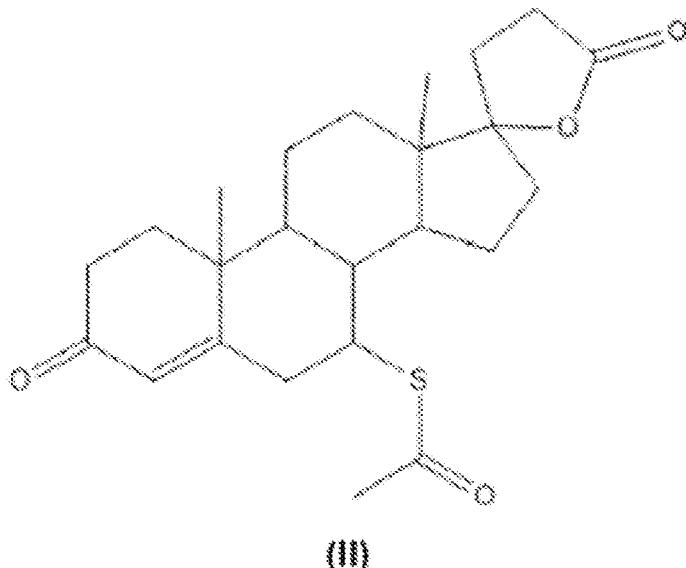
Por ejemplo, en realizaciones particulares R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> cada uno puede representar independientemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo cyclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxipropilo, un grupo hidroxibutilo, un grupo metoximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo metoxipropilo, un grupo metoxibutilo, un grupo etoxi, un grupo etoximetilo, un grupo etoxietilo, un grupo etoxipropilo, un grupo etoxibutilo, un grupo propoximetilo, un grupo propoxietilo, un grupo propoxipropilo, un grupo propoxibutilo, un grupo butoximetilo, un grupo butoxietilo, un grupo butoxipropilo, un grupo butoxicbutilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo acetoximetilo, un grupo acetoxietilo, un grupo acetoxipropilo, un grupo acetoxibutilo, un grupo propioniloximetilo, un grupo propioniloxietilo, un grupo butiriloximetilo, un grupo butiriloxietilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo benzoilo, un grupo benzoxi, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo oxazolilo, un grupo acetiltio, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo epoxi o grupos sustituidos de los mismos.

El menos un antagonista de la aldosterona es uno o más antagonistas de la aldosterona seleccionados del grupo que consiste en espironolactona, eplerenona, canrenona, prorenona, mexrenona y combinaciones de los mismos, así como isómeros, que son estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, confórmeros, rotámeros o tautómeros, sales y solvatos de los mismos.

- 35 En un aspecto particular, el al menos un antagonista de la aldosterona es la espironolactona, incluidos los isómeros, que son estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, confórmeros, rotámeros o tautómeros, sales y solvatos de los mismos. La espironolactona es un antagonista de la aldosterona de la estructura (I) anterior donde R<sub>1</sub> es un grupo acetiltio, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno un grupo metilo, y R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> R<sub>5</sub> son cada uno un átomo de hidrógeno. También se incluyen espironolactonas que comprenden la estructura II (a continuación) y 40 uno cualquiera o más de los sustituyentes mencionados anteriormente para la estructura I. La espironolactona

se refiere a aldactona, 3-(3-oxo-7 $\alpha$ -acetiltio-17 $\beta$ /3-hidroxi-androst-4-en-17 $\alpha$ -il) propiolactona. La espironolactona, disponible comercialmente como Aldactone® de Pfizer y también referida como 7 $\alpha$ -acetiltio-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolactona o ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -mercaptop-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21-carboxílico, acetato de  $\gamma$ -lactona, tiene la fórmula molecular C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>S y una masa molar de 416.574 g mol<sup>-1</sup>.

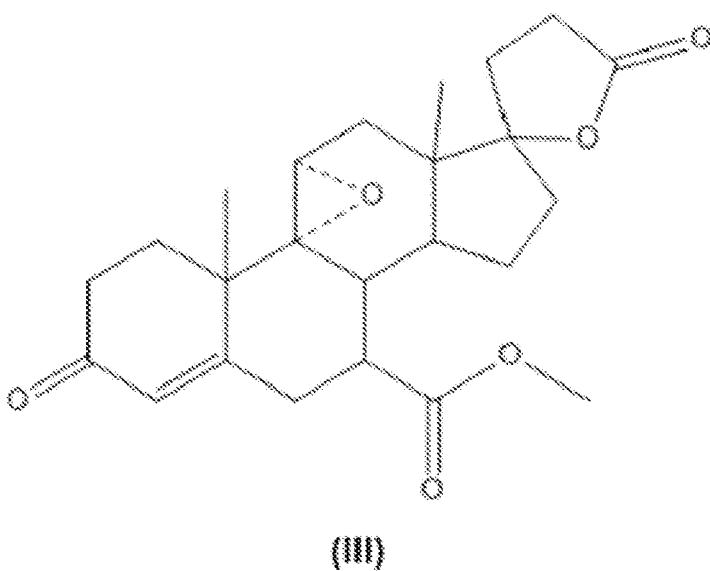
5 La espironolactona tiene la siguiente estructura (II):



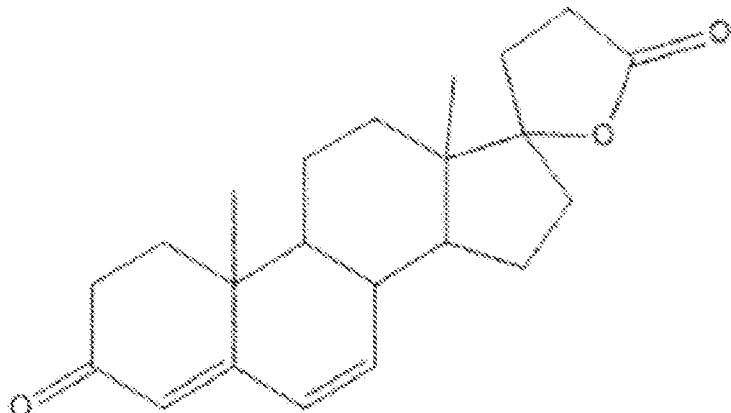
En realizaciones particulares, el R<sub>1</sub> de la estructura I anterior puede ser un grupo funcional éster, concretamente -COOR', R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, R<sub>3</sub> es un grupo metilo, R<sub>4</sub> es un átomo de oxígeno y forma un anillo heterocíclico de 3 miembros junto con el átomo de carbono al que está unido y un átomo de carbono adyacente, R<sub>5</sub> es un átomo de hidrógeno, y R<sub>6</sub> es un grupo metilo. En un aspecto particular, R' del grupo -COOR' puede ser un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, tal como un grupo metiletilo, propilo o butilo.

10 En otro aspecto particular, el al menos un antagonista de la aldosterona es la eplerenona, incluidos los isómeros, que son estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, confórmeros, rotámeros o tautómeros, sales y solvatos de los mismos. La eplerenona es un antagonista de la aldosterona de la estructura (I) anterior

15 en la que R<sub>1</sub> es un grupo -COOR', R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno un átomo de hidrógeno, R', R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno un grupo metilo, y R<sub>4</sub> es un átomo de oxígeno que forma un anillo heterocíclico de 3 miembros junto con el átomo de carbono del anillo al que está unido y un átomo de carbono adyacente en el anillo. También se incluyen eplerenonas que comprenden la estructura III (a continuación) y uno cualquiera o más de los sustituyentes mencionados anteriormente para la estructura I. La eplerenona está disponible comercialmente como Inspira® de Pfizer, también conocida como ácido pregn-4-eno-7,21-dicarboxílico, 9,11-epoxi-17-hidroxi-3-oxo,  $\gamma$ -lactona, éster metílico (7 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ ), tiene la fórmula molecular C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>, una masa molar de 414.49 g mol<sup>-1</sup>, y la siguiente estructura (III):

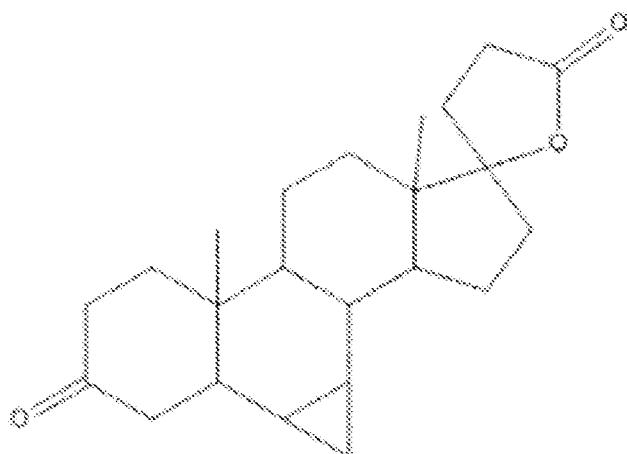


En otro aspecto particular, el al menos un antagonista de la aldosterona es canrenona, incluidos los isómeros, que son estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, confórmeros, rotámeros o tautómeros, sales y solvatos de los mismos. La canrenona es un antagonista de la aldosterona de la estructura (I) anterior en la que R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno un grupo metilo, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno un átomo de hidrógeno, y hay un doble enlace presente entre el átomo de carbono al que está unido R<sub>1</sub> y el átomo de carbono al que está unido R<sub>2</sub>. También se incluyen canrenonas que comprenden la estructura IV (a continuación) y uno cualquiera o más de los substituyentes mencionados anteriormente para la estructura I. La canrenona también puede ser conocida como 10,13-dimetilespiro[2,8;9,11]diciclo[4.2.0]octa-1H-fenanreno-17,5'-oxolano]-2',3-diona, tiene la fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>, una masa molar de aproximadamente 340.456 g mol<sup>-1</sup>, y tiene la siguiente estructura (IV):



(IV)

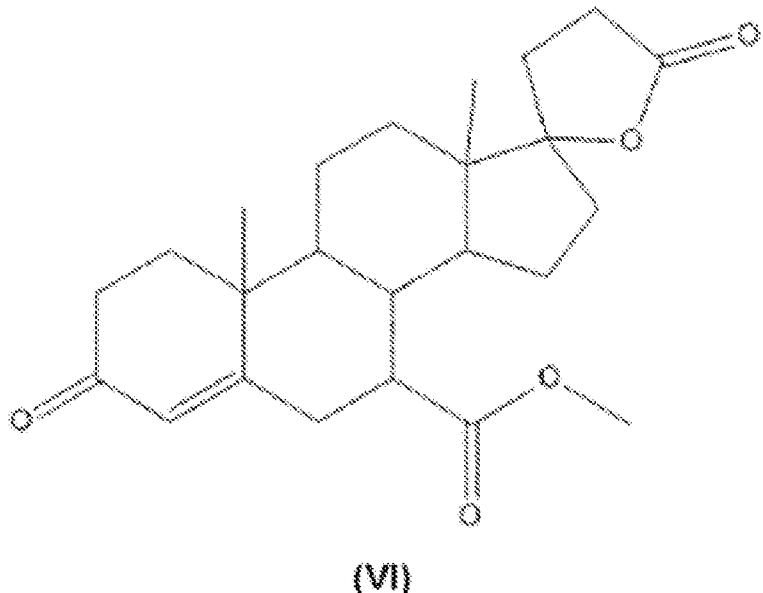
En otro aspecto particular, el al menos un antagonista de la aldosterona es la prorenona, incluidos los isómeros, que son estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, confórmeros, rotámeros o tautómeros, sales y solvatos de los mismos. La prorenona es un antagonista de la aldosterona de la estructura (I) anterior sin dobles enlaces C-C y donde R<sub>1</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub> (CH<sub>2</sub>) y forma un anillo de 3 miembros junto con el átomo de carbono del anillo al que está unido y un átomo de carbono adyacente en el anillo, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno un grupo metilo, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno un átomo de hidrógeno. También se incluyen prorenonas que comprenden la estructura V (a continuación) y uno cualquiera o más de los sustituyentes mencionados anteriormente para la estructura I. La prorenona, también conocida como como  $\gamma$ -lactona del ácido 3-(17 $\beta$ -hidroxi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -meleno-3-oxo-4-androsten-17 $\alpha$ -il)propiónico, tiene la fórmula molecular C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>, una masa molar de aproximadamente 354.48 g mol<sup>-1</sup>, y la siguiente estructura (V):



