

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 986 830**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/439 (2006.01) **A61K 31/436** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) **A61P 25/02** (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01) **A61K 38/13** (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) **A61K 9/08** (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2015 E 20212556 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2024 EP 3848028**

(54) Título: **Métodos de tratamiento de afecciones oculares**

(30) Prioridad:

20.10.2014 US 201462066280 P
07.01.2015 US 201562100844 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2024

(73) Titular/es:

OYSTER POINT PHARMA, INC. (100.0%)
202 Carnegie Center, Suite 109
Princeton, New Jersey 08540, US

(72) Inventor/es:

ACKERMANN, DOUGLAS MICHAEL, JR.;
LOUDIN, JAMES y
MANDELL, KENNETH J.

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 986 830 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

Métodos de tratamiento de afecciones oculares

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/066.280, presentada el 20 de octubre de 2014 y la solicitud provisional estadounidense n.º 62/100.844, presentada el 7 de enero de 2015.

Antecedentes de la invención

- 10 La enfermedad del ojo seco ("EOS") es una afección que afecta a millones de personas en todo el mundo. Aproximadamente 40 millones de personas en América del Norte tienen alguna forma de ojo seco, y muchos millones más lo sufren en todo el mundo. La EOS es el resultado de la alteración de la película lagrimal natural en la superficie del ojo, y puede dar como resultado malestar ocular, alteraciones visuales y una reducción de la calidad de vida relacionada con la visión. Los pacientes con casos graves de EOS están en riesgo de sufrir deficiencias graves de salud ocular, tal como ulceración corneal, y pueden experimentar una deficiencia en la calidad de vida comparable a la de la angina moderada-grave.
- 15

El documento EP 1 214 062 B1 da a conocer el uso de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina tal como nicotina, alcaloides de epibatidina y análogos de los mismos para preparar una composición farmacéutica para tratar la enfermedad del ojo seco y la lesión corneal.

Sumario de la invención

- 25 La invención se define en el juego adjunto de reivindicaciones. Las referencias a métodos de tratamiento en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

- 30 La presente invención proporciona el compuesto vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco en un ser humano, en el que el tratamiento aumenta la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales; en el que se administran por vía nasal entre 5 microgramos y 1000 microgramos de la vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica. La presente invención también proporciona una formulación farmacéutica que comprende vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco en un ser humano, en la que el tratamiento aumenta la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales; en la que se administran por vía nasal entre 5 microgramos y 1000 microgramos de la vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 35

- 40 Se proporciona aquí un método para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales en la superficie ocular, que comprende la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en el que el agonista se une selectivamente al receptor nicotínico periférico de acetilcolina y no atraviesa la barrera hematoencefálica en una concentración farmacológicamente relevante, en el que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas realizaciones, es un método para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales en la superficie ocular, que comprende la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en el que el agonista no atraviesa la barrera hematoencefálica en una concentración farmacológicamente relevante y se une selectivamente a al menos uno de los subtipos del receptor nicotínico periférico de acetilcolina seleccionados de alfa3beta4, alfa4beta2 y alfa7, en el que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas realizaciones es un método para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales en la superficie ocular, que comprende la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en el que el agonista se une selectivamente al receptor nicotínico periférico de acetilcolina y se administra en una cantidad que no está biodisponible sistémicamente, en el que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas realizaciones, es un método para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales en la superficie ocular, que comprende la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, el que el agonista se une selectivamente al receptor nicotínico periférico de acetilcolina y en una cantidad que no da como resultado efectos secundarios psicoactivos no deseados, en el que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas realizaciones, es un método para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales en la superficie ocular, que comprende la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en el que el agonista se une selectivamente al receptor nicotínico periférico de acetilcolina y en una cantidad que no da como resultado efectos secundarios
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

sistémicos no deseados, en el que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas realizaciones, la proteína lagrimal es el factor de crecimiento epitelial, lactoferrina, lacritina, prolactina, hormona adrenocorticotrópica, leucina encefalina, ALS2CL, ARHGEF19, KIAA1109, PLXNA1, POLG, WIP1, ZMIZ2 u otras proteínas del proteoma lagrimal.

- 5 En una realización adicional de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, el método comprende además la administración local de una o más sustancias que previenen o facilitan la recuperación del receptor nicotínico de acetilcolina desde el estado desensibilizado. En una realización adicional de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, el método comprende además la administración local de una o más sustancias que impiden la entrada o reducen la entrada del receptor nicotínico de acetilcolina en el estado desensibilizado, o facilitan la recuperación del receptor nicotínico de acetilcolina desde el estado insensibilizado. En algunas realizaciones, la una o más sustancias se seleccionan de proteína cinasa C (PKC) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKC, proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKA, e inhibidores de calcineurina. En algunas realizaciones, el inhibidor de calcineurina se selecciona de ciclosporina, pimecrolimus, y tacrolimus.

El agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 20 Se administran en la cavidad nasal al menos 5 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En una realización adicional de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, se administran en la cavidad nasal al menos 10 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización adicional de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, se administran en la cavidad nasal al menos 25 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización adicional de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, se administran en la cavidad nasal al menos 50 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización adicional de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, se administran en la cavidad nasal al menos 100 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización adicional de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, se administran en la cavidad nasal al menos 250 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización adicional de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, se administran en la cavidad nasal al menos 500 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina.

