

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 969 758**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/02 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2017 PCT/EP2017/073697**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2018 WO18054932**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2017 E 17768468 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2023 EP 3515420**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas para usar en la terapia de la blefaritis**

(30) Prioridad:

22.09.2016 EP 16190138

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2024

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**GÜNTHER, BERNHARD;
LÖSCHER, FRANK y
KRÖSSER, SONJA**

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 969 758 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 farmacéuticas para usar en la terapia de la blefaritis

Antecedentes de la invención

- 5 La blefaritis se refiere a una familia de procesos de enfermedad inflamatoria del (de los) párpado(s). Normalmente implica la parte del párpado donde crecen las pestañas y afecta a ambos párpados. Un número de enfermedades y trastornos pueden llevar a la blefaritis, como infección bacteriana, alergias, glándulas sebáceas obstruidas u otros trastornos. La gravedad puede variar y el comienzo puede ser agudo, resolviéndose sin tratamiento en el espacio de 2 a 4 semanas, pero más generalmente la blefaritis es una inflamación crónica de larga duración de gravedad variable.
- 10 La blefaritis puede dividirse anatómicamente en dos subindicaciones: blefaritis anterior y posterior. La blefaritis anterior se refiere a la inflamación principalmente centrada alrededor de la piel, pestañas y folículos, mientras que la variante posterior implica los orificios de las glándulas de meibomio, las glándulas de meibomio y placa tarsal (Pflugfelder et al., Ocul. Surf., octubre de 2014; 12(4):273-84) La blefaritis anterior se subdivide normalmente además en variantes estafilocócicas y seborreicas. Frecuentemente, hay un solapamiento considerable en estos procesos en pacientes individuales. La blefaritis se asocia a menudo con enfermedades sistémicas, como rosácea, atopia y dermatitis seborreica, además de enfermedades oculares, como síndromes del ojo seco, chalazión, triquiasis, conjuntivitis y queratitis.
- 15 La patofisiología de la blefaritis implica frecuentemente la colonización bacteriana de los párpados. Esto da por resultado la invasión microbiana directa de los tejidos, daño mediado por el sistema inmune, o daño provocado por la producción de toxinas bacterianas, productos de desecho y enzimas. La colonización del borde del párpado se aumenta en presencia de dermatitis seborreica o disfunción de la glándula de meibomio. Los pacientes con blefaritis presentan típicamente síntomas de irritación ocular, picor, eritema de los párpados y/o cambios en las pestañas.
- 20 La blefaritis es a menudo un trastorno crónico que es difícil tratar. Un compromiso sistemático y a largo plazo a un programa de higiene del borde del párpado normalmente es la base para el tratamiento de la blefaritis, que no es una cura sino un proceso a realizar durante prolongados períodos de tiempo. Los medicamentos útiles en el tratamiento de blefaritis pueden incluir medicamentos para luchar contra la infección (p. ej., mediante antibióticos tópicos), para controlar la inflamación (p. ej., mediante corticosteroides tópicos), para afectar al sistema inmune (p. ej., mediante supresores inmunes) o tratando el trastorno subyacente. Además, la conjuntivitis y la queratitis pueden resultar una complicación de la blefaritis y necesitan tratamiento adicional.
- 25 J. Nepp et al. proporcionan en Spektrum Augenheilkd (2016) 30:122-136 un diagrama de flujo de trabajo para la gestión del ojo seco desde el diagnóstico a la terapia con una compilación de 149 medicamentos de lágrima artificial y métodos de aplicación. Para el tratamiento de la blefaritis y disfunción de la glándula de meibomio se han recopilado 17 compuestos diferentes actualmente disponibles en el mercado bajo "lubricantes – lípidos". Entre estos se ha enumerado el compuesto EvoTears® (Ursa-Pharm Arzneimittel GmbH, Alemania) que contiene perfluorohexil-octano.
- 30 Sin embargo, en vista de la prevalencia de la blefaritis y las complejas interdependencias con otras enfermedades y trastornos oftálmicos como, por ejemplo, enfermedad del ojo seco, hay aún una necesidad de más opciones terapéuticas que permitan abordar directa y eficazmente formas específicas o subindicaciones de blefaritis con alta eficacia. Es por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que permitan el tratamiento de formas específicas de blefaritis con alta eficacia y una probabilidad minimizada de efectos secundarios adversos o interdependencias con otros trastornos o medicaciones.
- 35 40 Los alcanos semifluorados se han tratado previamente como vehículos para agentes activos, como tacrolímo y otros agentes activos usados en aplicaciones oftálmicas. Véase por ejemplo la patente internacional WO2014/041071A1, Dutescu, R. M., et al. (European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, vol. 88, núm. 1, 15 de mayo de 2014 (14-05-2014), páginas 123-128) o Matteucci et al ("Biocompatibility Assessment of Liquid Artificial Vitreous Replacements: Relevance of In Vitro Studies", Survey of ophthalmology, XX, vol. 52, núm. 3, 29 de abril de 2007 (29-04-2007), páginas 289-299).
- 45