(V)

En otro aspecto particular, el al menos un antagonista de la aldosterona es la mexrenona, incluidos los isómeros, que son estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, confórmeros, rotámeros o tautómeros, sales y solvatos de los mismos. La mexrenona es un antagonista de la aldosterona de la estructura (I) anterior donde R<sub>1</sub> es un grupo -COOR', R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno un átomo de hidrógeno, R', R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno un grupo metilo. También se incluyen mexrenonas que comprenden la estructura VI (a continuación) y uno cualquiera o más de los sustituyentes mencionados anteriormente para la estructura I. La mexrenona, también

conocida como gamma-lactona del éster 7-metílico del ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxílico, tiene la fórmula molecular C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> y una masa molar de aproximadamente 400.51 g mol<sup>-1</sup>. La mexrenona tiene la siguiente estructura (VI):



(VI)

- 5 En un aspecto particular, el al menos un antagonista de la aldosterona utilizado en las composiciones descritas  
en el presente documento puede ser al menos dos de los antagonistas de la aldosterona anteriores (es decir,  
al menos dos entre espironolactona, eplerenona, canrenona, prorenona, mexrenona), al menos tres de los  
10 antagonistas de la aldosterona anteriores, al menos cuatro de los antagonistas de la aldosterona anteriores,  
hasta e incluidos todos los antagonistas de la aldosterona anteriores, incluidos los isómeros, estereoisómeros,  
enantiómeros, diastereómeros, confórmeros, rotámeros o tautómeros, sales y solvatos de los mismos.

Portadores farmacéuticamente aceptables:

- Los portadores (por ejemplo, portadores farmacéuticamente aceptables) descritos en el presente documento  
permitirán que el uno o más antagonista(s) de la aldosterona sigan siendo efectivos (por ejemplo, capaces de  
tratar una enfermedad de la superficie ocular, tal como el ojo seco). Ejemplos no limitantes de portadores  
15 descritos en el presente documento incluyen líquidos, suspensiones, geles, ungüentos, partículas de fármaco  
de tamaño nanométrico, gránulos, suspensiones viscosas o sólidos (incluidos polvos humectables o polvos  
secos). La selección del material portador dependerá de la aplicación prevista.

- Los portadores y los portadores farmacéuticamente aceptables para su uso con las composiciones son bien  
conocidos en la técnica farmacéutica. Ejemplos no limitantes de tales portadores incluyen vehículos tales como  
agua; disolventes orgánicos, alcoholes, alcoholes inferiores que pueden evaporarse fácilmente de la piel,  
etanol, glicoles, glicerina, alcoholes alifáticos, mezclas de agua y disolventes orgánicos, mezclas de agua y  
20 alcohol, mezclas de disolventes orgánicos tales como alcohol y glicerina, materiales a base de lípidos tales  
como ácidos grasos, acilgliceroles, aceites, aceites minerales, grasas de origen natural o sintético,  
fosfoglicéridos, esfingolípidos, ceras, DMSO, materiales a base de proteínas tales como colágeno y gelatina,  
materiales a base de silicio volátiles y/o no volátiles, ciclometicona, dimeticonol, dimeticona copoliol (Dow  
25 Corning, Midland, MI, EE. UU.), materiales a base de hidrocarburos como vaselina y escualano, vehículos de  
liberación sostenida como microesponjas y matrices poliméricas, agentes de suspensión, agentes  
emulsionantes y otros vehículos y componentes del vehículo que son adecuados para la administración a la  
30 región ocular, así como mezclas de componentes tópicos del vehículo como se identifican anteriormente o se  
conocen de otro modo en la técnica.

- El portador también puede ser una base neutra disponible comercialmente y conocida en la técnica. Una base  
neutra no tiene ningún efecto terapéutico significativo por sí sola. Simplemente transporta el ingrediente  
farmacéutico activo, aunque algunos vehículos pueden hacerlo con mayor facilidad o eficacia que otros. Una  
base neutra puede ser una crema utilizada cosméticamente para suavizar y/o limpiar la piel. Ejemplos no  
35 limitantes incluyen EUCERIN® (Beiersdorf Aktiengesellschaft Corp., Hamburgo, Alemania), AQUAPHOR®  
(Beiersdorf Aktiengesellschaft Corp., Hamburgo, Alemania) y vehículos liposomales. Una base neutra preferida  
es VANICCREAM® (Pharmaceutical Specialties, Inc., Rochester, MN, EE. UU.). VANICCREAM® está compuesto  
de agua purificada, vaselina blanca, alcohol cetearílico y ceteareth-20, solución de sorbitol, propilenglicol,  
40 simeticona, monoestearato de glicerilo, monoestearato de polietilenglicol, ácido sórbico e hidroxitolueno  
butilado (BHT).

Las composiciones o portadores pueden ser un gel transdérmico tal como Pluronic Lecithin Organogel (PLO). Véase Murdan, A Review of Pluronic Lecithin Organogel as a Topical and Transdermal Drug Delivery System, Hospital Pharmacist, July/August 2005, vol. 12, pp. 267-270.

En realizaciones particulares, el portador es un polímero. Ejemplos no limitantes de polímeros aceptables incluyen hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetilcelulosa (por ejemplo, celulosa o goma de celulosa), óxido de polietileno, dextranos y similares.

En una realización más particular, el portador es hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC) (también conocido como hipromelosa).

#### Compuestos adicionales:

Las composiciones y/o portadores pueden incluir uno o más compuestos adicionales, o usarse simultáneamente (por ejemplo, usados por separado pero con las composiciones y/o portadores descritos en el presente documento) con uno o más compuestos adicionales. Los compuestos adicionales pueden incluir antibióticos, esteroides, agentes antiinflamatorios, analgésicos, surfactantes, agentes quelantes, agentes reguladores, agentes de ajuste del pH, adyuvantes o combinaciones de los mismos. Los compuestos adicionales pueden proporcionar cualquier propósito, siempre que los compuestos adicionales sean adecuados para su uso en una composición o portador utilizado en un sujeto. Los propósitos beneficiosos de compuestos adicionales pueden incluir efectos sinérgicos cuando se combinan con los ingredientes activos de la composición (es decir, un efecto mayor que el del aditivo), estabilización de la composición y/o portador, administración potenciada de las composiciones al sujeto, facilidad de formulación y combinaciones de los mismos.

#### Antibióticos:

En algunos aspectos, las composiciones y/o portadores pueden incluir además al menos un antibiótico. El antibiótico puede ser cualquier antibiótico adecuado para su uso en un sujeto, en particular un sujeto mamífero, y más particularmente, en un sujeto humano. Ejemplos no limitantes de antibióticos que pueden ser utilizados con las composiciones y/o portadores descritos en el presente documento incluyen amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina, teicoplanina, vancomicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, meziocilina, nafcilmicina, penicilina, piperacilina, ticarcilina, bacitracina, colistina, polimixina B, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacin, moxifloxacina, norfloxacin, oflazacina, trovafloxacina, mafenida, sulfacetamida, sulfametizol, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprima, cotrimoxazol, demeclociclinina, soxicilina, minocilina, oxitetraciclina, tetraciclina, vancomicina y sales de los mismos y similares. Además, los antibióticos pueden incluir cualquier sulfona tal como la dapsona (diaminodifenilsulfona (DDS)) o cualquier derivado de la dapsona, tales como amidas de aminoácidos de la dapsona (véase Pochopin et al., International Journal of Pharmaceutics, 121 (2): 157-167 (1995)), PROMIN (glucosulfona sódica), DIASONE (sulfoxona sódica), SULPHETRONE (solapsone), PROMIZOLE (tiazolsulfona), PROMACETIN (acetosulfona) y similares. Se han descrito sulfonas adicionales (véase Doub, Medicinal Chem, 5:350-425 (1961)). En cualquier realización de la composición para su uso de acuerdo con la invención, se puede administrar una sulfona tal como la dapsona a una región ocular de un sujeto con al menos el un antagonista de la aldosterona, o el isómero, sal o solvato de los mismos. La sulfona y al menos el un antagonista de la aldosterona se pueden administrar en la misma composición o en composiciones separadas, y se pueden administrar simultánea o secuencialmente uno tras el otro. En realizaciones, la dapsona puede estar presente en la composición en una cantidad que varía desde 0.0005 % en peso a 10 % en peso, tales como desde 0.05 % en peso a 5 % en peso, o desde 0.1 % en peso a 3 % en peso o desde 0.5 % en peso a 0.8 % en peso, o desde 0.7 % en peso a 4 % en peso con base en el peso total de la composición. La dapsona puede estar presente en la composición con una cantidad del antagonista de la aldosterona (tal como la espironolactona) que varía desde aproximadamente 0.0005 % en peso a 10 % en peso, tales como desde aproximadamente 0.0005 % en peso a 1 % en peso, o desde 0.005 % en peso a 5 % en peso, o desde 0.05 % en peso a 3 % en peso, o desde aproximadamente 0.5 % en peso a 2 % en peso, o desde 0.07 % en peso a aproximadamente 6 % en peso con base en el peso total de la composición.

#### Compuestos esteroides:

En otro aspecto, las composiciones y/o portadores pueden incluir además al menos un esteroide. El esteroide puede ser cualquier esteroide adecuado para su uso en un sujeto, en particular un sujeto mamífero, y más particularmente, en un sujeto humano. Ejemplos no limitantes de esteroides que pueden usarse con las composiciones y/o portadores descritos en el presente documento incluyen 21-acetoxipregnolona, acetonida, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, ácido quenodesoxicólico, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clo cortolona, cloprednol, corticosteronona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, etinilestradiol, estradiol, fluazacort, flucloronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, butilo de fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, propionato de fluticasona, acetato

de fluperolona, acetato de fluprednideno, fluprednisolona, flurandrenolida, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hexacetonida, hidrocortamato, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrysona, meprednisona, mestranol, metilprednisolona, mitatriendiol, furoato de mometasona, moxestrol, parametasona, prednicarbato, prednisolona, 25-dietilaminoacetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, triamcinolona, triamcinolona, tixocortol, triamcinolona, ácido ursodesoxicólico y sales de los mismos, y similares.