- 35 En una realización adicional de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra al menos una vez al día. En otra realización de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra al menos dos veces al día. En otra realización de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra durante al menos dos días.

- 40 En una realización adicional de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra según sea necesario. En otra realización de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolinase administra según sea necesario en respuesta a los síntomas. En otra realización de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, el momento o la frecuencia de administración del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se diseña o ajusta para prevenir la desensibilización de los receptores nicotínicos de acetilcolina.

- 50 En una realización adicional de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad nasal como líquido, suspensión, aerosol, gel, ungüento, polvo seco, crema, pasta, loción, o bálsamo. En una realización adicional de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad nasal mediante una jeringa, gotero, nebulizador de botella, bomba de atomización, inhalador, dispositivo de pulverización de polvo, vaporizador, parche, varilla medicada, pipeta, o chorro de líquido.

- 55 En una realización adicional de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, se activa el nervio trigémino. En una realización adicional, se activa el nervio etmoidal anterior.

En una realización adicional de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, se activa el reflejo nasolagrimal.

- 60 También se proporciona aquí, en algunas realizaciones, que la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios psicoactivos no deseados. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en

la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios sistémicos no deseados. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende además una o más sustancias seleccionadas de proteína cinasa C (PKC) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKC, proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKA, e inhibidores de calcineurina. En algunas realizaciones, el inhibidor de calcineurina se selecciona de ciclosporina, pimecrolimus, y tacrolimus. En algunas realizaciones, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se une selectivamente a al menos uno de los subtipos de receptor nicotínico periférico de acetilcolina seleccionados de alfa3beta4, alfa4beta2 y alfa7. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende 1 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende 10 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende al menos 1 microgramo del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina por dosis. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende al menos 5 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina por dosis. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende al menos 10 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina por dosis. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende al menos 25 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina por dosis. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende al menos 50 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina por dosis. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende al menos 100 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina por dosis. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende al menos 250 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina por dosis. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende al menos 500 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina por dosis. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende entre 5 microgramos y 1 gramo del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina por dosis. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica se administra al menos una vez al día. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica se administra al menos dos veces al día. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica se administra durante al menos dos días. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica se administra en la cavidad nasal como un líquido, suspensión, aerosol, gel, ungüento, polvo seco, crema, pasta, loción, o bálsamo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica se administra en la cavidad nasal mediante una jeringa, gotero, nebulizador de botella, bomba de atomización, inhalador, dispositivo de pulverización de polvo, vaporizador, parche, varilla medicada, pipeta, o chorro de líquido.

Breve descripción de los dibujos

35 La figura 1 muestra la producción de lágrimas en pacientes que recibieron OC-01 en comparación con la línea de base y el placebo.

La figura 2 muestra los síntomas de ojo seco informados por el paciente en pacientes que recibieron OC-01 frente a placebo.

40 Descripción detallada de la invención

La etiología de la EOS se comprende cada vez más. La EOS es de naturaleza progresiva, y fundamentalmente es el resultado de una cobertura insuficiente de lágrimas en la superficie del ojo. Esta pobre cobertura de lágrimas previene el intercambio de gases y el transporte de nutrientes saludables para la superficie ocular, promueve la desecación celular, y crea una superficie de refracción pobre para la visión. La cobertura deficiente de la lágrima generalmente es el resultado de: 1) producción insuficiente de lágrimas acuosas de las glándulas lagrimales (por ejemplo, como consecuencia de una deficiencia hormonal posmenopáusica, enfermedad autoinmunitaria, cirugía LASIK, etc.), y/o 2) evaporación excesiva de la lágrima acuosa resultante de la disfunción de las glándulas de Meibomio. El bajo volumen lagrimal provoca un entorno hiperosmolar que induce un estado inflamado de la superficie ocular. Esta respuesta inflamatoria induce la apoptosis de las células de la superficie, lo que a su vez impide la distribución adecuada de la película lagrimal en la superficie ocular, de modo que cualquier volumen de lágrima dado se vuelve menos eficaz. Esto inicia un círculo vicioso en el que puede producirse más inflamación que causa más daño celular en la superficie, etc. Además, el circuito de control neural, que controla la activación de la lágrima refleja, se interrumpe debido a que las neuronas sensoriales en la superficie del ojo están dañadas. Como resultado, se segregan menos lágrimas y se desarrolla un segundo círculo vicioso que da como resultado una mayor progresión de la enfermedad (menos lágrimas causan pérdida de células nerviosas, lo que da como resultado menos lágrimas, etc.).