Compendio de la invención

- En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que consiste esencialmente en 1-perfluorohexil-octano (F6H8) para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados a la misma. En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que consiste en 1-perfluorohexil-octano (F6H8) para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis posterior o síntomas asociados a la misma.
- En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un kit farmacéutico para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados a la misma, que comprende
- 50 a) una composición farmacéutica para usar según el primer aspecto de la invención que consiste esencialmente de 1-perfluorohexil-octano;
- 55

- b) un recipiente para contener la composición, en donde dicho recipiente comprende un medio de dispensación adaptado para administración tópica de la composición a una superficie ocular, en un párpado inferior, al saco lacrimal o a un tejido oftálmico; y
- 5 c) indicaciones para usar de la composición en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis anterior o posterior, preferiblemente blefaritis posterior o síntomas asociados a la misma.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto la presente invención se refiere a una composición farmacéutica consiste esencialmente en 1-perfluorohexil-octano (F6H8) para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados a la misma. En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que consiste en 1-perfluorohexil-octano (F6H8) para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis posterior o síntomas asociados a la misma. Según la presente invención, el trastorno clínico a tratar en un paciente diagnosticado con lo mismo o a prevenir mediante terapia puede ser blefaritis o anterior o posterior, que son subindicaciones específica de blefaritis como la indicación más general. La blefaritis anterior o posterior a tratar según la presente invención puede ser aguda o crónica y puede o no manifestarse todavía en el caso de la prevención de una blefaritis anterior o posterior sospechada.

El término terapia, tratamiento, prevención o mejora como se usan en la presente memoria, puede resumirse por el término "tratamiento" y significa, como se usa en la presente memoria, en un amplio sentido cualquier acto realizados en un paciente útil en la gestión o prevención de un trastorno médico o enfermedad de dicho paciente.

El término blefaritis anterior como se usa en la presente memoria se refiere a una inflamación centrada principalmente alrededor de la piel, pestañas y folículos de un ojo o ambos ojos de un paciente que afecta principalmente al frente externo del párpado donde se unen las pestañas. La blefaritis anterior como se usa en la presente memoria además puede subdividirse en variantes de estafilococo y seborreica. Sin embargo, puede existir un considerable solapamiento con respecto a las variantes nombradas y procesos en pacientes individuales frecuentemente.

El término blefaritis posterior como se usa en la presente memoria se refiere a una variante o subindicación de blefaritis que implica los orificios de la glándula de meibomio, las glándulas de meibomio, y la placa tarsal. La blefaritis posterior afecta al borde interno del párpado que toca el globo ocular. Frecuentemente, está conectada a la disfunción de glándulas de meibomio en los párpados que secretan grasas para ayudar a lubricar el ojo, lo que crea un entorno favorable para el crecimiento bacteriano. La blefaritis posterior puede desarrollarse también como un resultado de otros trastornos de la piel, como acné rosácea y caspa del cuero cabelludo.

30 Ambas variantes de blefaritis como se denominan en la presente memoria puede o no estar asociadas con enfermedades sistémicas, como, por ejemplo, rosácea, atopía y dermatitis seborreica, además de enfermedades oculares, como, por ejemplo, síndromes del ojo seco, chalazón, triquiasis, conjuntivitis y queratitis.