5 Agentes antiinflamatorios:

Aún en otros aspectos, las composiciones y/o portadores pueden incluir además al menos un agente antiinflamatorio. El agente antiinflamatorio puede ser cualquier agente antiinflamatorio adecuado para su uso en un sujeto, en particular un sujeto mamífero, y más particularmente, en un sujeto humano. Ejemplos no limitantes de agentes antiinflamatorios incluyen aceclofenaco, acemetacina, ácido acetilsalicílico, ácido 5-amino-acetilsalicílico, alclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, bendazac, bermoprofeno, a-bisabolol, bromfenaco, bromosaligenina, ácido buclóxico, butibufenol, carprofeno, cinmetacina, clidanac, clopirac, diclofenaco sódico, diflunisal, ditazol, ácido enfenámico, etodolaco, etofenamato, felbinac, fenbufen, ácido fenclózico, fendosal, fenoprofeno, fentiazac, fepradinol, ácido flufenámico, flunixin, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, glucometacina, salicilato de glicol, ibuprofeno, ibuprofex, indometacina, indoprofeno, isofezolaco, isoxepac, isoxicam, ketoprofeno, ketorolaco, lornoxicam, loxoprofeno, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, ácido metiazínico, mofezolaco, naproxeno, ácido niflúmico, oxaceprol, oxaprozina, oxifenbutazona, parsalmida, perisoxal, acetilsalicilato de fenilo, olsalazina, pirazolac, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, salacetamida, salicilamida, ácido O-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato, sulindac, suprofeno, suxibuzona, tenoxicam, ácido tiaprofénico, tiaramida, tinoridina, ácido tolfenámico, tolmetina, tropesina, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno, zomepirac, tomoxiprol o sulindac, sales de los mismos y similares.

10 Analgésicos:

25 Aún en otros aspectos, las composiciones y/o portadores pueden incluir además al menos un analgésico. El analgésico puede ser cualquier analgésico adecuado para su uso en un sujeto, en particular un sujeto mamífero, y más particularmente, en un sujeto humano. Ejemplos no limitantes de analgésicos incluyen acetaminofén (es decir, paracetamol), acetaminosalol, aminocortenoaxazina, ácido acetilsalicílico 2-amino-4-picolina, ácido acetilsalicílico, anileridrina, benoxaprofeno, bencilmorfina, ácido acetato 5-bromosalicílico, 30 buctetina, buprenorfina, butorfanol, capsicina, cincoven, ciramadol, clometacina, clonixina, codeína, desomorfina, dezocina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimefeptanol, dipirocetilo, eptazocina, etoxazeno, etilmorfina, eugenol, floctafenina, fosfosal, glafenina, hidrocodon, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenaco, p-lactofenetida, levorfanol, meptazinol, metazocina, metopón, morfina, nalbufina, nicomorfina, norlevorfanol, 35 normorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, fenazocina, fenocol, fenoperidina, fenilbutazona, fenilsalicilato, fenilramidol, salicina, salicilamida, tiorfano, tramadol, diacereína, actarit o sales de los mismos, y similares.

Surfactantes/agentes humectantes:

En algunos aspectos, las composiciones y/o portadores también pueden incluir al menos un surfactante o agente humectante. El surfactante se puede seleccionar entre, pero no limitarse a surfactantes aniónicos, catiónicos, anfotéricos, zwitteriónicos y no iónicos. Si el surfactante es no iónico, se puede seleccionar del grupo que consiste en polisorbatos, poloxámeros, etoxilatos de alcohol, copolímeros en bloque de etilenglicol-propilenglicol, amidas de ácidos grasos, etoxilatos de alquilfenol o fosfolípidos y similares.

40 Agentes quelantes:

En otros aspectos más, las composiciones y/o portadores también pueden incluir un agente quelante, que incluye, pero no se limita a, sales de edetato, como edetato disódico, edetato cálcico disódico, edetato sódico, edetato trisódico, edetato dipotásico y similares.

45 Agentes reguladores:

Aún en otros aspectos, las composiciones y/o portadores también pueden incluir al menos una solución reguladora. Ejemplos no limitantes de soluciones reguladoras pueden incluir fosfatos (por ejemplo, fosfato de sodio, dihidrógenofosfato de sodio, hidrogenofosfato disódico, fosfato potásico, dihidrógenofosfato de potasio e hidrogenofosfato dipotásico, etc.), boratos (por ejemplo, borato de sodio, borato de potasio, etc.) citratos (por ejemplo, citrato de sodio, citrato disódico, etc.), acetatos (por ejemplo, acetato de sodio, acetato de potasio, etc.) carbonatos (por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, etc.), y similares.

Agentes de ajuste del pH:

Aún en otros aspectos más, las composiciones y/o portadores también pueden incluir al menos un agente de ajuste del pH. Ejemplos no limitantes de agentes de ajuste del pH incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético y similares.

Conservantes:

- 5 Aún en otros aspectos más, las composiciones y/o portadores pueden estar libres de conservantes o también pueden incluir al menos un conservante. Ejemplos no limitantes de conservantes incluyen ésteres de p-hidroxibenzoato, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorobutanol, alcohol bencílico, ácido sóblico o sus sales, gluconato de clorhexidina, deshidroacetato de sodio, cloruro de cetilpiridinio, clorhidrato de alquildiaminoetilglicina. Otros compuestos que pueden incluirse en las composiciones y/o portadores pueden 10 incluir ácido oleico, 1 -metil-2 pirrolidona, ácido 2,2-dimetil octanoico y N,N dimetil lauramida/monolaureato de propilenglicol o combinaciones de los mismos, que pueden incluirse, por ejemplo, para minimizar las características de barrera de la capa superior de las superficies corneal y conjuntival, mejorando de esta forma la eficacia.

Adyuvantes:

- 15 Además, las composiciones o portadores proporcionados en el presente documento también pueden incluir uno o más adyuvantes. Ejemplos no limitantes de adyuvantes adecuados incluyen ácido fosfatídico, esteroles tales como colesterol, aminas alifáticas tales como estearilamina, ácidos grasos saturados o insaturados tales como ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido linoleico, ácido oleico y sales de los mismos, y similares.

20 Métodos

La presente invención se refiere a una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un antagonista de la aldosterona seleccionado del grupo que consiste en espironolactona, eplerenona, canrenona, prorenona, mexrenona (incluidos isómeros, que son estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, confórmeros, rotámeros o tautómeros, sales y solvatos de los mismos) y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en la administración a una región ocular de un sujeto para reducir o prevenir uno o más signos o síntomas de ojo seco.

En un aspecto aún más particular, la composición para su uso de acuerdo con la presente invención es una composición que administra el al menos un antagonista de la aldosterona (incluidos los isómeros, sales y solvatos de los mismos) que tiene una cantidad deseada terapéuticamente eficaz de antagonista de la aldosterona en el intervalo de aproximadamente 0.0005 % en peso a 1.00 % en peso de la composición o portador en la región ocular de un sujeto que se va a tratar. Se prevé que la cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un antagonista de aldosterona podría ser superior al 1.00 % en peso dependiendo de lo que pueda tolerar el sujeto que se está tratando y (el) los efecto(s) clínicos en el sitio de acción (estructuras anatómicas de la superficie ocular incluidos la córnea, la conjuntiva, el epitelio del margen palpebral, los vasos sanguíneos, el complejo glándula de meibomio/glándula sebácea, etc.). En aspectos particulares, el antagonista de la aldosterona es la espironolactona o el isómero, sal o solvato de los mismos.

La presente invención se refiere a una composición para su uso en el tratamiento de enfermedades de la superficie ocular de la parte frontal del ojo, ojo seco.

40 El ojo seco incluye ADDE, EDE y ojo seco crónico en general, queratoconjuntivitis, tales como queratoconjuntivitis primaveral, queratoconjuntivitis atópica y queratoconjuntivitis seca.

De esta forma, la presente invención se refiere a las composiciones descritas anteriormente en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del ojo seco (incluyendo ADDE, EDE, ojo seco crónico, etc.).

45 En realizaciones, las composiciones para su uso de acuerdo con la presente invención se administran a la región ocular de un sujeto mediante administración tópica. En un aspecto, se proporciona una composición para su uso en un método para el tratamiento del ojo seco, comprendiendo el método: administrar por vía tópica a una región ocular de un sujeto una composición que comprende espironolactona e hidroxipropilmetylcelulosa, y/o que comprende opcionalmente uno o más conservantes, y/o que comprende opcionalmente uno o más compuestos para aumentar la eficacia; y reducir o prevenir uno o más síntomas o causas del ojo seco. En 50 realizaciones, la espironolactona de las composiciones se puede sustituir o complementar con uno o más de eplerenona, canrenona, prorenona y/o mexrenona.

55 En otras realizaciones más, las composiciones para su uso de acuerdo con la presente invención se administran con uno o más agentes farmacéuticos adicionales. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse antes, después o simultáneamente con la administración de las composiciones descritas en el presente documento. En un aspecto, el uno o más agentes farmacéuticos adicionales se administran antes de la administración de las composiciones descritas en el presente documento. En otro aspecto, el uno o más

agentes farmacéuticos adicionales se administran después de las composiciones descritas en el presente documento. En otro aspecto más, el uno o más agentes farmacéuticos adicionales se administran simultáneamente con la administración de las composiciones descritas en el presente documento. En realizaciones en las que el uno o más agentes farmacéuticos adicionales se administran simultáneamente con la administración de las composiciones, el agente farmacéutico adicional puede formularse con las composiciones descritas en el presente documento o administrarse como un agente farmacéutico separado aproximadamente al mismo tiempo en el que se administran las composiciones descritas en el presente documento.

Tales métodos pueden comprender administrar una composición que comprende desde entre 0.05 % y 10 %, tales como desde entre 0.05 % y 1 %, o desde entre 0.1 % y 1 %, o desde entre 0.15 % y 0.8 %, o desde entre 0.2 % y 0.7 %, o desde entre 0.3 % y 0.5 %, o desde entre 0.4 % y 0.9 % de espironolactona, eplerenona, canrenona, prorenona y/o mexrenona (con base en el peso o volumen de la composición). Tales métodos pueden incluir la administración de la composición desde entre 1-8 veces al día; y/o desde entre 1-4 veces al día, durante 1-4 semanas; y/o desde entre 1-4 veces al día, hasta 4 semanas, luego desde 1-2 veces al día.

Para algunos pacientes, se puede esperar que las composiciones puedan administrarse de forma indefinida, permanente o de otro modo a largo plazo como terapia de mantenimiento. En algunos casos, el método puede incluir la administración de las composiciones descritas en el presente documento a un sujeto durante toda su vida como terapia de mantenimiento.

El método se puede utilizar para prevenir y/o reducir uno o más síntomas y/o causas del ojo seco tales como deficiencia visual, sensación de ardor, enrojecimiento, irritación, sensación de arenilla, transparencia, inflamación, malestar, dolor, quemosis, calasia, vasculatura congestionada, vascularización del margen palpebral anterior, vascularización del margen palpebral posterior de la zona A u obstrucción, secreción, viscosidad, turbidez de la secreción, pérdida, prolapsio o disfunción de la glándula de meibomio. Según los métodos de la invención, la reducción o prevención de los síntomas o causas del ojo seco se evidencia cuantitativa o cualitativamente mediante tinción vital, tal como tinción con verde de lisamina.