60 Existe un amplio espectro de tratamientos para la EOS; sin embargo, ninguno proporciona una eficacia sustancial para el tratamiento de la afección. Las opciones de tratamiento incluyen: sustitutos de lágrimas artificiales, ungüentos, geles, compresas tibias, modificación ambiental, ciclosporina tópica, suplementos de ácidos grasos omega-3, tapones lagrimales, y gafas con cámara de humedad. Los pacientes con enfermedad grave pueden tratarse además con cauterización lagrimal, agonistas colinérgicos sistémicos, agentes antiinflamatorios sistémicos, agentes mucolíticos, lágrimas séricas autólogas, lentes de contacto esclerales PROSE, y tarsorafia. A pesar de estas opciones de tratamiento, la EOS sigue siendo considerada una de las

enfermedades oftalmológicas peor tratadas. Por consiguiente, sería deseable tener un tratamiento más eficaz para el ojo seco.

- 5 Los receptores nicotínicos de acetilcolina son receptores colinérgicos que se encuentran en el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso periférico (SNP), y los músculos esqueléticos. Estos receptores son canales iónicos activados por ligandos con sitios de unión para acetilcolina y otras moléculas. Cuando un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se une al receptor, estabiliza el estado abierto del canal iónico permitiendo la entrada de cationes tales como iones de potasio, de calcio y de sodio.
- 10 Al actuar sobre el sistema nervioso central, los agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina sistémico están ganando atención como candidatos a fármacos para múltiples trastornos tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (TDAH), y la adicción a la nicotina. Sin embargo, la exposición sistémica de estos agentes del sistema nervioso central se ha asociado con una variedad de efectos secundarios psicoactivos no deseados, que incluyen ansiedad, depresión e irritabilidad.
- 15

Se describen aquí, pero no forman parte de la presente invención, métodos para tratar afecciones oculares y/o mejorar la salud de la superficie ocular que comprenden la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en los que el agonista se une selectivamente al receptor nicotínico periférico de acetilcolina. En algunas realizaciones, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se une al receptor nicotínico periférico de acetilcolina y no atraviesa la barrera hematoencefálica en una concentración farmacológicamente relevante. En algunas realizaciones, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se une al receptor nicotínico periférico de acetilcolina y no atraviesa la barrera hematoencefálica en una concentración farmacológicamente relevante y se administra en una cantidad que no está biodisponible sistémicamente. En algunas realizaciones, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se une al receptor nicotínico periférico de acetilcolina y no atraviesa la barrera hematoencefálica en una concentración farmacológicamente relevante y se administra en una cantidad que no da como resultado efectos secundarios psicoactivos no deseados. En algunas realizaciones, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se une al receptor nicotínico periférico de acetilcolina y no atraviesa la barrera hematoencefálica en una concentración farmacológicamente relevante y se administra en una cantidad que no da como resultado efectos secundarios sistémicos no deseados.

30 La exposición prolongada o repetida a un estímulo a menudo da como resultado una respuesta disminuida de ese receptor hacia un estímulo, denominado desensibilización. Se ha notificado que, después de una exposición prolongada del receptor nicotínico de acetilcolina a un agonista, el propio agonista provoca un cambio conformacional inducido por el agonista en el receptor, dando como resultado la desensibilización del receptor.

35 Se describen aquí, pero no forman parte de la presente invención, métodos para tratar afecciones oculares y/o mejorar la salud de la superficie ocular que comprenden la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en los que el agonista se une selectivamente al receptor nicotínico periférico de acetilcolina, que comprenden además la administración local de una o más sustancias que previenen o facilitan la recuperación del receptor nicotínico de acetilcolina desde el estado desensibilizado. También se describen aquí, pero no forman parte de la presente invención, métodos para tratar afecciones oculares y/o mejorar la salud de la superficie ocular que comprenden la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en los que el agonista se une selectivamente al receptor nicotínico periférico de acetilcolina, que comprenden además la administración local de una o más sustancias que impiden la entrada o reducen la entrada del receptor nicotínico de acetilcolina al estado desensibilizado, o facilitan la recuperación del receptor nicotínico de acetilcolina desde el estado desensibilizado. En algunas realizaciones, que no forman parte de la presente invención, la una o más sustancias que previenen o facilitan la recuperación del receptor nicotínico de acetilcolina desde el estado desensibilizado se seleccionan de proteína cinasa C (PKC) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKC, proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKA, e inhibidores de calcineurina.

40 55 Se describen aquí además, pero no forman parte de la presente invención, formulaciones farmacéuticas para administración local en la cavidad nasal de un individuo que comprenden un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización. También se describen aquí, pero no forman parte de la presente invención, formulaciones farmacéuticas para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprenden además una o más sustancias que previenen o facilitan la recuperación del receptor nicotínico de acetilcolina desde el estado desensibilizado. También se describen aquí, pero no forman parte de la presente invención, formulaciones farmacéuticas para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprenden además una o más sustancias que impiden la entrada o reducen la entrada del receptor nicotínico de acetilcolina al estado desensibilizado, o facilitan la recuperación del receptor nicotínico de acetilcolina desde el estado desensibilizado. También se describen aquí, pero no forman parte de la presente invención, formulaciones farmacéuticas para la administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprenden

60 65

- además una o más sustancias que previenen o facilitan la recuperación del receptor nicotínico de acetilcolina desde el estado desensibilizado, en las que la una o más sustancias se seleccionan de proteína cinasa C (PKC) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKC, proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKA e inhibidores de calcineurina.
- 5 También se describen aquí, pero no forman parte de la presente invención, formulaciones farmacéuticas para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprenden además una o más sustancias que impiden la entrada o reducen la entrada del receptor nicotínico de acetilcolina al estado desensibilizado, o facilitan la recuperación del receptor nicotínico de acetilcolina desde el estado desensibilizado, en las que la una o más sustancias se seleccionan de proteína cinasa C (PKC) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKC, proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKA, e inhibidores de calcineurina.
- 10

Tratamiento del ojo seco

- 15 Se proporciona aquí, en algunas realizaciones, un método para tratar el ojo seco en un sujeto

Aumento de la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales

Tal como se define en las reivindicaciones adjuntas, la presente invención proporciona el compuesto vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco en un ser humano, en el que el tratamiento aumenta la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales; en el que se administran por vía nasal entre 5 microgramos y 1000 microgramos de la vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica.

25 Tal como se define en las reivindicaciones adjuntas, la presente invención también proporciona una formulación farmacéutica que comprende vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco en un ser humano, en la que el tratamiento aumenta la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales; en la que se administran por vía nasal entre 5 microgramos y 1000 microgramos de la vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30 Se proporciona aquí el compuesto vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una formulación farmacéutica que comprende vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, según las reivindicaciones adjuntas, para uso en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco en un ser humano, en el que el tratamiento aumenta la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales; en el que se administran por vía nasal entre 5 microgramos y 1000 microgramos de la vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica.

35 En algunas realizaciones, es un método para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, que comprende la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en el que el agonista se une selectivamente al receptor nicotínico periférico de acetilcolina y no atraviesa la barrera hematoencefálica en una concentración farmacológicamente relevante. En algunas realizaciones, es un método para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, que comprende la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en el que el agonista no atraviesa la barrera hematoencefálica en una concentración farmacológicamente relevante y se une selectivamente a al menos uno de los subtipos de receptores nicotínicos periféricos de acetilcolina seleccionados de alfa3beta4, alfa4beta2, y alfa7. En algunas realizaciones, es un método para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, que comprende la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en el que el agonista no atraviesa la barrera hematoencefálica en una concentración farmacológicamente relevante y se une selectivamente al subtipo alfa3beta4 del receptor nicotínico periférico de acetilcolina. En algunas realizaciones, es un método para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, que comprende la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en el que el agonista no atraviesa la barrera hematoencefálica en una concentración farmacológicamente relevante y se une selectivamente al subtipo alfa4beta2 del receptor nicotínico periférico de acetilcolina. En algunas realizaciones, es un método para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, que comprende la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en el que el agonista no atraviesa la barrera hematoencefálica en una concentración farmacológicamente relevante y se une selectivamente al subtipo alfa7 del receptor nicotínico periférico de acetilcolina. En algunas realizaciones, es un método para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, que comprende la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en el que el agonista se une selectivamente al receptor nicotínico periférico de acetilcolina y se administra en una cantidad que no está biodisponible sistémicamente. En algunas realizaciones, es un método para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, que comprende la administración local de una cantidad

40

45

50

55

60

65

terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en el que el agonista se une selectivamente al receptor nicotínico periférico de acetilcolina y en una cantidad que no da como resultado efectos secundarios psicoactivos no deseados. En algunas realizaciones, es un método para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, que comprende la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en el que el agonista se une selectivamente al receptor nicotínico periférico de acetilcolina y en una cantidad que no da como resultado efectos secundarios sistémicos no deseados. En algunas realizaciones, la proteína lagrimal es el factor de crecimiento epitelial, lactoferrina, lacritina, prolactina, hormona adrenocorticotrópica, leucina encefalina, ALS2CL, ARHGEF19, KIAA1109, PLXNA1, POLG, WIPI1, ZMIZ2 u otras proteínas del proteoma lagrimal. En algunas realizaciones, al menos una proteína lagrimal es el factor de crecimiento epitelial. En algunas realizaciones, al menos una proteína lagrimal es lactoferrina. En algunas realizaciones, al menos una proteína lagrimal es lacritina. En algunas realizaciones, al menos una proteína lagrimal es prolactina. En algunas realizaciones, al menos una proteína lagrimal es la hormona adrenocorticotrópica. En algunas realizaciones, al menos una proteína lagrimal es leucina encefalina. En algunas realizaciones, al menos una proteína lagrimal es ALS2CL. En algunas realizaciones, al menos una proteína lagrimal es ARHGEF19. En algunas realizaciones, al menos una proteína lagrimal es KIAA1109. En algunas realizaciones, al menos una proteína lagrimal es PLXNA1. En algunas realizaciones, al menos una proteína lagrimal es POLG. En algunas realizaciones, al menos una proteína lagrimal es WIPI1. En algunas realizaciones, al menos una proteína lagrimal es ZMIZ2. En algunas realizaciones, el método comprende además la administración local de una o más sustancias que previenen o facilitan la recuperación del receptor nicotínico de acetilcolina desde el estado desensibilizado. En algunas realizaciones, el método comprende además la administración local de una o más sustancias que impiden la entrada o reducen la entrada del receptor nicotínico de acetilcolina al estado desensibilizado, o facilitan la recuperación del receptor nicotínico de acetilcolina desde el estado desensibilizado. En algunas realizaciones, el método comprende además la administración local de una o más sustancias que previenen o facilitan la recuperación del receptor nicotínico de acetilcolina desde el estado desensibilizado, seleccionadas de proteína cinasa C (PKC) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKC, proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKA, e inhibidores de calcineurina. En algunas realizaciones, el método comprende además la administración local de una o más sustancias que impiden la entrada o reducen la entrada del receptor nicotínico de acetilcolina al estado desensibilizado, o facilitan la recuperación del receptor nicotínico de acetilcolina desde el estado desensibilizado, seleccionadas de proteína cinasa C (PKC) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKC, proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKA, e inhibidores de calcineurina. En algunas realizaciones, es un método para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, que comprende además la administración local de proteína cinasa C (PKC) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKC. En algunas realizaciones, el método comprende además la administración local de proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKA. En algunas realizaciones, el método comprende además la administración local de un inhibidor de calcineurina. En algunas realizaciones, el método comprende además la administración local de un inhibidor de calcineurina, en el que el inhibidor de calcineurina se selecciona de ciclosporina, pimecrólimus, y tacrolimus. En algunas realizaciones, el método comprende además la administración local de ciclosporina. En algunas realizaciones, el método comprende además la administración local de pimecrólimus. En algunas realizaciones, el método comprende además la administración local de tacrolimus.

El agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Se administran en la cavidad nasal al menos 5 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, se administran en la cavidad nasal al menos 10 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, se administran en la cavidad nasal al menos 25 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, se administran en la cavidad nasal al menos 50 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, se administran en la cavidad nasal al menos 100 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, se administran en la cavidad nasal al menos 250 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, se administran en la cavidad nasal al menos 500 microgramos del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, se administran en la cavidad nasal al menos 750 microgramos

administra durante al menos treinta días.

en la cavidad nasal mediante un chorro de líquido.

En otra realización de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, se activa el nervio trigémino. En una realización adicional para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, se activa el nervio etmoidal anterior. En otra realización de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente para aumentar la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, se activa el reflejo nasolagral.

Cierta terminología

10

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en esta solicitud, que incluye la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones que se dan a continuación. Debe tenerse en cuenta que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En esta solicitud, el uso de "o" o "y" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso de la expresión "que incluye", así como otras formas, tales como "incluir", "incluye", e "incluido", no es limitante. Los títulos de las secciones que se usan aquí son solo para fines organizativos, y no deben interpretarse como limitantes de la materia objeto descrita.

20

Los términos "coadministración" o similares, como se usan aquí, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma o diferente vía de administración o en el mismo o diferente tiempo.

25

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usan aquí, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la formulación farmacéutica que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina, como se describe aquí, necesaria para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. En cualquier caso individual, una cantidad "eficaz" apropiada puede determinarse usando técnicas, tal como un estudio de aumento de escala de la dosis.

35

Los términos "individuo", "sujeto" y "paciente" abarcan mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitarse a, cualquier miembro de la clase de mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. En una realización, el mamífero es un ser humano.

40

Un "tejido" comprende dos o más células. Las dos o más células pueden tener una función y/o función similar. El tejido puede ser tejido conjuntivo, tejido epitelial, tejido muscular, o tejido nervioso. Alternativamente, el tejido es un hueso, tendón (ambos denominados injertos musculoesqueléticos), córnea, piel, válvula cardíaca, o vena.

45

Un "órgano" comprende dos o más tejidos. Los dos o más tejidos pueden realizar una función o grupo de funciones específicas. En algunos casos, el órgano es un pulmón, boca, nariz, glándula paratiroides, glándula pineal, glándula pituitaria, cuerpo carotídeo, glándula salival, piel, vesícula biliar, páncreas, intestino delgado, estómago, bazo, médula espinal, timo, glándula tiroidea, tráquea, útero, o apéndice vermiciforme. Alternativamente, el órgano es una glándula suprarrenal, apéndice, cerebro, vejiga, riñón, intestino, intestino grueso, intestino delgado, hígado, corazón, o músculo.

50

La expresión "agonista del receptor nicotínico de acetilcolina" abarca un agonista completo o un agonista parcial del receptor nicotínico de acetilcolina.

55

Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", como se usan aquí, incluyen aliviar, disminuir o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, prevenir la progresión de la afección, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección. En una realización, el tratamiento es un tratamiento profiláctico. En otra realización, el tratamiento se refiere a un tratamiento terapéutico.

60

La expresión "no atraviesa la barrera hematoencefálica en una concentración farmacológicamente relevante", como se usa aquí, se refiere a una cantidad insuficiente de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina como se describe aquí que pasa a través de la barrera hematoencefálica para producir una respuesta farmacológica.

La expresión "efectos secundarios psicoactivos no deseados", como se usa aquí, se refiere a efectos no deseados en el cerebro, que incluyen, pero sin limitarse a, ansiedad, depresión, alucinaciones, euforia, adicción, trastornos/alteraciones del sueño, insomnio, sueños anormales, y pesadillas.