Además, la blefaritis anterior o posterior como se denomina en la presente memoria puede o no implicar la colonización bacteriana de los párpados y, como resultado de lo mismo, puede implicar la invasión microbiana directa de tejidos, daño mediado por el sistema inmune, o daño causado por la producción de toxinas bacterianas, productos de desecho y enzimas. Además, la colonización del borde del párpado asociado con la blefaritis anterior o posterior como se denomina en la presente memoria puede o no aumentarse en presencia de dermatitis seborreica o disfunción de la glándula de meibomio. Además, la blefaritis anterior o posterior como se denomina en la presente memoria puede darse típicamente junto con síntomas de irritación ocular, como, por ejemplo, picor, eritema de los párpados y/o cambios en las pestañas.

45 En una realización preferida, sin embargo, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados a la misma, en donde la blefaritis anterior o posterior es una blefaritis posterior. Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis posterior o síntomas asociados a la misma.

50 En una realización adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados a la misma, preferiblemente blefaritis posterior, que puede darse a ciertos niveles de intensidad. Por ejemplo, la blefaritis anterior o posterior según la presente invención puede darse con intensidad débil o ligera o con una intensidad media o con intensidad grave (es decir una intensidad por encima de la intensidad media) cuando se compara con la distribución de intensidades que se dan en un grupo con un número representativo de casos de blefaritis.

Por consiguiente, en una realización la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados a la misma, en donde la blefaritis anterior o posterior es una blefaritis anterior o posterior grave. En una realización preferida, sin embargo, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis posterior grave, que significa blefaritis posterior con intensidad grave, o síntomas asociados a la misma. Sorprendentemente, se ha encontrado, que el uso de las composiciones farmacéuticas según este primer

aspecto de la invención es especialmente beneficioso para el tratamiento de formas graves de blefaritis como se muestra por datos experimentales enumerados más abajo.

La composición farmacéutica para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de blefaritis anterior o posterior, preferiblemente blefaritis posterior, o síntomas asociados con ello esencialmente consiste en 1-perfluorohexil-octano.

5 El 1-perfluorohexil-octano también se conoce como F6H8, según la nomenclatura FnHm, en donde n es un número entero que representa el número de átomos de carbono del segmento perfluorado, no ramificado, lineal, y m es un número entero que representa el número de átomos de carbono del segmento hidrocarbonado no ramificado, lineal.

10 En una realización específica, de la presente invención la composición farmacéutica para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de blefaritis anterior o posterior, preferiblemente la blefaritis posterior consiste en 1-perfluorohexil-octano. En este caso particular las composiciones farmacéuticas para usar según la presente invención pueden denominarse, como una alternativa, como "preparación farmacéutica" o "producto medicinal". La composición farmacéutica para usar según la presente invención se proporciona normalmente como una disolución clara, preferiblemente en forma esterilizada.

15 En una realización preferida adicional, las composiciones farmacéuticas para usar según la presente invención están sustancialmente libres de un ingrediente activo farmacológico disuelto que no es 1-perfluorohexil-octano. Como se usa en la presente memoria, el término "ingrediente farmacológico activo" se refiere a cualquier tipo de compuesto o fármaco farmacéuticamente activo, es decir, uno que produce un efecto farmacológico y que puede ser útil por consiguiente en la prevención, diagnóstico, estabilización, tratamiento o hablando generalmente, la gestión de un trastorno o enfermedad. Aunque libre de (otros) ingredientes farmacológicamente activos, los compuestos farmacéuticos para usar según la presente invención, sin embargo tienen efectos terapéuticos beneficiosos en el tratamiento o prevención de blefaritis anterior o posterior.

20 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas para usar según la presente invención están sustancialmente libres de agua y/o sustancialmente libres de un conservante. Como se entiende en la presente memoria, el término "sustancialmente libre" en referencia a una composición de constituyentes se refiere a la presencia de dicho constituyente en no más de cantidades traza y que si está presente en cantidades traza, el constituyente no proporciona contribución técnica a la composición.

25 Las composiciones farmacéuticas para usar según la presente invención están disponibles comercialmente y pueden comprarse bajo la marca registrada NovaTears® (Novaliq GmbH, Alemania) o EvoTears® (URSAPHARM Arzneimittel GmbH, Alemania).