En un aspecto, la presente invención se refiere a las composiciones para su uso en administración tópica en el ojo para el tratamiento del ojo seco. En un aspecto particular, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica a la córnea para el tratamiento del ojo seco. En otro aspecto particular más, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica a la esclerótica para el tratamiento del ojo seco. Aún en otro aspecto particular más, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica a la conjuntiva para el tratamiento del ojo seco. Aún en otro aspecto particular más, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica al saco lagrimal para el tratamiento del ojo seco. En otro aspecto particular, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica en los canales lagrimales para el tratamiento del ojo seco. En otro aspecto particular más, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica a los conductos lagrimales para el tratamiento del ojo seco. En aún otro aspecto particular, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica en el canto para el tratamiento del ojo seco. Aún en otro aspecto particular más, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica a los párpados para el tratamiento del ojo seco.

En un aspecto, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica mediante la administración de un líquido (por ejemplo, gotas oftálmicas) en la región ocular de un sujeto, por ejemplo, para el tratamiento del ojo seco. Aún en otro aspecto particular, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica mediante la administración de una suspensión en la región ocular de un sujeto, por ejemplo, para el tratamiento del ojo seco. En otro aspecto particular, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica mediante la administración de una crema en la región ocular de un sujeto, por ejemplo, para el tratamiento del ojo seco. En otro aspecto particular más, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica mediante la administración de una emulsión en la región ocular de un sujeto, por ejemplo, para el tratamiento del ojo seco. Aún en otro aspecto particular, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica mediante la administración de un gel en la región ocular de un sujeto, por ejemplo, para el tratamiento del ojo seco. Aún en otro aspecto particular más, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica mediante la administración de una pasta, gránulo, ungüento, pulverizador o vehículo de partículas nanométricas en la región ocular de un sujeto, por ejemplo, para el tratamiento del ojo seco. En realizaciones preferidas, la composición comprende goma xantana. Aún en otro aspecto particular más, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica mediante la administración de un gel en la región ocular de un sujeto, por ejemplo, para el tratamiento del ojo seco. En otro aspecto particular, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica mediante la administración de un ungüento en la región ocular de un sujeto, por ejemplo, para el tratamiento del ojo seco. En otro aspecto particular más, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica mediante la administración de una partícula (por ejemplo, una partícula, gránulo, etc. de tamaño nano o macro) a la región ocular de un sujeto, por ejemplo, para el tratamiento del ojo seco. Aún en otro aspecto particular, las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía tópica mediante la administración de una suspensión viscosa en la región ocular de un sujeto, por ejemplo, para el tratamiento del ojo seco.

La etapa de administración se puede realizar mediante cualquier método conocido en la técnica (por ejemplo, gotero líquido, vehículos de nanopartículas, materiales de goma (por ejemplo, materiales de goma xantana, pulverizadores, aplicación de las composiciones descritas en el presente documento a un material que se usa sobre el ojo, tal como un parche, lentes de contacto, etc.). Además, la etapa de administrar las composiciones proporcionadas en el presente documento puede repetirse según sea necesario (por ejemplo, más de una vez, como en la etapa de administración se repite dos, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, siete veces, ocho veces, nueve veces, diez veces, once veces, doce veces, trece veces, catorce veces, quince veces, diecisés veces, diecisiete veces, dieciocho veces, diecinueve veces, veinte veces, etc.) hasta que se trate la enfermedad de la superficie ocular.

- 5      10     El antagonista de la aldosterona, solo o en combinación con otros agentes activos, tales como dapsona y/o prednisona, o una preparación que comprende estos componentes, se puede inyectar subconjuntival así como subtarsal en los párpados y/o glándulas de meibomio directamente.

### **Ejemplos**

- 15    Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de las realizaciones según se reivindica en el presente documento.

#### **Ejemplo 1 : Preparación de la composición**

Materiales:

Antagonista de la aldosterona:

- 20    Polvo de espironolactona (0.001 a 0.01 g) (Letco Medical, Decatur, AL, EE. UU.) o (PCCA, Houston, TX, EE. UU.) (o una cantidad equivalente de eplerenona, canrenona, prorenona y/o mexrenona, o combinaciones con espironolactona).

Portador:

Hipromelosa - PF (solución de hipromelosa al 0.3 % sin conservantes y sin cloruro de sodio; regulada con fosfato de sodio) (preparada por Greenpark Pharmacy de Houston, Texas).

- 25    Métodos:

En un mortero de vidrio con mano, humedecer la espironolactona con gotas de hipromelosa (HPMC) hasta formar una pasta. Preferiblemente, el material de partida de HPMC para su mezcla con el agente de aldosterona comprende desde 0.01 % a 5 % de HPMC, tales como desde 0.05 % a 0.8 %, o desde 0.1 % a 0.5 %, o desde 0.2 % a 1 %, o desde 0.3 % a 2 %, o desde 0.4 % a 3 %, o desde 0.5 % a 4 %, y no contiene conservantes.

- 30    Continuar agregando gradualmente la hipromelosa hasta que una cantidad total de aproximadamente 90 % a 99.9 % en peso de la composición total sea el material de partida de HPMC y se mezcle para preparar una suspensión de la espironolactona. Preferiblemente, en el producto terminado, se utiliza aproximadamente 91 % a 99.8 % de material de partida de HPMC (porcentaje en peso de la composición total), tal como desde aproximadamente 92 % a 99.7 %, o desde aproximadamente 93 % a 99.6 %, o desde aproximadamente 94 % a 99.5 %, o desde aproximadamente 95 % a 99.4 %, o desde aproximadamente 96 % a 99.3 %, o desde aproximadamente 97 % a 99.2 %, o desde aproximadamente 98 % a 99.1 %, o aproximadamente 99 %.

- 35    Transferir la suspensión a un vial de vidrio ámbar del tamaño apropiado con una barra giratoria. Tapar y sellar el vial. Asegurar que se selecciona el tamaño de vial adecuado para dejar suficiente espacio de cabeza en la parte superior del vial para evitar que la tapa se salga durante el autoclave. Esterilizar en autoclave el vial con el contenido. Inmediatamente después de la esterilización en autoclave, colocar el vial en un agitador de barra giratoria con placa caliente. Dejar la suspensión en agitación con barra giratoria durante la noche a temperatura ambiente. Transferir 15 mL a cada gotero. Se pueden utilizar procedimientos de esterilización adicionales o alternativos al tratamiento en autoclave. Puede usarse cualquier procedimiento de esterilización conocido o combinaciones de tales procedimientos. Descartar el contenido restante 30 días después de abrirllo (sin conservantes).

#### **Ejemplo 2: Administración de la composición a un sujeto**

Se administra una composición del ejemplo 1 a un número de sujetos. Se instruye a los sujetos para que administren en el ojo la composición del ejemplo 1 hasta cuatro veces al día usando gotas oftálmicas durante 1-4 semanas.

- 50    Los resultados indican que después de dos semanas de tratamiento utilizando la composición del ejemplo 1 según las instrucciones, los sujetos informan menos enrojecimiento, menos irritación, menos sensación de arenilla y mayor tolerancia a sus síntomas.

Los resultados cuantitativos indican que los pacientes que utilizan la composición del ejemplo 1 según las instrucciones tienden a tener menos enrojecimiento conjuntival, una obstrucción mejorada de las glándulas de

meibomio y/o una turbidez mejorada de las glándulas. Se pueden obtener resultados cuantitativos utilizando cualquier técnica de tinción vital, incluida, por ejemplo, la tinción con verde de lisamina, la tinción con rosa de Bengala y/o la tinción con fluoresceína sódica. Tales técnicas de tinción se pueden usar para identificar y/o cuantificar un grado de alteración celular epitelial, por ejemplo tiñendo células muertas y degeneradas sin teñir células sanas. Los pacientes/sujetos tratados también pueden presentar puntuaciones de queratitis mejoradas.

### 5 Ejemplo 3: Estudio piloto

Antecedentes:

Los tratamientos convencionales para el síndrome del ojo seco se han centrado en abordar los niveles de lágrimas y la inflamación, pero no han logrado demostrar eficacia en todos los pacientes. Las nuevas terapias 10 se han dirigido cada vez más a la disfunción de las glándulas de meibomio (MGD). La espironolactona tópica es un fármaco con baja toxicidad y tiene el potencial de regular y mejorar las secreciones de meibum de las glándulas sebáceas a través de una variedad de mecanismos.

Objetivo:

El objetivo de este estudio fue investigar la eficacia de la espironolactona tópica en el tratamiento de la MGD, 15 un componente importante del síndrome del ojo seco.

Diseño:

Estudio de cohorte retrospectivo.

Configuración de métodos: Práctica clínica.

Población de estudio de pacientes: En este estudio se incluyeron veinte pacientes desde noviembre de 2014 20 hasta febrero de 2015 con enfermedad de las glándulas de meibomio de moderada a grave. La información de la prescripción incluía la administración de una composición en ambos ojos de los sujetos 4 veces al día como una gota tópica durante un mes y luego 2 veces al día en adelante para mantenimiento. Cualquier formulación en esta divulgación también puede administrarse según cualquier protocolo proporcionado en el presente documento, o según protocolos de tratamiento típicos. Se excluyeron los pacientes que estaban tomando medicamentos para el glaucoma, colirios con esteroides y otros colirios que alteran los lípidos antes de 25 comenzar con la espironolactona. Se analizaron varios parámetros al describir la MGD, incluida la evaluación subjetiva global del ojo seco, la queratitis y la tinción conjuntival, el grado de blefaritis anterior, el grado de obstrucción de la glándula, el grado de turbidez del meibum, el grado de viscosidad del meibum, el grado del margen del párpado posterior de la zona A, la mejor visión corregida y la puntuación de Schirmer. Estos 30 parámetros se compararon en un estudio pre-post. Los tiempos de seguimiento variaron de 1 a 7 semanas, con un promedio de aproximadamente 3 semanas.

Principales medidas de resultados: Parámetros en la prevalencia de disfunción de las glándulas de meibomio 35 (evaluación global subjetiva, tinción de queratitis con verde de lisamina y tinción conjuntival, grado de blefaritis anterior, grado de obstrucción, grado de vascularidad, grado de turbidez, grado de zona A, visión y puntuación de lágrima de Schirmer) en pacientes con MGD de moderada a grave.

Resultados:

Los pacientes con MGD de moderada a grave mejoraron las puntuaciones de evaluación global autoinformadas (p = 0.010), la puntuación de turbidez (p = 0.001) y las puntuaciones de la Zona A (p = 0.025) después del tratamiento con suspensiones oftálmicas tópicas de espironolactona.

40 Conclusiones:

Los pacientes con MGD informaron una mejora en los síntomas del ojo seco después de usar suspensiones oftálmicas tópicas compuestas de espironolactona durante más de una semana. La calidad de las secreciones de meibum expresadas en pacientes con MGD mostró clínicamente una claridad y viscosidad mejoradas 45 después del tratamiento. La inflamación disminuyó en la región avascular -0.5 mm posterior al margen del párpado posterior después del tratamiento. Este estudio demuestra el potencial de la espironolactona para regular la calidad del meibum y abordar la inflamación en el tratamiento de la MGD.

La espironolactona tiene potencial para usarse en el tratamiento de la MGD debido a sus propiedades farmacológicas. Se cree que la espironolactona aborda la producción de aceite en la MGD mediante la modulación de los receptores de testosterona y aborda la inflamación asociada con la MGD al suprimir la producción de citoquinas y cortisol. Los pacientes que tomaron espironolactona tuvieron una mejoría en los 50 síntomas subjetivos de ojo seco, en las puntuaciones de turbidez (calidad del meibum expresado) y en las puntuaciones de la zona A (inflamación del margen palpebral posterior).