5 La expresión "efectos secundarios sistémicos no deseados", como se usa aquí, se refiere a efectos no deseados en el cuerpo, que incluyen, pero sin limitarse a, dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, flatulencia, dispepsia, y sequedad de boca.

10 La expresión "agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización", como se usa aquí, se refiere a una formulación que no da como resultado tolerancia, dependencia, abstinencia, o pérdida de sensibilidad al efecto del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina.

15 La expresión "afecciones medioambientalmente desafiantes", como se usa aquí, se refiere a afecciones externas que incluyen afecciones naturales y artificiales. Las afecciones medioambientalmente desafiantes de origen natural incluyen, pero sin limitarse a, la exposición al humo, el viento, y los climas secos. Las afecciones medioambientalmente desafiantes creadas por el hombre incluyen, pero sin limitarse a, la exposición a la contaminación de automóviles, fábricas y aviones, así como hogares/oficinas con baja humedad, alto flujo de aire, o mala calidad del aire. En algunas realizaciones, las "afecciones medioambientalmente desafiantes" se refieren a entornos de desafío controlados comúnmente usados para ensayos clínicos de ojo seco.

20 25 La expresión "malestar ocular" incluye, pero sin limitarse a, los síntomas de la enfermedad del ojo seco, tales como picazón, sequedad, fotofobia, visión borrosa, dolor, sensación pegajosa, ardor, escozor, y sensación de cuerpo extraño. En algunas realizaciones, el malestar ocular está asociado con blefaritis, disfunción de la glándula de Meibomio, conjuntivitis alérgica, toxicidad e irritación de la superficie ocular, problemas de drenaje lagrimal, o trastornos de los párpados.

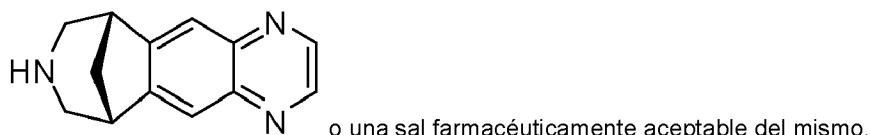
La expresión "fármaco blando", como se usa aquí, se refiere a una sustancia farmacéutica que se metaboliza rápidamente a una forma inactiva inmediatamente después de lograr el efecto terapéutico.

30 Agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina

Los métodos descritos aquí comprenden la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es un agonista completo. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es un agonista parcial. En los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Otros agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina, que no forman parte de la presente invención, incluyen nicotina, citisina, epibatidina, tebaniclina, DBO-83, CC4, ABT-418, ABT-366833, ABT-202, ABT-894, SIB-1663, GTS-21, PHA-543613, PNU-282987, LY-2087101, A85380, y 5-I-A85380.

En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es un fármaco blando.

45 El agonista del receptor nicotínico de acetilcolina tiene la estructura:



Vía de administración intranasal

50 Los métodos descritos aquí comprenden la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite. En algunas realizaciones, los métodos descritos aquí comprenden la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en los que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad nasal como un líquido, suspensión, aerosol, gel, ungüento, polvo seco, crema, pasta, loción, o bálsamo. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad nasal como un líquido. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad nasal como una suspensión. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad nasal como un aerosol. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad nasal como un gel. En algunas realizaciones de los métodos descritos

aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad nasal como un ungüento. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad nasal como un polvo seco. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad nasal como una crema. En algunas 5 realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad nasal como una pasta. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad nasal como una loción. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad nasal como 10 un bálsamo.

En algunas realizaciones, los métodos descritos aquí comprenden la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en la cavidad nasal de un individuo que lo necesite, en los que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad nasal mediante una jeringa, gotero, nebulizador de botella, bomba de atomización, inhalador, dispositivo de 15 pulverización de polvo, vaporizador, parche, varilla medicada, pipeta, o chorro de líquido. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad mediante una jeringa. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad mediante un gotero. En algunas realizaciones de los 20 métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad mediante un nebulizador de botella. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad mediante una bomba de atomización. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad mediante un inhalador. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor 25 nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad mediante un dispositivo de pulverización de polvo. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad mediante un vaporizador. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad mediante un parche. En algunas 30 realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad mediante una varilla medicada. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad mediante una pipeta. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se administra en la cavidad mediante un chorro de líquido.

Formulaciones farmacéuticas, métodos de dosificación, y regímenes de tratamiento

También se proporcionan aquí formulaciones farmacéuticas de agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina para la administración local en la cavidad nasal de un individuo, en las que el tratamiento aumenta la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales, y en las que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. El método comprende la administración 35 nasal de entre 5 microgramos y 1000 microgramos de la vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la 40 misma. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la 45 misma. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la 50 misma, que comprende además una o más sustancias seleccionadas de proteína cinasa C (PKC) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKC, proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKA, e inhibidores de calcineurina. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor 55 nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende además proteína cinasa C (PKC) o factores que regulan positivamente o que modulan positivamente PKC. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor 60 nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende además proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKA. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor 65 nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende además un inhibidor de calcineurina. En algunas

