

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 899 759**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/728** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2015 PCT/EP2015/057186**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15150459**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2015 E 15723135 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.09.2021 EP 3125867**

54 Título: **Composición hiperosmolar de ácido hialurónico**

30 Prioridad:

**02.04.2014 FR 1452929**

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

**14.03.2022**

73 Titular/es:

**HORUS PHARMA (100.0%)  
148 avenue Georges Guynemer, Cap Var  
06700 Saint-Laurent-du-Var, FR**

72 Inventor/es:

**ROULAND, JEAN-FRANÇOIS;  
CLARET, MARTINE y  
CLARET, CLAUDE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

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

**ES 2 899 759 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Composición hiperosmolar de ácido hialurónico

La presente invención se refiere a una nueva composición hiperosmolar de ácido hialurónico para su uso en el tratamiento del edema corneal.

5 El edema corneal resulta de la infiltración de líquido en las capas de la córnea. Se manifiesta por un engrosamiento de la córnea con pérdida de transparencia y disminución de la agudeza visual del sujeto con esta afección. Los tratamientos comunes para el edema corneal se realizan mediante la aplicación tópica de colirios antiinflamatorios y antiedematosos, especialmente soluciones hipertónicas de cloruro de sodio. Estos tratamientos, que permiten aliviar temporalmente a los sujetos con edema corneal, son, sin embargo, poco eficaces en el caso de edemas crónicos, ya  
10 que no previenen nuevas infiltraciones de líquido.

En los casos más graves, es necesario recurrir a tratamientos quirúrgicos como el trasplante de córnea o tratamientos con láser. Es, pues, importante poder tratar de manera eficaz estos edemas para evitar recidivas y complicaciones que con el tiempo requieran estos tratamientos quirúrgicos.

15 Del estado de la técnica se conocen las composiciones salinas que comprenden ácido hialurónico. Sin embargo, estas son «lágrimas artificiales» isotónicas o incluso muy ligeramente hipertónicas, pero están muy próximas a la osmolaridad de las lágrimas (isotonicidad). Así, en el documento EP 323 522 se describen varios ejemplos de composiciones identificadas como lágrimas artificiales que comprenden ácido hialurónico y cloruro de sodio, con una relación de osmolaridad con respecto a una solución salina isotónica de 1 a 1,1. Estas lágrimas artificiales se emplean para tratar la sequedad ocular. En el documento WO 2013/043832 también se describe una composición oftálmica para el tratamiento de la erosión corneal recurrente (ECR) que comprende, especialmente, ácido hialurónico y cloruro de sodio. Esta composición se presenta como hipertónica, pero con una presión osmótica comprendida entre  
20 320 mOsmol/kg y 350 mOsmol/kg, o una presión muy próxima a la de una solución salina isotónica del mismo orden que la de los ejemplos de formulaciones de la solicitud EP 323 522. Ninguna de estas soluciones salinas de ácido hialurónico tiene una osmolaridad suficiente para el tratamiento del edema corneal, no considerando nadie emplear  
25 ácido hialurónico en una solución hiperosmolar para tratar el edema corneal.

Así, Knezovic & al (Collegium Antropologicum, vol. 30, n.º 2, junio de 2006, 405-408) describen una composición salina hiperosmolar de NaCl al 5 % para el tratamiento de la queratopatía ampollosa, sin el uso de ácido hialurónico. Igualmente, las formulaciones comerciales como Muro 128 no comprenden ácido hialurónico.

30 En el documento US 2010/068300 se describe una composición que comprende L-carnitina (10 %) y taurina (2 %), para el tratamiento de pacientes con edema corneal debido a distrofia de Fuchs. La composición también comprende ácido hialurónico al 0,2 % como agente humectante con una osmolaridad de a lo sumo 1200 mOsm/l.

**Breve descripción de la invención**

35 La presente invención se refiere a una composición oftálmica hiperosmolar que comprende ácido hialurónico o una sal aceptable del mismo y un agente de hiperosmolaridad, teniendo la composición una osmolaridad entre 1500 mOsm/l y 2000 mOsm/l y una viscosidad entre 15 mPa·s y 100 mPa·s (15 centipoise a 100 centipoise). Esta viscosidad se mide según las recomendaciones de la Farmacopea Europea 2.2.10, con un viscosímetro rotacional, a 25 °C, y 100 s<sup>-1</sup>.