## Métodos detallados:

Este estudio es una revisión retrospectiva de la historia clínica de 20 pacientes, 12 mujeres y 8 hombres con una media de edad de  $48.3 \pm 18.4$  años. La agudeza visual corregida se midió antes de comenzar el estudio con la espironolactona y durante las visitas de seguimiento. La agudeza visual corregida se registró en log MAR según la línea correspondiente leída correctamente en la tabla de Snellen. Los pacientes autoevaluaron las puntuaciones globales del ojo seco en función de la presencia de síntomas durante el examen actual en una escala de 0 a 10 basándose en (0 = sin síntomas de ojo seco, 10 = los peores síntomas de ojo seco sentidos jamás). Las puntuaciones de queratitis y conjuntival se evaluaron mediante tinción con verde de lisamina en las regiones conjuntival nasal, córnea central y conjuntival temporal en una escala de 0 a 3 (0 = sin tinción y 3 = tinción confluenta). La prueba de Schirmer se realizó sin anestésicos tópicos para evaluar la producción de película lagrimal. Las puntuaciones de blefaritis anterior se evaluaron utilizando una lámpara de hendidura y se calificaron en una escala de 0 a 4 (0 = sin caspa y 4 = caspa en toda la línea de las pestañas). Las anomalías del margen palpebral, tales como la vascularización y la inflamación de la región avascular -0.5 mm posterior al margen palpebral posterior (Zona A), se evaluaron y calificaron en una escala de 0 a 4 (0 = sin vascularización y 4 = vascularización de todo el margen). Véase Arita, R., Zavala, M. & Yee, RW, "MGD Diagnosis", Curr Ophtalmol Rep, 49-57 (June 4, 2014). La expresión (obstrucción) de las glándulas de meibomio se evaluó aplicando presión en el párpado inferior y se calificó en una escala de 0 a 4. La calidad del meibum expresado (turbidez y viscosidad) también se evaluó y se calificó de 0 a 4 (0 = aceite transparente; 4 = turbio & similar a una pasta de dientes). El diagnóstico de MGD se realizó basándose en la presencia de una puntuación de 3+ en los síntomas o 2+ en las anomalías del margen palpebral, (véase Arita et al., "Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomiam gland dysfunction", Ophtalmologie, 1 16:2058-2063 (2009)). Se excluyeron del estudio los pacientes que tomaban medicamentos para el glaucoma o colirios con esteroides. Los pacientes incluidos en el estudio comenzaron a utilizar gotas de espironolactona para los ojos antes de utilizar otros medicamentos oculares tópicos o medicamentos sistémicos para el tratamiento de cualquier afección del ojo seco. A los pacientes se les prescribió espironolactona después de haber tomado previamente suplementos de ácidos grasos omega-3 y aceite de semilla de lino y practicar ejercicios de parpadeo con una mejoría limitada. El intervalo de seguimiento promedio en este estudio pre-post fue de 22.4 días, variando desde 2 a 6 semanas. El análisis estadístico se realizó utilizando STATA 13 ajustando los datos puntuados a un modelo no paramétrico con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon y probando los datos continuos con una prueba-t pareada.

## 30 Resultados detallados:

La media de la puntuación de la evaluación global subjetiva de la MGD antes del tratamiento, basándose en los síntomas autoinformados fue de  $6.0 \pm 0.610$ . Tras el tratamiento con la espironolactona, la media de la puntuación de la evaluación global subjetiva fue de  $4.6 \pm 0.534$ . Los pacientes tuvieron una mejoría de  $1.4 \pm 0.597$  ( $p = 0.01$ ) en las puntuaciones de evaluación global autoinformadas. La media de las puntuaciones de tinción de queratitis y conjuntival del ojo derecho antes del tratamiento fue  $1.0 \pm 0.201$ ,  $0.10 \pm 0.100$  y  $0.78 \pm 0.194$  en las regiones nasal, corneal y temporal, respectivamente. La media de las puntuaciones de tinción de queratitis y conjuntival del ojo izquierdo antes del tratamiento fue  $0.95 \pm 0.198$ ,  $0.20 \pm 0.138$  y  $0.30 \pm 0.164$  en las regiones nasal, corneal y temporal, respectivamente. La media de las puntuaciones de queratitis y conjuntival post-tratamiento fue  $0.83 \pm 0.189$ ,  $0.050 \pm 0.050$  y  $0.55 \pm 0.181$  en las regiones nasal, corneal y temporal del ojo derecho y  $0.60 \pm 0.148$ ,  $0.20 \pm 0.156$  y  $0.40 \pm 0.134$  en las regiones nasal, corneal y temporal del ojo izquierdo, respectivamente. La media del cambio de las puntuaciones de queratitis y conjuntival fue  $-0.20 \pm 0.142$  ( $p = 0.168$ ),  $-0.05 \pm 0.114$  ( $p = 0.655$ ) y  $-0.23 \pm 0.187$  ( $p = 0.293$ ) en las regiones nasal, corneal y temporal del ojo derecho y  $-0.35 \pm 0.146$  ( $p = 0.037$ ),  $0.00 \pm 0.126$  ( $p = 1.00$ ),  $0.10 \pm 0.204$  ( $p = 0.366$ ) en las regiones nasal, corneal y temporal del ojo izquierdo.

45 La media de la visión de los pacientes antes del tratamiento fue  $0.072 \pm 0.036$  y  $0.022 \pm 0.034$  unidades log Mar en los ojos izquierdo y derecho, respectivamente. Tras el tratamiento, la visión de los pacientes fue  $0.063 \pm 0.032$  y  $0.069 \pm 0.051$  unidades log en los ojos izquierdo y el derecho, respectivamente. La media del cambio en MAR fue  $-0.0088 \pm 0.032$  unidades log ( $p = 0.999$ ) para el ojo izquierdo y  $0.047 \pm 0.043$  unidades log ( $p = 0.236$ ) para el ojo derecho.

50 La media de las puntuaciones de Schirmer de los pacientes antes del tratamiento fue  $14.15 \pm 2.171$  mm y  $14.30 \pm 2.306$  mm para los ojos izquierdo y derecho, respectivamente. Despues del tratamiento, la media de las puntuaciones de Schirmer fue  $13.63 \pm 2.421$  mm y  $14.55 \pm 2.426$  mm para los ojos izquierdo y derecho. La media del cambio en la puntuación de Schirmer fue  $0.250 \pm 1.008$  y  $-0.525 \pm 1.496$  para los ojos izquierdo y derecho, respectivamente.

55 La media en la puntuación de blefaritis anterior fue  $0.55 \pm 0.226$  antes del tratamiento y  $0.38 \pm 0.114$  después del tratamiento; la media en la puntuación de la mejora de la blefaritis anterior fue  $0.175 \pm 0.230$  ( $p = 0.8985$ ). La media de la puntuación de vascularidad fue  $1.73 \pm 0.264$  antes del tratamiento y  $1.48 \pm 0.253$  después del tratamiento, con una media de mejora de  $0.25 \pm 0.194$  ( $p = 0.2699$ ). La media en la puntuación de obstrucción fue  $1.98 \pm 0.234$  antes del tratamiento y  $1.58 \pm 0.236$  después del tratamiento, con una media de mejora de  $0.40 \pm 0.222$  ( $p = 0.1114$ ). La media de la puntuación de turbidez fue  $2.95 \pm 0.125$  antes del tratamiento y  $2.3 \pm 0.193$  después del tratamiento, con una media de mejora de  $0.65 \pm 0.141$  ( $p = 0.0010$ ), correspondiente a una mejora de  $22.03\%$ . La media de la puntuación de la zona A fue  $3.55 \pm 0.149$  antes del tratamiento y  $3.125$

# ES 2 984 281 T3

$\pm 0.188$  después del tratamiento, con una media de mejora de  $0.425 \pm 0.186$  ( $p = 0.0248$ ), correspondiente a una mejora de 11.97 %. Las mediciones previas al tratamiento, las mediciones posteriores al tratamiento y el cambio entre el tratamiento previo y posterior se resumen a continuación en las tablas 1-3.

Tabla 1. Estadísticas descriptivas del pre-tratamiento

Parámetro	Media	Desviación estándar
Evaluación global subjetiva	6.0	2.73
OD conjuntival (Nasal)	1.0	0.896
OD queratitis (Corneal)	0.10	0.447
OD conjuntival (Temporal)	0.78	0.866
OS conjuntival (Nasal)	0.95	0.887
OS queratitis (Corneal)	0.20	0.616
OS conjuntival (Nasal)	0.30	0.733
OD visión (unidades log Mar) *n = 19	0.022	0.149
OS visión (unidades log Mar)	0.072	0.160
OD de Schirmer (mm)	14.2	9.71
OS de Schirmer (mm)	14.3	10.3
Blefaritis anterior	0.55	1.01
Vascularidad	1.73	1.18
Obstrucción	1.98	1.04
Turbidez	2.95	0.560
Zona A	3.55	0.667
* Un paciente fue excluido de la visión ya que tenía una prótesis en su ojo derecho		

Tabla 2. Estadísticas descriptivas del post-tratamiento

Parámetro	Media	Desviación estándar
Evaluación global subjetiva	4.6	2.39
OD conjuntival (Nasal)	0.83	0.847
OD queratitis (Corneal)	0.050	0.224
OD conjuntival (Temporal)	0.55	0.809
OS conjuntival (Nasal)	0.60	0.661
OS queratitis (Corneal)	0.20	0.696
OS conjuntival (Nasal)	0.40	0.598
OD visión (unidades log Mar) *n = 19	0.069	0.221
OS visión (unidades log Mar)	0.063	0.141
OD de Schirmer (mm)	13.6	10.8
OS de Schirmer (mm)	14.6	10.9

Blefaritis anterior	0.38	0.510
Vascularidad	1.48	1.13
Obstrucción	1.58	1.05
Turbidez	2.3	0.865
Zona A	3.125	0.841
* Un paciente fue excluido de la visión ya que tenía una prótesis en su ojo derecho		

Tabla 3. Cambio previo y posterior

Parámetro	Cambios en la media	Cambio %	SEM	valor p
Evaluación global subjetiva	-1.4	-23.33 %	2.67	0.0113
OD conjuntival (Nasal)	-0.20	-20.00 %	0.637	0.168
OD queratitis (Corneal)	-0.05	-50.00 %	0.510	0.655
OD conjuntival (Temporal)	-0.23	-29.49 %	0.835	0.293
OS conjuntival (Nasal)	-0.35	-36.84 %	0.651	0.037
OS queratitis (Corneal)	0.00	0.00 %	0.562	1.00
OS conjuntival (Nasal)	0.10	20.00 %	0.912	0.366
OD visión (unidades log Mar) n = 19	0.047	213.64 %	0.189	0.236
OS visión (unidades log Mar)	0.0009	-7.20 %	0.144	0.999
OD de Schirmer (mm)	-0.525	-3.71 %	6.69	0.7295
OS de Schirmer (mm)	0.25	1.75 %	4.51	0.8067
Blefaritis anterior	-0.175	-31.82 %	1.03	0.8985
Vascularidad	-0.25	-14.45 %	0.866	0.2699
Obstrucción	-0.4	-20.25 %	0.995	0.1114
Turbidez	-0.65	-22.03 %	0.630	0.0010
Zona A	-0.425	-11.97 %	0.832	0.0248
* Un paciente fue excluido de la visión ya que tenía una prótesis en su ojo derecho				

El cambio en las mediciones estadísticamente significativas (evaluación global, turbidez y zona A) se representa en las figuras 1A-3B. Como se señaló, la mayoría de los parámetros medidos mostró tendencias de mejora.