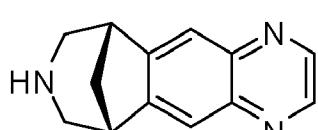
realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende además un inhibidor de calcineurina, en el que el inhibidor de calcineurina se selecciona de ciclosporina, pimecrólimus, y tacrolimus. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende además un inhibidor de calcineurina, en la que el inhibidor de calcineurina es ciclosporina. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende además un inhibidor de calcineurina, en la que el inhibidor de calcineurina es pimecrólimus. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende además un inhibidor de calcineurina, en la que el inhibidor de calcineurina es tacrolimus.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se une selectivamente a al menos uno de los subtipos de receptores de acetilcolina nicotínicos periféricos seleccionados de alfa3beta4, alfa4beta2 y alfa7. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se une selectivamente al subtipo alfa3beta4 del receptor nicotínico periférico de acetilcolina. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se une selectivamente al subtipo alfa4beta2 del receptor nicotínico periférico de acetilcolina. En una realización, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se une selectivamente al subtipo alfa7 del receptor nicotínico periférico de acetilcolina.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es un fármaco blando.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina tiene una estructura de:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

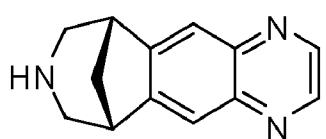
Se describe aquí además, en algunas realizaciones, que la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios psicoactivos no deseados. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no está biodisponible sistémicamente, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina tiene una estructura de:

acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios psicoactivos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende además una o más sustancias seleccionadas de proteína cinasa C (PKC) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKC, proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKA, e inhibidores de calcineurina. En algunas realizaciones es una formulación farmacéutica para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios psicoactivos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende además proteína cinasa C (PKC) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKC. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios psicoactivos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende además proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA) o factores que regulan positivamente o modulan positivamente la PKA. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios psicoactivos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende además un inhibidor de calcineurina. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios psicoactivos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende además un inhibidor de calcineurina, en el que el inhibidor de calcineurina se selecciona de ciclosporina, pimecrólimus, y tacrolimus. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios psicoactivos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende además un inhibidor de calcineurina, en el que el inhibidor de calcineurina es ciclosporina. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios psicoactivos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende además un inhibidor de calcineurina, en el que el inhibidor de calcineurina es pimecrólimus. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios psicoactivos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende además un inhibidor de calcineurina, en el que el inhibidor de calcineurina es tacrolimus.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios psicoactivos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios psicoactivos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es un fármaco blando.

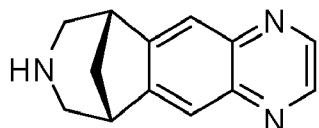
En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios psicoactivos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina tiene una estructura de:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

dosificación que no da como resultado efectos secundarios sistémicos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende además un inhibidor de calcineurina, en el que el inhibidor de calcineurina es tacrolimus.

- 5 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios sistémicos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es vareniclina.
- 10 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios sistémicos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina es un fármaco blando.
- 15 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios sistémicos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina tiene una estructura de:



- 20 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios sistémicos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se une selectivamente a al menos uno de los subtipos del receptor nicotínico periférico de acetilcolina seleccionados de alfa3beta4, alfa4beta2, y alfa7. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios sistémicos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se une selectivamente al subtipo alfa3beta4 del receptor nicotínico periférico de acetilcolina. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios sistémicos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se une selectivamente al subtipo alfa4beta2 del receptor nicotínico periférico de acetilcolina. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es para administración local en la cavidad nasal de un individuo, que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina formulado para prevenir la desensibilización y en una cantidad de dosificación que no da como resultado efectos secundarios sistémicos no deseados, en la que el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se une selectivamente al subtipo alfa7 del receptor nicotínico periférico de acetilcolina.
- 25
- 30
- 35
- 40

- En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica comprende 0,1 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica comprende 0,2 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica comprende 0,5 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica comprende 1 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica comprende 2 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica comprende 3 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica comprende 4 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica comprende 5 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica comprende 6 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica comprende 7 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la
- 45
- 50
- 55
- 60

formulación farmacéutica comprende 8 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica comprende 9 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica comprende 10 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica comprende 12 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica comprende 15 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina. o En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica comprende 20 mg/ml del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina.

durante un día. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica se administra durante al menos dos días. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica se administra durante al menos tres días. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica se administra durante al menos cuatro días. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica se administra durante al menos cinco días. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica se administra durante al menos siete días. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica se administra durante al menos diez días. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica se administra durante al menos catorce días. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica se administra durante al menos veintiún días. En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica se administra durante al menos treinta días.

En otra realización de cualquiera de las realizaciones de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la formulación farmacéutica se administra en fosas nasales alternas.

En ciertas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas aquí se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las formulaciones farmacéuticas se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente al menos uno de los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades eficaces para este uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso, y la respuesta a los medicamentos, y el juicio del médico tratante. Las cantidades terapéuticamente eficaces se determinan opcionalmente mediante métodos que incluyen, pero sin limitarse a, un ensayo clínico de aumento de dosis.