40 La invención también se refiere a una composición oftálmica hiperosmolar que comprende ácido hialurónico o una sal aceptable del mismo y un agente de hiperosmolaridad para su uso en el tratamiento del edema corneal, y más particularmente para el tratamiento del edema corneal crónico (ECC).

**Descripción detallada de la invención**

45 El objeto de la presente invención es una composición oftálmica, es decir, una composición para aplicar al ojo de un sujeto, humano o animal, más particularmente humano. Por consiguiente, la composición oftálmica debe satisfacer las características técnicas específicas de las composiciones oftálmicas, y más particularmente relacionadas con la selección de sus componentes. Estos componentes que son «oftálmicamente aceptables» no deben, individualmente o combinados en la composición, causar reacciones secundarias del ojo aparte del efecto buscado por la composición y sus principios activos. Como el ojo es un órgano particularmente sensible al estrés ambiental, la composición no debe causar irritaciones molestas o reacciones alérgicas en detrimento de las deseadas, más particularmente en el caso de composiciones oftálmicas para tratar una afección oftálmica. La elección de los constituyentes de la  
50 composición es, pues, muy importante, lo que distingue la composición oftálmica de una composición simple inadecuada para el uso oftálmico. El experto en la materia puede elegir dichos componentes y diferenciar una composición oftálmica de una composición simple destinada a otro uso.

55 La composición oftálmica tiene preferiblemente un pH comprendido entre 6 y 7. Generalmente comprende, pues, un tampón apropiado para uso oftálmico, conocido por el experto en la materia. Cabe mencionar, en particular, el citrato trisódico dihidratado y el ácido cítrico monohidratado empleados solos o en mezcla.

La composición oftálmica también debe ser estéril para no aportar patógenos susceptibles de desarrollarse y acarrear complicaciones oftálmicas. Por «estéril», se entiende en el sentido de la presente invención, la ausencia de gérmenes en el sentido de la Farmacopea Europea, 8.<sup>a</sup> edición (2014).

5 Numerosas composiciones oftálmicas comprenden conservantes para evitar la contaminación por gérmenes, como amonios cuaternarios, especialmente cloruro de benzalconio, alquildimetil bencilamonio, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de benzododecinio, cloruro de benzotonio, cloruro de cetalconio, conservantes de mercurio, como nitrato/acetato/borato fenilmercúrico, tiomersal, conservantes alcohólicos, como clorobutanol, alcohol bencílico, feniletanol, alcohol feniletílico, ácidos carboxílicos, como ácido sórbico, fenoles, en particular metil/propilparabén, amidinas, por ejemplo, digluconato de clorhexidina y/o agentes quelantes como el AEDT solo o en combinación con  
10 al menos otro conservante.

La composición según la invención carece sustancialmente de tales conservantes para cumplir con una indicación «sin conservantes». Su contenido de conservantes es menor o igual que 10 ppm, más particularmente menor o igual que 1 ppm, preferiblemente igual a 0 ppm, no existiendo ningún conservante en su composición.

15 En ausencia de conservantes, la composición oftálmica debe someterse a un tratamiento particular durante su preparación de tal modo que se evite la contaminación por patógenos. En este sentido, una composición oftálmica sin conservantes se diferencia de una composición simple que comprende el ácido hialurónico obtenido sin mostrar precaución particular ni describir etapas del procedimiento que permitan obtener esta esterilidad característica de las composiciones oftálmicas.

20 Las composiciones oftálmicas suelen presentarse en forma de soluciones, pero también en forma de geles o ungüentos. La composición según la invención es preferiblemente una solución para aplicación por instilación de una o más gotas en el ojo. No obstante, la viscosidad de la solución se elige de tal manera que permita mantenerla en el ojo, en particular en la córnea durante un tiempo suficiente para que pueda actuar.