#### Discusión:

Este estudio es el primero en evaluar el potencial de la espironolactona tópica para el tratamiento de la MGD. Se espera que este estudio sea publicado en 2016 como "Topical Spironolactone in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction", por Brian S. Wong, Mikhail de Jesus, Richard W. Yee. Con base en los resultados mostrados en la tabla 3, la aplicación de una suspensión tópica oftálmica de espironolactona tiene un efecto estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) sobre la puntuación de evaluación global subjetiva, la puntuación de queratitis y la puntuación conjuntival en la región nasal del ojo derecho, el grado de turbidez y el grado de la zona A. El cambio en la puntuación de la evaluación global ( $p = 0.0113$ ) sugiere que los síntomas de los pacientes asociados con el síndrome del ojo seco (enrojecimiento, hinchazón, irritación) disminuyeron. El cambio estadísticamente más significativo se da en el grado de turbidez ( $p = 0.0010$ ). Este cambio sugiere que la espironolactona puede desempeñar un papel en el cambio de la calidad del meibum expresado a través de

5

10

15

varios mecanismos basados en sus diversas propiedades farmacológicas. Además, el cambio en el grado de la zona A ( $p = 0.0248$ ) puede reflejar las propiedades antiinflamatorias de la espironolactona.

La espironolactona se utilizó por primera vez como diurético ahorrador de potasio debido a su actividad antagonista en los receptores de aldosterona. Se han descubierto muchas otras propiedades de la espironolactona, incluida su actividad dual en los receptores de testosterona (véase Terouanne, et al., "A stable prostatic bioluminescent cell line to investigate androgen and antiandrogen effects", Molecular and Cellular Endocrinology, 160 (1-2): 39-49, (2001)). Debido a esta propiedad, la espironolactona se ha utilizado de forma no autorizada para el tratamiento del acné hormonal en mujeres y para suprimir los efectos no deseados de los andrógenos en personas que se someten a una reasignación de género. Dado que la testosterona tiene un papel conocido en el desarrollo y función de las glándulas de meibomio, es razonable suponer que la espironolactona puede tener usos adicionales no autorizados y puede beneficiar a los pacientes con MGD.

La presencia de MGD en pacientes con niveles bajos de testosterona se identificó en 2002 y estudios posteriores han confirmado la influencia de los andrógenos en la regulación genética de las glándulas de meibomio (véase Sullivan, et al., "Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and Evaporative dry eye", Ann N Y Acad Sci., 966:21 1-222, (2002)). Un estudio realizado en 2011 mostró que los niveles de testosterona se elevaban en pacientes con MGD y sugería que los niveles elevados de testosterona deberían usarse como criterio de diagnóstico para diagnosticar MGD (véase Sahin, et al., "Meibomian Gland Dysfunction: Endocrine Aspects", ISRN Ophthalmology, vol. 2011, artículo ID 465198, 6 páginas, (2011)). Después de una mejora en la comprensión de la MGD, una explicación de estos resultados contradictorios es que Sullivan estaba estudiando los estados hiposecretores que derivaban en MGD, mientras que Sahin estaba estudiando los estados hipersecretores que derivaban en MGD. Esto sugiere que es necesario tener un equilibrio adecuado de los niveles de testosterona para que las glándulas de meibomio segreguen meibum con una calidad óptima para mantener la película lagrimal. La propiedad de la espironolactona como agonista parcial débil de la testosterona puede ayudar a mantener un nivel equilibrado de testosterona. Esta propiedad de la espironolactona puede abordar la causa subyacente de la patogénesis de la MGD, además de abordar los síntomas que pueden estar asociados con sus propiedades antiinflamatorias.

Una ventaja de utilizar espironolactona tópica, en lugar de espironolactona oral, es que se necesita una concentración más baja para administrar una dosis eficaz directamente al sitio de acción. El uso tópico de la espironolactona presenta todavía posibles efectos secundarios. Un pequeño porcentaje de pacientes informó una leve sensación de ardor temporal en el ojo después de la administración de la espironolactona. El papel de la actividad antialdosterona de la espironolactona en el ojo no está claro. La presencia de un sistema renina-angiotensina se ha identificado como un objetivo potencial para reducir la presión intraocular en pacientes con glaucoma. Strain y Chaturvedi, "The renin-angiotensin-aldosterone system and the eye in diabetes", J Renin Angiotensin Aldosterone Syst., 3:243-246, 2002.

#### **Ejemplo 4: Administración de dapsona y espironolactona a un sujeto**

En muchos pacientes, la dapsona y la espironolactona, cuando se administran por vía tópica juntas, producen un efecto aditivo (es decir 10 % a 30 % de mejora) en quejas subjetivas sobre síntomas superficiales y hallazgos objetivos de inflamación general mejorada con base en la vascularidad, las puntuaciones de la zona A y la inyección bulbar y palpebral. La dapsona y la espironolactona se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente, en la misma o en diferentes composiciones. Puede haber o no una mejoría de la queratitis observada con la enfermedad superficial dependiendo de la gravedad de los componentes acuosos y de cuánta morbilidad se haya producido con los macro y microcomponentes esenciales de la anatomía de la superficie ocular. Sin embargo, la dapsona puede estar contraindicada en pacientes con alergia a las sulfas bien documentada.

Se puede preparar una composición ejemplar de solución oftálmica de 15 mL que comprende 3 mg de espironolactona y 2.5 mg de dapsona por mL de la siguiente manera. Disolver aproximadamente 0.31 gramos de espironolactona y aproximadamente 0.26 gramos de dapsona en un alcohol. Se puede utilizar alcohol etílico de 70-95 % de alcohol etílico, tales como 80-90 % u 85-95 %. Retornar la solución a la jeringa para filtrarla en un mortero de vidrio esterilizado en una sala limpia. Se necesitan aproximadamente 8 mL de alcohol etílico por cada 0.3 gramos de espironolactona en polvo. Preparar una jeringa adicional de 1 mL que contenga un alcohol, como alcohol etílico del 70-95 %. Utilizando un filtro, tal como un filtro de teflón de 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 micrómetros, filtrar la solución en un mortero de vidrio esterilizado y enjuagar el filtro con el alcohol adicional (por ejemplo, desde 1-5 mL de alcohol extra) para eliminar cualquier espironolactona que quede en el filtro. Colocar 1 mL de alcohol en la solución filtrada y dejar que el alcohol se evapore (por lo general varias horas o toda la noche) para dejar un polvo estéril en el mortero de vidrio. Extraer 30 mL del vehículo de espironolactona (tal como hipromelosa del 0.01 % al 5 %, tal como desde 0.05 % a 0.8 % o desde 0.1 % a 0.5 % o desde 0.2 % a 1 % o desde 0.3 % a 2 % o desde 0.4 % a 3 %, o desde 0.5 % a 4 %, o 5 %, con o sin NaCl (es decir, libre de conservantes, PF)) (véase también el ejemplo 5 a continuación para un vehículo ejemplar) utilizando una jeringa de 30 mL desde un frasco Pyrex estéril. En el mismo mortero de vidrio, agregar gota a gota a partir de 10 mL a 20 mL, a 30 mL, a 40 mL, a 50 mL del vehículo de espironolactona o vehículo de espironolactona-PF hasta la concentración deseada, agitando/molriendo vigorosamente. Para una composición que comprende

aproximadamente 2.5 mg de dapsona y 3 mg de espironolactona por mL, la cantidad de vehículo agregado es de aproximadamente 90-100 mL, tal como aproximadamente 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 mL. Continuar revolviendo/moliendo bien para hacer una pasta y luego una suspensión. En el mismo frasco de Pyrex esterilizado, agregar el contenido de la jeringa de la suspensión y dejar centrifugar, por ejemplo, hasta 5 por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 horas. El pH final de la composición está en el intervalo de un pH de aproximadamente 4-8, tales como un pH de 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5 u 8. Transferir el contenido del frasco pyrex a un envase gotero de tamaño apropiado, por ejemplo, un envase gotero de 15 mL.

#### Ejemplo 5: Vehículo ejemplar antagonista de la aldosterona

Se puede preparar un vehículo oftálmico para administrar un antagonista de aldosterona, tal como la espironolactona, mediante el siguiente método. Calentar aproximadamente 80-100 mL de agua para riego en 10 un vaso de precipitados hasta que esté en forma de vapor, aproximadamente 70-120 grados Celsius, tal como aproximadamente 70-110 grados Celsius, o desde aproximadamente 75-115 grados Celsius, o desde 15 aproximadamente 80-105 grados Celsius. Agregar aproximadamente 0.04 – 0.06 gramos (tales como 0.045, 0.05, 0.055, 0.06 gramos) de edetato de dihidrato disódico; aproximadamente 0.4 – 0.6 gramos (tales como 0.45, 0.48, 0.50, 0.52, 0.55, 0.57, 0.59, 0.6 gramos) de fosfato sódico dibásico; aproximadamente 0.05 – 0.2 gramos (tales como 0.06, 0.08, 0.10, 0.12, 0.14, 0.16, 0.18 o 0.2 gramos) de fosfato sódico monobásico; y 20 aproximadamente 0.5 - 3 gramos (tales como 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.7, 2, 2.2, 2.5, 2.8 o 3 gramos) de cloruro de potasio y agitar hasta que se disuelva. Agregar aproximadamente 0.05 - 0.8 gramos (tales como 0.08, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7 o 0.8 gramos) de metocel a la solución calentada y agitar hasta que esté 25 clara. Llevar al volumen apropiado con agua para riego. Agregar ácido cítrico para ajustar el pH ácido deseado de aproximadamente 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, tal como usando desde 0.1 - 0.5 gramos (tales como 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45 o 0.5 gramos) de ácido cítrico. Transferir la solución a un frasco pyrex de color ámbar. Cerrar la tapa. Esterilizar la solución en autoclave hasta que la solución alcance una temperatura que varíe entre 30 aproximadamente 110 grados Celsius y 130 grados Celsius, tales como hasta 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124 grados Celsius y así sucesivamente. La presión puede estar en el intervalo de 5-30 PSI, tales como desde 5-25 PSI, o desde 10-20 PSI, o desde 15-25 PSI, y así sucesivamente. El tiempo de residencia en el autoclave puede variar desde aproximadamente 20 minutos a 2 horas, tales como 35 desde 30, 40, 45, 50, 55, 60, 75, 80, 90, 100, 110 o 120 minutos. La suspensión se puede agitar mientras se esteriliza en autoclave y/o se enfriá. Transferir la solución a un envase gotero, tal como un envase gotero de 10 mL, 15 mL, 20 mL o 30 mL, según corresponda. El pH final de la composición está en el intervalo de un pH de 10 mL, 15 mL, 20 mL o 30 mL, según corresponda. El pH final de la composición está en el intervalo de un pH de 30 aproximadamente 4-8, tales como un pH de 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5 u 8.