30 La composición farmacéutica para usar según la presente invención puede administrarse tópicamente a una superficie ocular, en un párpado inferior, al saco lacrimal o a un tejido oftálmico de un paciente que lo necesita. Normalmente, gotitas individuales de la composición farmacéutica, preferiblemente gotitas individuales de NovaTears®, se administran directamente a la superficie ocular. Preferiblemente, las gotitas pueden administrarse en un bolsillo del párpado que puede formarse empujando suavemente hacia abajo el párpado inferior de un ojo.

35 Las gotitas de la composición farmacéutica, especialmente las gotitas de la composición farmacéutica que consiste esencialmente en 1-perfluorohexil-octano, tiene normalmente un volumen de aproximadamente 8 a 15 µL, a menudo un volumen de aproximadamente 10 µL por gotita. En la mayoría de los casos las presentes composiciones farmacéuticas se administran en una cantidad de 1 a 6 gotitas, preferiblemente 3 a 4 gotitas a cada ojo por día que corresponde a un volumen global diario de la composición farmacéutica de 30 a 40 µL por ojo. Normalmente, el compuesto farmacéutico se administra a una dosis de 1 gota por ojo por administración con 3 a 4 administraciones por día. Dependiendo de la intensidad además de otros factores, como, por ejemplo, asociadas con otras enfermedades como se describe anteriormente, sin embargo, los modos y volúmenes de administración además de la duración del tratamiento pueden variar significativamente.

40 En otra realización más de la composición farmacéutica para usar según la presente invención, la blefaritis anterior o posterior puede estar asociada con un trastorno clínico subyacente seleccionada del grupo que consiste en infecciones bacterianas, dermatitis seborreica, glándulas sebáceas obstruidas o que funcionan mal en los párpados, rosácea, reacciones alérgicas o infestación con ácaros y/o piojos de las pestañas. Las reacciones alérgicas pueden estar provocadas por o atribuidas a por ejemplo, medicamentos oculares, soluciones de lentes de contacto o cierto maquillaje para el ojo.

45 En otra realización más, la composición farmacéutica para usar según la presente invención, la blefaritis anterior o posterior, preferiblemente la blefaritis posterior a tratar, prevenir o mejorar está asociada con disfunción de la glándula de meibomio y/o enfermedad de ojo seco (DED).

En una realización adicional, la composición farmacéutica para usar según la presente invención no se administra a pacientes que portan lentes de contacto.

50 En una realización adicional, se ha encontrado ventajoso que la composición farmacéutica para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de blefaritis anterior o posterior, preferiblemente blefaritis posterior, o síntomas asociados a la misma, la composición farmacéutica se administra a un paciente que tiene un tiempo de rotura de la

película de lágrima (TFBUT; Shapiro A. et al. Am J Ophthalmol., octubre de 1979; 88(4):752-7) de hasta 10 s, preferiblemente hasta 6 s. (Shapiro A., et al. Am J Ophthalmol., octubre de 1979; 88(4):752-7).

Además, se ha encontrado ventajoso que la composición farmacéutica para usar según la presente invención se administra a un paciente que tiene un índice de enfermedad de superficie ocular en el intervalo de 16 a 55 (Schiffman, R. M., et al., Arch. Ophthalmol. 118:615-621, 2000).

En otra realización más, se ha encontrado ventajoso que la composición farmacéutica para usar según la presente invención se administra a un paciente que tiene un valor de prueba de Schirmer I (Shapiro A. et al., Am J Ophthalmol., octubre de 1979; 88(4):752-7) de al menos 2 mm (2 mm y superior), preferiblemente 5 mm y superior como se grava durante un periodo de tiempo de 5 min.

10 Además, se ha encontrado ventajoso que la composición farmacéutica para usar según la presente invención se administra a un paciente que tiene un grado de tinción de Oxford de la córnea y la conjuntiva periférica añadido de hasta 10. (Bron, A. J. et al., Cornea. 22:640-650, 2003).

15 Preferiblemente, en otra realización más, se ha encontrado ventajoso que la composición farmacéutica para usar según la presente invención se administra a un paciente que tiene un tiempo de rotura de la película de lágrima de hasta 10 s, un índice de enfermedad de la superficie ocular en el intervalo de 16 a 55, un valor de prueba de Schirmer I de al menos 2 mm, y un grado de tinción de Oxford de la córnea y conjuntiva periférica añadido de hasta 10.