25 La composición oftálmica según la invención tiene preferiblemente una viscosidad entre 15 mPa·s y 100 mPa·s (15 centipoise a 100 centipoise). Esta viscosidad se mide según las recomendaciones de la Farmacopea Europea 2.2.10, con un viscosímetro rotacional, a 25 °C, y 100 s<sup>-1</sup>. Otros aparatos de medición y métodos adecuados para medir la viscosidad de las soluciones son conocidos para el experto en la materia y permiten obtener resultados similares.

30 La viscosidad de la composición oftálmica según la invención se debe en primer lugar a la cantidad de ácido hialurónico presente. Luego se adapta agregando agentes de viscosidad «oftálmicamente aceptables». El experto en la materia conoce bien los agentes de viscosidad que se pueden emplear para la preparación de composiciones oftálmicas y las cantidades que se emplearán para obtener la viscosidad deseada. Cabe mencionar, en particular, la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la carboximetilcelulosa, los carbómeros, los geles de agar, la polivinilpirrolidona y el alcohol polivinílico.

35 Preferiblemente, la composición oftálmica según la invención comprende hidroxipropilmetilcelulosa, preferiblemente en un contenido entre el 0,05 % y el 0,5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, ventajosamente del 0,1 % al 0,4 % en peso, más ventajosamente del 0,2 % al 0,3 % en peso, particularmente aproximadamente el 0,25 % en peso.

A menos que se indique lo contrario, los porcentajes se expresan en peso en relación con el peso total de la composición.

40 La composición según la invención es una composición hiperosmolar. Esta hiperosmolaridad se define en relación con un valor estándar que es el del suero fisiológico representativo del líquido lagrimal. Una composición «hiperosmolar» también se llama «hipertónica». El suero fisiológico tiene un valor de osmolaridad de 300 mOsm/l medida con un osmómetro según el método descrito en el párrafo 2.2.35 de la Farmacopea Europea. La composición oftálmica según la invención presenta una osmolaridad entre 1500 mOsm/l y 2000 mOsm/l. Preferiblemente, la composición tiene una osmolaridad mayor que 1500 mOsm/l, más preferiblemente entre 1600 mOsm/l y 1900 mOsm/l, ventajosamente  
45 aproximadamente 1750 mOsm/l.

El experto en la materia conoce bien los agentes de osmolaridad de uso oftálmico. Cabe citar, en particular, las sales de sodio o potasio como cloruro de sodio y cloruro de potasio y polioles como el glicerol. Estos agentes de osmolaridad se pueden emplear solos o en mezcla, como, por ejemplo, una mezcla de sales de sodio y de potasio, por ejemplo, NaCl + KCl, o como una mezcla de una o más sales y uno o más polioles, como las mezclas NaCl + glicerol, KCl + glicerol o NaCl + KCl + glicerol. El experto en la materia sabe cómo emplear estos agentes de osmolaridad, las cantidades que hay que emplear para obtener la relación de osmolaridad buscada en la composición oftálmica según la invención, especialmente también en función de la viscosidad buscada.

Según un modo preferente de realización de la invención, el agente de osmolaridad es el cloruro de sodio. La composición oftálmica comprende ventajosamente del 2 % al 10 % en peso de cloruro de sodio, ventajosamente del  
55 4 % al 6 % en peso, más ventajosamente aproximadamente el 5 % en peso.

La composición oftálmica según la invención comprende ácido hialurónico o una sal fisiológicamente aceptable del

mismo. Ventajosamente, el ácido hialurónico está presente en la composición en forma de hialuronato de sodio.

Como la composición oftálmica según la invención es una composición sin conservantes, es necesario tratarla durante su fabricación con el fin de evitar la contaminación por patógenos. Estas etapas pueden tener efectos negativos en la composición, su turbidez o su estabilidad en el tiempo. Para cumplir con el objetivo de la invención de preparar una composición hiperosmolar de ácido hialurónico, preferiblemente sin conservantes, es ventajoso emplear ácido hialurónico con una viscosidad intrínseca entre 1,4 m<sup>3</sup>/kg y 1,9 m<sup>3</sup>/kg.

5

La composición según la invención comprende preferiblemente del 0,01 % al 0,025 % en peso de ácido hialurónico, en particular en forma de hialuronato de sodio, ventajosamente del 0,1 % al 0,2 % en peso, en particular aproximadamente el 0,15 % en peso.