Se entenderá que la memoria descriptiva y los ejemplos son ilustrativos de las presentes realizaciones y que a los expertos en la técnica se les sugerirán otras realizaciones dentro del espíritu y alcance de las realizaciones reivindicadas. Aunque esta divulgación se ha descrito en relación con formas y realizaciones específicas de la misma, se apreciará que se puede recurrir a diversas modificaciones distintas de las analizadas anteriormente sin apartarse del espíritu o alcance de las realizaciones como se definen en las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, se pueden sustituir los equivalentes por aquellos descritos específicamente y, en determinados casos, se pueden revertir o interponer solicitudes particulares de etapas, todo sin apartarse del espíritu o alcance de las realizaciones divulgadas como se describe en las reivindicaciones adjuntas. Además, un experto en la 40 técnica reconocerá que las características divulgadas pueden utilizarse individualmente, en cualquier combinación u omitirse según los requisitos y especificaciones de una solicitud o diseño determinados. Cuando una realización se refiere a "que comprende" determinadas características, se debe entender que las realizaciones pueden alternativamente "consistir en" o "consistir esencialmente en" una cualquiera o más de las características.

Cabe señalar en particular que cuando en esta memoria descriptiva se proporciona un intervalo de valores, cada valor entre los límites superior e inferior de ese intervalo también se divulga específicamente. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños también pueden incluirse o excluirse independientemente en el intervalo. Además, todas las referencias citadas en esta divulgación pretenden proporcionar una forma eficaz de complementar la divulgación habilitante de esta invención, así como proporcionar antecedentes que 45 detallan el nivel de pericia habitual en la técnica.

## REIVINDICACIONES

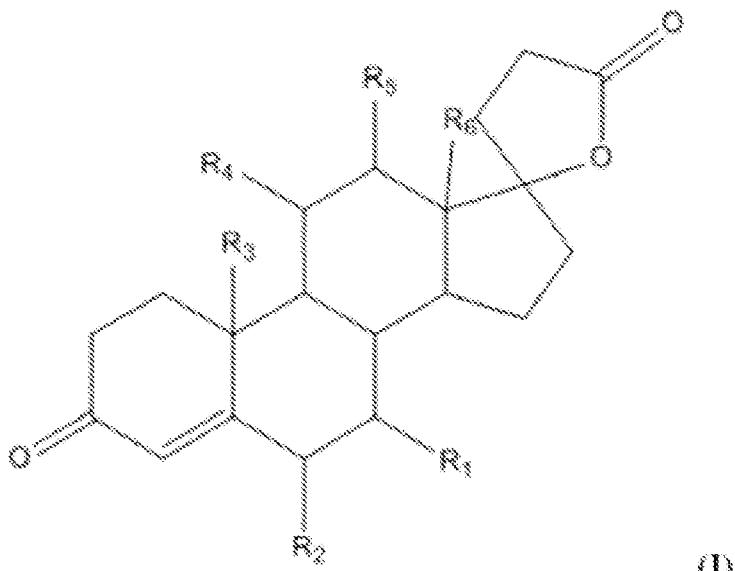
1. Una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un antagonista del receptor de la aldosterona seleccionado del grupo que consiste en espironolactona, eplerenona, canrenona, prorenona, mexrenona y combinaciones de los mismos, o estereoisómero(s), enantiómero(s), diastereómero(s), confórmero(s), rotámero(s), tautómero(s), sal(es) o solvato(s) de los mismos, y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en administración tópica en una región ocular de un sujeto para reducir o prevenir uno o más signos o síntomas de ojo seco, tales como disfunción de las glándulas de meibomio.
- 5 2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el portador farmacéuticamente aceptable incluye materiales a base de proteínas, un polímero o un surfactante no iónico, preferiblemente en la que el polímero es hidroxipropilmelcelulosa y en la que el surfactante no iónico es un poloxámero.
- 10 3. La composición para su uso según la reivindicación 1 en forma de un líquido, una suspensión, una solución, una emulsión, un gel, un ungüento, una partícula de fármaco de tamaño nanométrico, gránulos, una suspensión viscosa, un inyectable, un sólido o un polvo, preferiblemente en la que el líquido es una gota oftálmica líquida.
- 15 4. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la cantidad total de antagonistas del receptor de la aldosterona está entre aproximadamente 0.0005 % a 1 %, con base en el peso de la composición, preferiblemente en forma de una suspensión y en la que la cantidad total de antagonista del receptor de la aldosterona en el portador varía desde 0.5 mg/mL a 10 mg/mL, tal como desde 3 mg/mL a 8 mg/mL, o desde aproximadamente 0.5 mg/mL a 5 mg/mL, tal como 6 mg/mL, o tal como 4 mg/mL, o tal como 3 mg/mL.
- 20 5. La composición para su uso según la reivindicación 1, que comprende además uno o más antibióticos, esteroides, agentes antiinflamatorios, analgésicos, surfactantes, agentes quelantes, agentes reguladores, agentes de ajuste del pH, adyuvantes y combinaciones de los mismos.
6. La composición para su uso según la reivindicación 4, en la que la composición se aplica según el siguiente horario:
- 25 (i) por un período indefinido;
- (ii) desde entre 1-8 veces al día; o
- (iii) desde entre 1-4 veces al día, durante 1-4 semanas; o
- (iv) desde entre 1-4 veces al día, hasta por 4 semanas, luego desde 1-2 veces al día.
- 30 7. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el uno o más signos o síntomas de ojo seco se escogen entre deficiencia visual, sensación de ardor, enrojecimiento, irritación, sensación de arenilla, transparencia, inflamación, malestar, dolor, quemosis, calasia, vascularización congestionada, vascularización del margen palpebral anterior, vascularización del margen palpebral posterior de la zona A, u obstrucción, secreción, viscosidad, turbidez de la secreción, pérdida, prolapsio o disfunción de la glándula de meibomio.
- 35 8. La composición para su uso según la reivindicación 4, en la que el portador farmacéuticamente aceptable incluye un polímero o un portador surfactante no iónico, preferiblemente en la que el polímero es hidroxipropilmelcelulosa y en la que el surfactante no iónico es un poloxámero.
9. La composición para su uso según la reivindicación 4, que comprende además uno o más antibióticos, esteroides, agentes antiinflamatorios, analgésicos, surfactantes, agentes quelantes, agentes reguladores, agentes de ajuste del pH, adyuvantes y combinaciones de los mismos, preferiblemente en la que el antibiótico es un antibiótico de sulfona, preferiblemente dapsona.
- 40 10. La composición para su uso según la reivindicación 9, en la que la dapsona está presente en la composición en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.005 % a 4 %, con base en peso o volumen, o desde aproximadamente 0.05 mg/mL a 40 mg/mL, o desde aproximadamente 0.0005 % a 3 %, con base en peso o volumen, o desde aproximadamente 0.005 mg/mL a 30 mg/mL, preferiblemente desde aproximadamente 0.25 % a 0.4 %, con base en peso o volumen, o desde aproximadamente 2.5 mg/mL a 4 mg/mL, o desde aproximadamente 0.05 % a 0.3 %, con base en peso o volumen, o desde aproximadamente 0.5 mg/mL a 3 mg/mL.
- 45 11. La composición para su uso según la reivindicación 4, en la que la cantidad total de antagonistas del receptor de la aldosterona está entre aproximadamente 0.001 a 0.01 g, la composición está en forma de una suspensión y el portador es un portador de hidroxipropilmelcelulosa y comprende desde aproximadamente 0.01 % en peso a 5 % en peso de hidroxipropilmelcelulosa, preferiblemente desde aproximadamente 0.05 % en peso a 0.8 % en peso, desde aproximadamente 0.1 % en peso a 0.5 % en peso, desde aproximadamente 0.2 % en peso a 1 % en peso, desde aproximadamente 0.3 % en peso a 2 % en peso, desde aproximadamente 0.4 %

en peso a 3 % en peso, desde aproximadamente 0.5 % en peso a 4 % en peso, o aproximadamente 5 % en peso.

12. La composición para su uso según la reivindicación 4, en la que el antagonista del receptor de la aldosterona es la espiromolactona.

5 13. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el portador incluye agua, una solución acuosa, un polímero o un surfactante no iónico y además incluye uno o más agentes quelantes, en la que la cantidad total de antagonistas del receptor de la aldosterona está entre aproximadamente 0.0005 % a 1 %, con base en el peso de la composición.

10 14. Una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un antagonista del receptor de la aldosterona, o estereoisómero, enantiómero, diastereómero, confórnero, rotámero, tautómero, sal o solvato de los mismos, y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en administración tópica en una región ocular de un sujeto para reducir o prevenir uno o más signos o síntomas de ojo seco tal como disfunción de la glándula de meibomio, en la que los antagonistas del receptor de la aldosterona se escogen entre uno o más compuestos de fórmula (I):