20 En un aspecto adicional que no es parte de la presente invención, la presente descripción como se describe en detalle anteriormente se refiere a un método para tratar a un paciente que padece blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados a la misma, que comprende administrar tópicamente una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en 1-perfluorohexil-octano al ojo de ese paciente. En un aspecto específico, el método comprende administrar tópicamente una composición farmacéutica que consiste en 1-perfluorohexil-octano al ojo de ese paciente. En este aspecto además, el tratamiento de blefaritis posterior se prefiere según todas las realizaciones esbozadas anteriormente para el primer aspecto de la invención.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un kit farmacéutico para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados a la misma, que comprende

26 a) Una composición farmacéutica para usar según el primer aspecto de la invención que consiste esencialmente en 1-perfluorohexil-octano;

30 b) un recipiente para contener la composición, en donde dicho recipiente comprende un medio de dispensación adaptado para la administración tópica de la composición a una superficie ocular, en un párpado inferior, al saco lacrimal o a un tejido oftálmico, y

35 c) indicaciones para usar de la composición en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis anterior o posterior, preferiblemente blefaritis posterior o síntomas asociados a la misma.

Según el punto a) de este aspecto de la invención el kit farmacéutico comprende una composición farmacéutica para usar como se describe anteriormente para el primer aspecto de la presente invención. En una realización específica, en el punto a) la composición farmacéutica es una composición farmacéutica para usar según el primer aspecto de la invención que consiste en 1-perfluorohexil-octano.

40 Un recipiente como se usa en conexión con el punto b) de este aspecto de la invención puede proporcionarse en cualquier forma adecuada como un recipiente para uso único que contiene una dosis única de la composición farmacéutica o como un recipiente para múltiples usos que contiene una pluralidad de dosis únicas. Preferiblemente, el recipiente comprende un medio de dispensación que permite una administración tópica en gotas de la composición farmacéutica a una superficie del ojo de un paciente. En una realización, el recipiente que comprende un medio de dispensación puede ser un bote con cuentagotas convencional como un bote hecho de cristal o un elastómero termoplástico con un medio de dispensación adecuado o cuentagotas de uso único.

45 En una realización más preferida de este aspecto de la invención, el medio de dispensación comprende un cuentagotas de dimensiones como para dispensar gotitas que tienen un volumen de 8 a 15 μ L, preferiblemente de aproximadamente 10 μ L. Con un pequeño volumen de gotita, puede lograrse la dosificación precisa al ojo y puede evitarse una cantidad en exceso de descarga de una fracción sustancial de la composición desde el ojo posterior a la administración.

50 Las indicaciones para usar de la composición farmacéutica según el punto c) de este aspecto de la invención pueden proporcionarse en cualquier forma adecuada como, por ejemplo, como una etiqueta o folleto de instrucciones encerrados en forma impresa u otra forma legible. De forma alternativa, las indicaciones para usar pueden proporcionarse en forma legible electrónica o por ordenador, como un código de barras o un código QR.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin embargo no se van a entender como que restringen el alcance de la invención.

Ejemplos

Se llevó a cabo un estudio observacional multicentro, de etiqueta abierta, no controlado, prospectivo, con un total de 72 pacientes (53 mujeres, 19 hombres) incluidos, con 1 a 20 pacientes por sitio. Dos pacientes se perdieron para el seguimiento durante el estudio. Los pacientes a incluir tenían que cumplir los siguientes criterios:

- 5 • Hombres o mujeres ≥ 18 años de edad;
- Pacientes con síntomas como se determinan por
 - Tiempo de rotura de la película de lágrima (TFBUT) ≤ 10 s
 - Índice de enfermedad de la superficie ocular ≥ 16 y ≤ 55
 - Prueba de Schirmer 1 ≥ 2 mm (grabado en un espacio de 5 min)
- 10 - Suma de tinción de la córnea y la conjuntiva periférica \leq grado 10 (Oxford)
- Secreción alterada y expresividad de las glándulas de meibomio

Entre esos, los pacientes que cumplen los siguientes criterios no se incluyeron en el estudio:

- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de NovaTears®;
- Usar lentes de contacto, embarazo o lactancia;
- 15 • Presencia de enfermedad de ojo seco (DED) provocada por cualquier otra enfermedad sistémica subyacente conocida;
- Procedimiento quirúrgico oftalmológico planeado durante el curso del estudio;
- Uso de gotas/pulverizadores oculares que contienen lípido o estabilizantes de la película de lágrima excepto formulaciones de ciclosporina.
- 20 A los pacientes seleccionados como se describen anteriormente se les administró gotas oculares de 1-perfluorohexil-octano (F6H8), fabricadas con el nombre comercial "NovaTears®" (Novaliq GmbH, Heidelberg, Alemania) durante un periodo de 7 semanas. Dicha formulación consiste esencialmente en 1-perfluorohexil-octano (F6H8), está libre de agua y no contiene conservantes o ingredientes adicionales. Una dosis de 3 a 4 gotitas (que corresponden a 30 a 40 μ L, 10 μ por gota) por ojo y día se administraron tópicamente al ojo, administrándose 1 gotita como una única dosis.
- 25 Las gotitas individuales NovaTears® se administraron directamente a la superficie del ojo en un bolsillo que se formó bajando suavemente el párpado inferior. La evaluación de los ojos tratados se realizó una vez antes del comienzo de la administración de NovaTears® (base) y una vez después de 7 semanas de tratamiento (seguimiento).

Evaluación de la blefaritis

La blefaritis anterior implica la inflamación del borde del párpado anterior a la línea gris y se concentra normalmente alrededor de las pestañas y los folículos. La blefaritis posterior implica inflamación del borde del párpado posterior. La gravedad de la blefaritis anterior y posterior se clasificó separadamente para cada ojo seleccionando una de las siguientes clasificaciones: "ninguna", "+", "++", "+++" (indicando "+++" la blefaritis anterior o posterior más grave).

Evaluación de la blefaritis anterior

La tabla I resume la evaluación de 122 ojos de 61 pacientes, con los resultados de los ojos derecho e izquierdo combinados. En la presente memoria, la evaluación de la blefaritis anterior mostró que los pacientes claramente se benefician del tratamiento con 1-perfluorohexil-octano (F6H8). Se observó que la gravedad de la blefaritis disminuye para todos los pacientes, incluyendo pacientes con puntuaciones de gravedad de blefaritis indicadas como "++" y "+".

Tabla I: Evaluación de la blefaritis anterior

Grado	Ninguno	+	++	+++
Base	48	59	15	0
Seguimiento	73	42	7	0

Evaluación de la blefaritis posterior

La tabla II resume la evaluación de 122 ojos de 61 pacientes, con los resultados de los ojos derecho e izquierdo

combinados. En la presente memoria, se observó que la evaluación de la blefaritis posterior mostró que la gravedad de la blefaritis disminuyó para todos los pacientes después del tratamiento con 1-perfluorohexil-octano, incluyendo pacientes con puntuaciones de gravedad de blefaritis clasificadas como “++” y “+”. La reducción más significativa en la gravedad de blefaritis posterior después del tratamiento con 1-perfluorohexil-octano (F6H8), sin embargo, se encontró en pacientes con la blefaritis posterior más grave clasificada como “+++”.

5

Tabla II: Evaluación de la blefaritis posterior

Grado	Ninguno	+	++	+++
Base	31	53	32	6
Seguimiento	60	51	11	0

Los cambios observados en la gravedad de la blefaritis anterior y posterior entre la base y el seguimiento para ambos ojos combinados se muestran en la tabla III y la tabla IV (tamaño total de la muestra = 122 ojos (61 pacientes)). Una prueba se suma de rango de Wilcoxon ($n=61$ cada uno) mostró cambios significativos en la puntuación de gravedad tanto para la blefaritis anterior (ojo derecho: $p = 0,0040$; ojo izquierdo: $p = 0,020$) y blefaritis posterior (ojo derecho y ojo izquierdo: $p < 0,0001$).