10 Según un modo preferente de realización de la invención, la composición comprende

- del 0,01 % al 0,25 % de hialuronato de sodio, en particular del 0,1 % al 0,2 % en peso, más en particular aproximadamente el 0,15 % en peso,
- del 2 % al 5 % de cloruro de sodio, en particular del 4 % al 5 % en peso, más en particular el 5 % en peso, y
- agua.

15 Según un modo particular de realización de la invención, la composición oftálmica comprende

- ácido hialurónico o una sal fisiológicamente aceptable del mismo,
- uno o más agentes de osmolaridad,
- un tampón para mantener un pH entre 6 y 7, y
- agua

20 eligiendo ventajosamente los constituyentes y sus cantidades el experto en la materia para obtener una osmolaridad entre 1500 mOsm/kg y 2000 mOsm/kg y una viscosidad entre 15 centipoise y 100 centipoise.

Según un modo más preferente de realización de la invención, la composición oftálmica tiene un contenido

- del 0,01 % al 0,25 % de hialuronato de sodio, en particular del 0,1 % al 0,2 % en peso, más en particular aproximadamente el 0,15 % en peso,
- 25 - del 2 % al 5 % de cloruro de sodio, en particular del 4 % al 5 % en peso, más en particular el 5 % en peso,
- del 0,05 % al 0,5 % de HPMC, particularmente del 0,1 % al 0,4 % en peso, más particularmente del 0,2 % al 0,3 % en peso, aún más particularmente aproximadamente el 0,25 % en peso,
- un tampón para un pH comprendido entre 6 y 7, y
- agua.

30 La invención también se refiere a un procedimiento de fabricación de una composición oftálmica como se definió anteriormente y en los ejemplos. La composición oftálmica según la invención combina varias dificultades en cuanto a su preparación ya que se trata de una solución que:

- contiene ácido hialurónico,
- tiene una alta concentración de agente de osmolaridad y
- 35 - no contiene conservantes.

El procedimiento según la invención comprende ventajosamente las siguientes etapas:

- preparación de una primera solución acuosa que comprende el agente de hiperosmolaridad y, en su caso, uno o más agentes de viscosidad y/o uno o más tampones (solución B),
- 40 - preparación de una segunda solución acuosa que comprende ácido hialurónico o su sal aceptable (solución A),
- transferencia de la solución A a la solución B,
- si es necesario ajustar el pH,

- homogeneización de la solución y si es necesario ajuste final del pH, y
- filtración esterilizante.

5 Las diferentes etapas de preparación de la solución, homogeneización y filtración esterilizante son bien conocidas por los expertos en la materia. La composición obtenida se envasa preferiblemente en envases estériles, ventajosamente en dispositivos apropiados para su conservación y su uso.

La composición según la invención se envasa en un dispositivo apropiado que permita tanto su conservación protegida de la contaminación por patógenos, como la liberación de una cantidad apropiada de composición durante su empleo para su aplicación en el ojo, preferiblemente en el saco conjuntival inferior.

10 La liberación es en forma de gotas. Preferiblemente, el dispositivo para el envasado y la distribución de la composición según la invención permite liberar gotas de un peso comprendido entre 0,03 g y 0,15 g.

La invención también se refiere a la composición oftálmica tal como se definió anteriormente y en los ejemplos para su uso en el tratamiento del edema corneal, más particularmente para el tratamiento del edema corneal crónico (ECC).

El tratamiento generalmente consiste en instilar de 1 a 2 gotas de composición según la invención hasta 4 veces al día, preferiblemente empezando por la mañana, al despertarse el sujeto con edema corneal, particularmente ECC.

15 El intervalo entre aplicaciones es entre 15 minutos y 3 horas, de manera preferible aproximadamente 30 minutos, pudiendo ser de 1 a 2 horas, en promedio de 1 hora 30 minutos entre cada aplicación, de manera más preferible aproximadamente 30 minutos.

20 Ventajosamente, el tratamiento comprende una primera aplicación en el ojo del sujeto con edema corneal, más particularmente ECC, de una dosis apropiada de composición seguida de una segunda aplicación de una dosis apropiada.