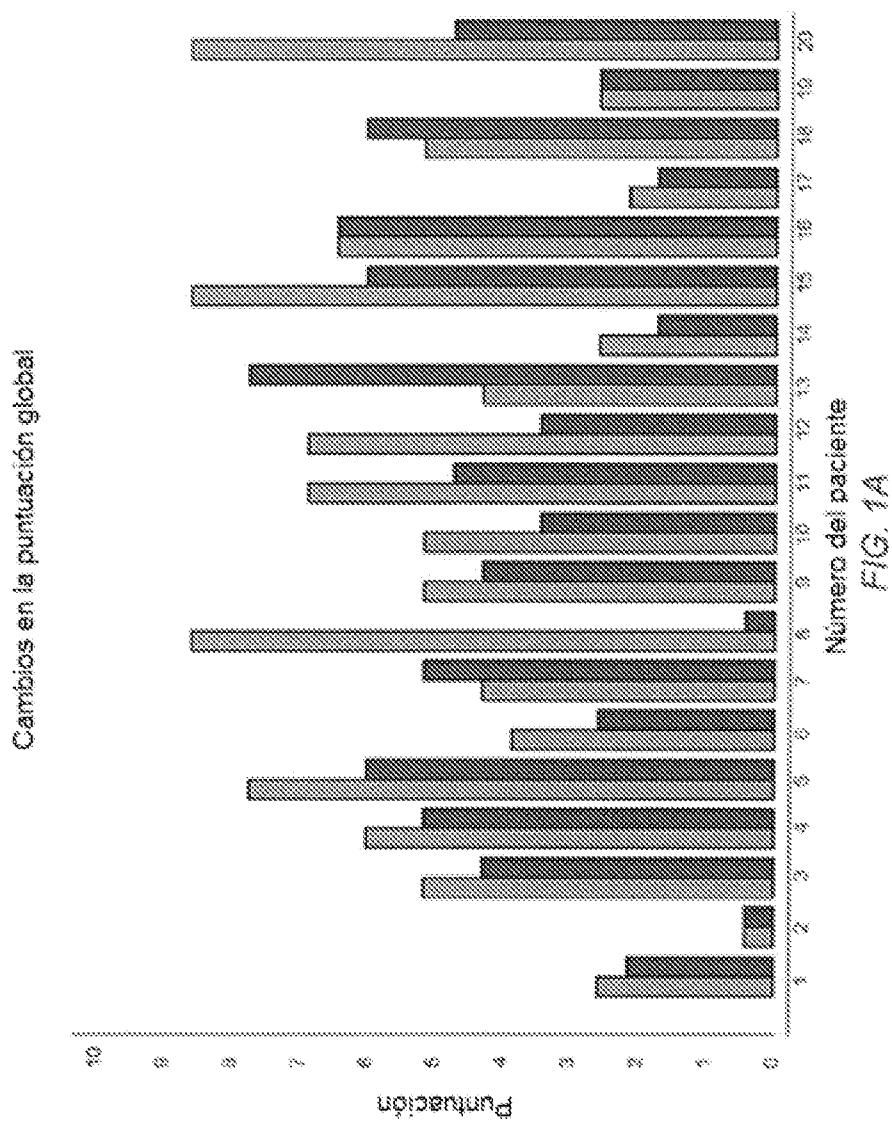
15

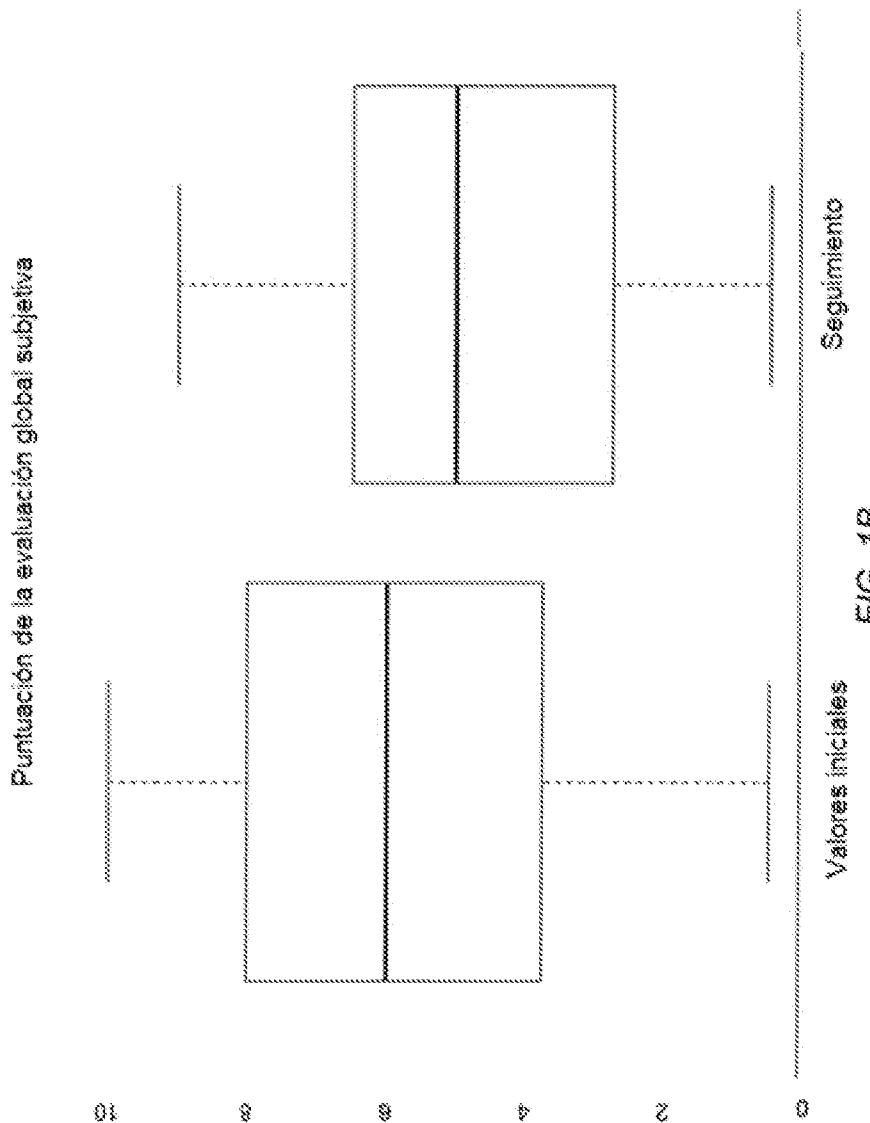
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> cada uno de ellos puede representar independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de halógeno, preferiblemente flúor, cloro, bromo o yodo, un hidrocarburo alifático o aromático saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, que contiene entre 1 y 20 átomos de carbono, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo alcoxi, un grupo acilo, un grupo acetilo, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo acrililo, un grupo carbonilo, un grupo cicloalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo hidroxicarbonilo, un grupo aloxicarbonilo, un grupo acioxialquilo, un grupo heteroarilo, un grupo heterociclico, un grupo cetal, un grupo acetal, un grupo amina, un grupo amida, un grupo imida, un grupo azida, un grupo que contiene azufre, un grupo tiol, un grupo sulfuro, un grupo disulfuro, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo acetiltio, un grupo formilo, un grupo furilo, un grupo hidroxilo, un heteroátomo, un grupo ciano, o un grupo funcional éster, éter, cetona o aldehído, así como grupos sustituidos; y

en la que cuando R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno un átomo de hidrógeno, hay un doble enlace C-C presente entre los átomos de carbono a los que están unidos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>.

20 15. La composición para su uso según la reivindicación 14, en forma de una suspensión.

25





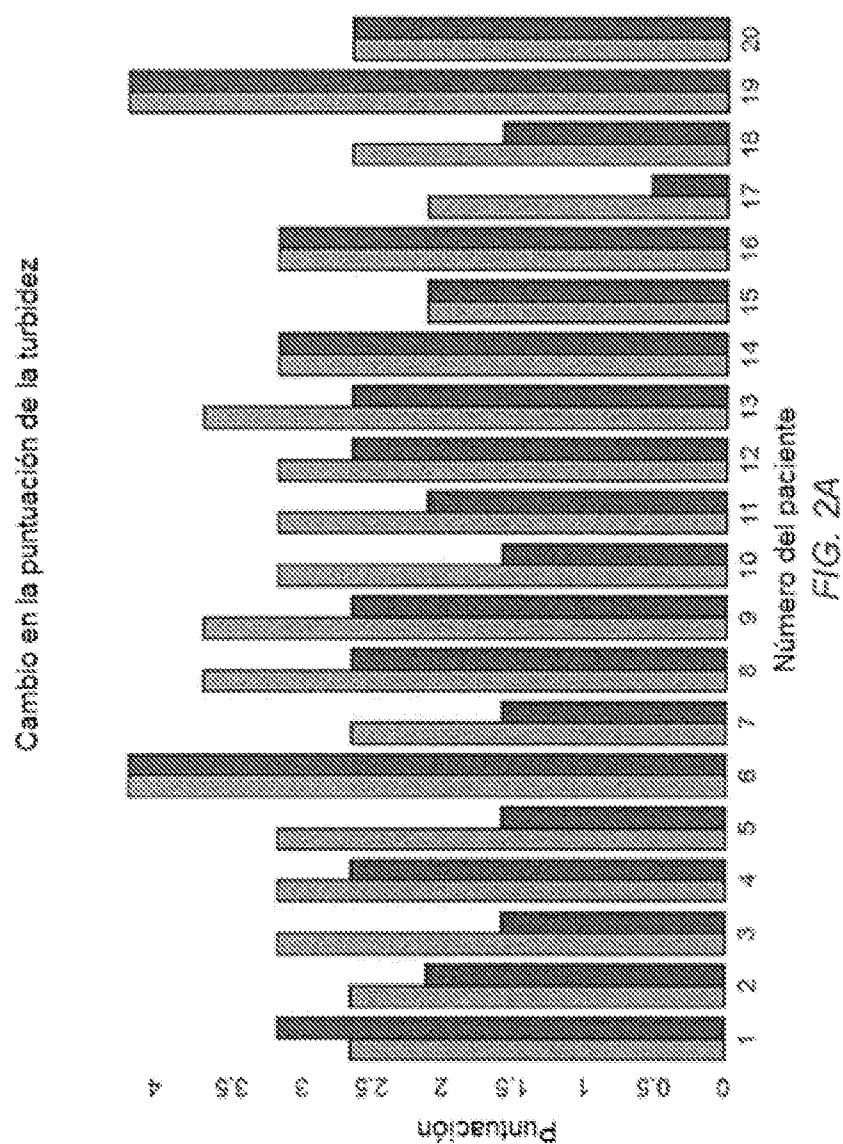


FIG. 2A

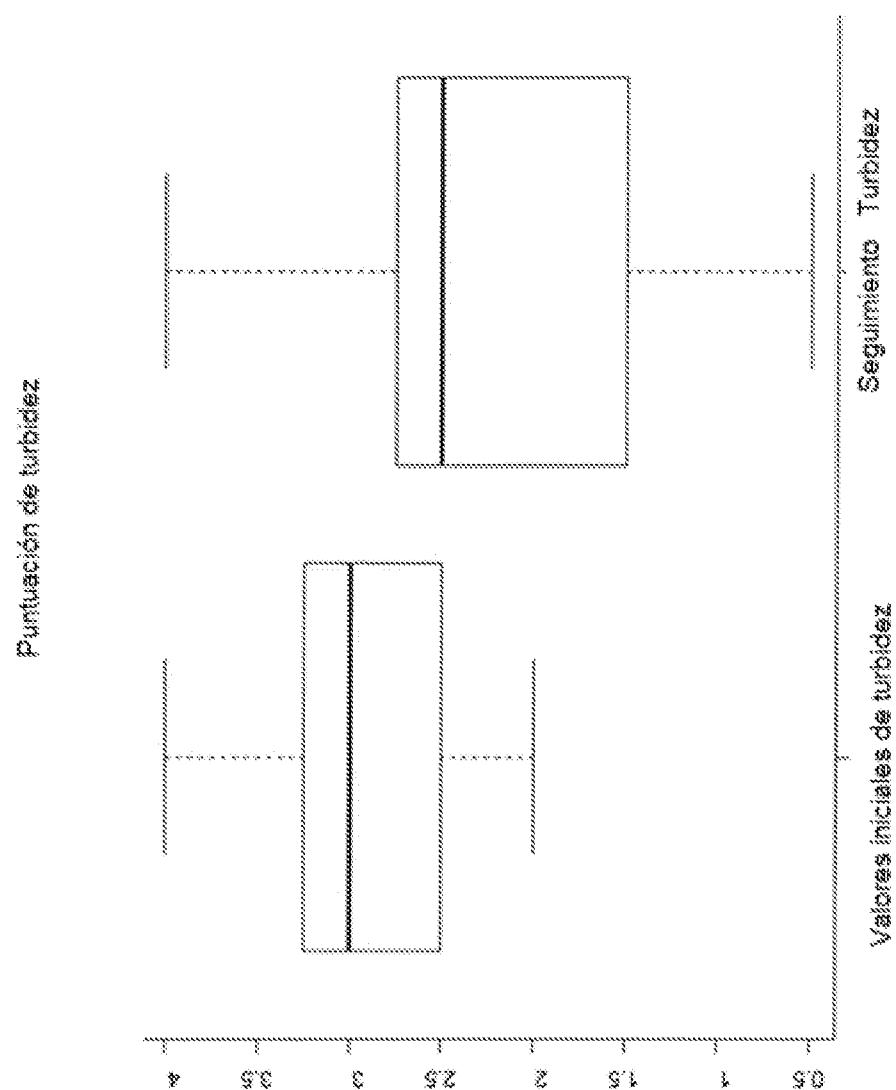


FIG. 2B