10

Tabla III: Evaluación de la blefaritis anterior (suma de puntuaciones de clasificaciones de gravedad), cambios desde la base para ambos ojos – tabla de desplazamiento

	Seguimiento				
	Base	Ninguno	+	++	+++
Ninguna	31	15	2	0	
+	38	20	1	0	
++	4	7	4	0	
+++	0	0	0	0	

15

Tabla IV: Evaluación de blefaritis posterior (suma de evaluación de clasificaciones de gravedad), cambios desde la base para ambos ojos – tabla de desplazamiento

	Seguimiento				
	Base	0 (ninguno)	+	++	+++
0 (ninguno)	26	5	0	0	
+	20	30	3	0	
++	10	14	8	0	
+++	4	2	0	0	

Evaluación del borde del párpado

Como un parámetro adicional se evaluaron en el estudio las características del borde del párpado anormal, como la teleangiectasia, taponamiento e hinchado del párpado. La evaluación se realizó para cada ojo separadamente. Como se resume en la tabla V la evaluación del borde del párpado reveló que todas las características del borde del párpado anormales como la teleangiectasia, taponamiento e hinchado del párpado se redujeron significativamente después del tratamiento con 1-perfluorohexil-octano (F6H8).

20

Tabla V: Evaluación del borde del párpado

	Teleangiectasia	Taponamiento	Hinchado del párpado
Base	74	90	30
Seguimiento	49	59	20

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que consiste esencialmente en 1-perfluorohexil-octano (F6H8) para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados a la misma.
- 5 2. La composición farmacéutica para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados a la misma según la reivindicación 1, en donde la blefaritis anterior o posterior es una blefaritis posterior.
3. La composición farmacéutica para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados a la misma según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la blefaritis anterior o posterior es una blefaritis anterior o posterior grave.
- 10 4. La composición farmacéutica para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición consiste en 1-perfluorohexil-octano.
5. La composición farmacéutica para usar según cualquier reivindicación precedente, en donde dicha composición se administra tópicamente a una superficie del ojo, en un párpado inferior, al saco lacrimal o a un tejido oftálmico de un paciente que lo necesita.
- 15 6. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 5, en donde dicha composición se administra en una cantidad de 1 a 6 gotitas a cada ojo por día.
7. La composición farmacéutica para usar según cualquier reivindicación precedente, en donde la blefaritis anterior o posterior está asociada con un trastorno clínico subyacente seleccionada del grupo que consiste en infecciones bacterianas, dermatitis seborreica, glándulas sebáceas obstruidas o que funcionan mal en los párpados, rosácea, reacciones alérgicas e infestaciones con ácaros y/o piojos de las pestañas.
- 20 8. La composición farmacéutica para usar según cualquier reivindicación precedente, en donde la blefaritis se asocia con disfunción de la glándula de meibomio y/o enfermedad del ojo seco.
9. La composición farmacéutica para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados a la misma según cualquier reivindicación precedente, en donde la composición farmacéutica se administra a un paciente que tiene un tiempo de ruptura de la película de lágrima (TFBUT) de hasta 10 s.
- 25 10. La composición farmacéutica para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados a la misma según cualquier reivindicación precedente, en donde la composición farmacéutica se administra a un paciente que tiene un índice de enfermedad de la superficie ocular® en el intervalo de 16 a 55.
- 30 11. La composición farmacéutica para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados a la misma según cualquier reivindicación precedente, en donde la composición farmacéutica se administra a un paciente que tiene un valor de prueba de Schirmer I de al menos 2 mm grabado durante un periodo de tiempo de 5 min.
- 35 12. La composición farmacéuticamente para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados con al mismo según cualquier reivindicación precedente, en donde la composición farmacéutica se administra a un paciente que tiene un grado de tinción de Oxford de la córnea y la conjuntiva periférica añadida de hasta 10.
- 40 13. Un kit farmacéutico para usar en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados a la misma, que comprende
 - a) una composición farmacéutica para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que consiste esencialmente en 1-perfluorohexil-octano;
 - b) un recipiente para contener la composición, en donde dicho recipiente comprende un medio de dispensación adaptado para la administración tópica de la composición a una superficie ocular, en un párpado inferior, al saco lacrimal o a un tejido oftálmico, y
 - c) indicaciones para usar de la composición en la terapia, tratamiento, prevención o mejora de la blefaritis anterior o posterior o síntomas asociados a la misma.
- 45 14. El kit farmacéutico para usar según la reivindicación 13, en donde el medio de dispensación comprende unas dimensiones del cuentagotas para dispensar gotitas que tienen un volumen de 8 a 15 µL.