La segunda aplicación se puede hacer de 1 a 2 horas después de la primera aplicación. También se puede hacer preferiblemente 30 minutos después de la primera aplicación.

La dosis apropiada corresponde a 1 o 2 gotas de composición.

25 El tratamiento comprende ventajosamente una tercera aplicación de una dosis apropiada, preferiblemente 30 minutos después de la segunda aplicación, pudiendo ser hasta 1 a 2 horas después de la segunda aplicación, opcionalmente seguida de una cuarta aplicación de una dosis apropiada, preferiblemente 30 minutos después de la tercera aplicación, pudiendo ser hasta 1 a 3 horas después de la tercera aplicación.

30 Según un modo particular de realización de la invención, el tratamiento comprende la aplicación en el ojo del sujeto con edema corneal, más particularmente ECC, de una dosis apropiada de composición repetida al menos 3 veces al día, preferiblemente 4 veces al día, en un intervalo entre aplicaciones entre 15 minutos y 3 horas, de manera preferible aproximadamente 30 minutos, pudiendo ser entre 1 y 2 horas, en promedio 1 hora 30 minutos entre cada aplicación, de manera más preferible aproximadamente 30 minutos.

Preferiblemente, la primera aplicación se realiza por la mañana cuando el paciente se despierta o poco después.

35 La invención también se refiere a un método de tratamiento del edema corneal, en particular el edema corneal crónico, en un sujeto con edema corneal, consistiendo dicho método en aplicar en el ojo de dicho sujeto una o más gotas de composición según la invención, según los regímenes de tratamiento descritos anteriormente.

40 En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar el edema corneal en un paciente con edema corneal, comprendiendo el procedimiento la aplicación en el ojo del sujeto con edema corneal, más particularmente ECC, de una dosis apropiada de composición según la invención repetida al menos 3 veces al día, preferiblemente 4 veces al día.

El intervalo entre aplicaciones es de manera preferible aproximadamente 30 minutos, pudiendo ser de 1 a 2 horas, en promedio 1 hora 30 minutos entre cada aplicación.

Ventajosamente, la primera aplicación se realiza por la mañana cuando el paciente se despierta o poco después.

45 La aplicación de la composición se realiza por instilación de gotas, preferiblemente en el saco conjuntival inferior del ojo, mirando el sujeto hacia arriba y tirando ligeramente del párpado inferior hacia abajo. Después de la instilación, se recomienda mantener el ojo cerrado durante 1 a 2 minutos.

Para un sujeto con ECC, el tratamiento se implementa ventajosamente durante un período de al menos 2 semanas, siendo hasta 4 semanas o más. La composición según la invención es particularmente apropiada para un tratamiento a largo plazo, es decir, de hasta varios meses.

**Ejemplos**

Ejemplo 1. Composición

Se prepara una composición oftálmica que comprende los siguientes constituyentes:

Ingredientes	%	Función
Agua PPI	92,14	Excipiente
Cloruro de sodio	5,00	Agente de hiperosmolaridad
Citrato de trisódico dihidratado	1,45	Tampón
Ácido cítrico monohidratado (solución al 1 %)	1,01	Tampón
HPMC	0,25	Agente espesante
Hialuronato de sodio	0,15	Agente lubricante

El pH se tampona entre 6,2 y 6,8.

5 La composición se prepara según el siguiente procedimiento.

Disolución de materias primas:

- Preparación de la solución B

Se agrega HPMC con agitación al agua purificada calentada. La solución se enfría después a temperatura ambiente. Luego se agrega con agitación citrato trisódico dihidratado hasta disolución completa, luego cloruro de sodio hasta disolución completa, luego ácido cítrico, hasta disolución completa.

10

- Preparación de la solución A

Se agrega lentamente y se agita hialuronato de sodio en agua purificada. La agitación se mantiene durante varias horas hasta la disolución completa del hialuronato de sodio.

15

- Transferencia de la solución A a la solución B.
- Ajuste del pH entre 6,2 y 6,8.
- Homogeneización final y ajuste final del pH.
- Filtración esterilizante con filtro esterilizante provisto de cartucho hidrófilo de 0,22 µm.
- Llenado de recipientes estériles.

20

La solución resultante tiene una osmolaridad de 1750 mOsm/kg (+/-150). Se almacena en recipientes estériles. Permanece estable a temperatura ambiente hasta al menos 24 meses, y 1 mes después de la apertura.

Ejemplo 2. Tratamiento del ECC

25

Se realizó un ensayo clínico con 20 pacientes con edema corneal comprobado, relacionado con insuficiencia endotelial, durante un período de 28 días. Se instilaron de una a dos gotas 4 veces al día en el ojo afectado, con un intervalo de 1 hora 30 minutos, comenzando la primera instilación a las 8 horas 15 minutos. La edad media de los pacientes fue de 72,2 años.

La evolución de la agudeza visual (medida con escala EDTRS) y el grosor corneal (medido por paquimetría ultrasónica) se evaluó comparando los valores entre la visita de inclusión (siete días antes del inicio del tratamiento) y las visitas de seguimiento (siete y veintiocho días después del primer día de tratamiento).

30

A partir del 7.º día de tratamiento, la agudeza visual mejoró significativamente en 5 letras en promedio ( $p < 0,001$ ; prueba emparejada de Wilcoxon). El grosor corneal también disminuyó significativamente ( $p = 0,033$ ; prueba emparejada de Wilcoxon). La mejoría funcional se encontró a los 28 días de la instilación. No se identificaron efectos adversos durante el estudio. Después de 28 días de tratamiento, la solución hiperosmolar sin conservantes que contenía hialuronato de sodio mejoró significativamente la agudeza visual de los pacientes y fue muy bien tolerada.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición oftálmica hiperosmolar caracterizada por que comprende ácido hialurónico o una sal aceptable del mismo y un agente de hiperosmolaridad y por que presenta una osmolaridad entre más de 1500 mOsm/l y 2000 mOsm/l y una viscosidad de 15 mPa·s a 100 mPa·s (15 centipoise a 100 centipoise), medida según las recomendaciones de la Farmacopea Europea 2.2.10 con un viscosímetro rotativo a 25 °C y 100 s<sup>-1</sup>.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el agente de hiperosmolaridad se selecciona de cloruro de sodio, cloruro de potasio y glicerol.
3. Composición según la reivindicación 2, caracterizada por que comprende un 5 % en peso de cloruro de sodio.
- 10 4. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que comprende del 0,01 % al 0,25 % en peso de hialuronato de sodio.
5. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que comprende un agente de viscosidad seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carbómeros, geles de agar, polivinilpirrolidona y alcohol polivinílico.
- 15 6. Composición según la reivindicación 5, caracterizada por que comprende del 0,05 % al 0,5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa.
7. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que contiene
- del 0,01 % al 0,25 % de hialuronato de sodio,
  - el 5 % de cloruro de sodio,
  - del 0,05 % al 0,5 % de HPMC,
- 20 – un tampón para un pH comprendido entre 6 y 7, y
- agua.
8. Composición oftálmica según una de las reivindicaciones 1 a 7, por su uso en el tratamiento del edema corneal.
9. Composición para su uso según la reivindicación 8, caracterizada por que el edema corneal es edema corneal crónico (ECC).
- 25 10. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 8 o 9, caracterizada por que el tratamiento comprende una primera aplicación en el ojo del sujeto con edema corneal, más particularmente ECC, de una dosis apropiada de composición seguida de una segunda aplicación de una dosis apropiada de 30 min a 1 h 30 min después de la primera aplicación.
- 30 11. Composición para su uso según la reivindicación 10, caracterizada por que comprende una tercera aplicación de una dosis apropiada de 30 minutos a 1 hora 30 minutos después de la segunda aplicación.
12. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizada por que el tratamiento comprende la aplicación en el ojo del sujeto con edema corneal, más particularmente ECC, de una dosis apropiada de composición repetida al menos 3 veces al día, preferiblemente 4 veces al día, en un intervalo entre aplicaciones de 30 minutos.
- 35 13. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 8 a 12, caracterizada por que la primera aplicación se realiza por la mañana cuando el paciente se despierta o poco después.
14. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 9 a 13, caracterizada por que el tratamiento se implementa durante un período de al menos 2 semanas, pudiendo ser hasta al menos 4 semanas.