En aplicaciones profilácticas, las formulaciones farmacéuticas descritas aquí se administran a un paciente susceptible o de otro modo en riesgo de padecer una enfermedad, trastorno o afección particular. Tal cantidad se define como una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud, el peso del paciente, y similares. Cuando se usan en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, terapia previa, estado de salud del paciente, y respuesta a los medicamentos, y el juicio del médico tratante.

En ciertas realizaciones en las que la afección del paciente no mejora, a discreción del médico la administración de las formulaciones farmacéuticas se administra de forma crónica, es decir, durante un período de tiempo prolongado, incluso durante toda la vida del paciente, a fin de mejorar o controlar de otra manera o limitar los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.

En ciertas realizaciones en las que el estado de un paciente mejora, la dosis de la formulación farmacéutica que se administra puede reducirse o suspenderse temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, unas "vacaciones farmacéuticas"). En realizaciones específicas, la duración de las vacaciones farmacéuticas es entre 2 días y 1 año, incluyendo solo a modo de ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, o más de 28 días. La reducción de la dosis durante las vacaciones farmacéuticas, solo a modo de ejemplo, es 10 %-100 %, incluyendo a modo de ejemplo solo, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, y 100 %.

En ciertas realizaciones, la dosis de la formulación farmacéutica que se administra puede reducirse temporalmente o suspenderse temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, un "descanso farmacéutico"). En realizaciones específicas, la duración del descanso farmacéutico es entre 2 días y 1 año, incluyendo solo a modo de ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, o más de 28 días. La reducción de la dosis durante el descanso farmacéutico es, solo a modo de ejemplo, 10 %-100 %, incluyendo a modo de ejemplo solo, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, y 100 %. Despues de un período de tiempo adecuado, se restablece opcionalmente el programa de dosificación normal.

En algunas realizaciones, una vez que se ha producido la mejora de las afecciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, en realizaciones específicas, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se reduce, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantiene la mejora de la enfermedad, el trastorno o la afección. En ciertas realizaciones, sin embargo, el paciente requiere un tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recidiva de los síntomas.

La cantidad de un agente dado que corresponde a dicha cantidad varía dependiendo de factores tales como la formulación farmacéutica particular, el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso,

- 5 sexo) del sujeto o huésped que necesita tratamiento, pero, no obstante, puede determinarse según las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el agonista específico del receptor nicotínico de acetilcolina que se esté administrando, la afección que se esté tratando, y el sujeto que se esté tratando.
- 10 Como se usa aquí, una formulación farmacéutica se refiere a una mezcla de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina como se describe aquí con otros componentes químicos (es decir, principios inactivos farmacéuticamente aceptables), tales como portadores, excipientes, aglutinantes, agentes de carga, agentes de suspensión, agentes desgregantes, agentes dispersantes, tensioactivos, lubricantes, colorantes, diluyentes, solubilizantes, agentes humectantes, plastificantes, estabilizadores, potenciadores de la penetración, agentes humectantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, conservantes, o una o más combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas aquí se mezclan con otros principios activos, como en la terapia de combinación. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas incluyen otras sustancias terapéuticamente valiosas. En otras realizaciones, las formulaciones farmacéuticas incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica, y/o tampones.
- 15 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas aquí se refieren a una mezcla de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina y un tampón. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas aquí se refieren a una mezcla de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina y un tampón fosfato. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas aquí se refieren a una mezcla de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina y un tampón fosfato, en la que el pH del tampón fosfato es aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas aquí se refieren a una mezcla de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina y un tampón fosfato-citrato. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas aquí se refieren a una mezcla de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina y un tampón fosfato-citrato, en la que el pH del tampón fosfato-citrato es aproximadamente 6,0. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas aquí se refieren a una mezcla de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina y un tampón fosfato-citrato. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas aquí se refieren a una mezcla de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina y un tampón fosfato-citrato, en la que el pH del tampón fosfato-citrato es aproximadamente 5,0.
- 20 La formulación farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Al poner en práctica los métodos proporcionados aquí, las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista del receptor nicotínico de acetilcolina descrito aquí se administran en una formulación farmacéutica a un mamífero que padece una enfermedad, trastorno o afección a tratar. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, y otros factores. El agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se puede usar solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.
- 25 Las formulaciones farmacéuticas descritas aquí se administran a la cavidad nasal de un sujeto. Las formulaciones farmacéuticas descritas aquí incluyen, pero no se limitan a, líquidos, suspensiones, aerosoles, geles, ungüentos, polvos secos, cremas, pastas, lociones, o bálsamos.
- 30 Las formulaciones farmacéuticas que incluyen un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina como se describe aquí se fabrican de una manera convencional.
- 35 Las composiciones farmacéuticas incluirán un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina como se describe aquí como principio activo en forma de ácido libre o base libre, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y formulaciones farmacéuticas descritos aquí incluyen el uso de *N*-óxidos (si resulta adecuado), formas cristalinas, fases amorfas. En algunas realizaciones, los agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina descritos aquí pueden existir en forma no solvatada, o en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. Las formas solvatadas de los agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina presentados aquí también se consideran descritas aquí. En algunas realizaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina aquí presentados.
- 40 En algunas realizaciones, los agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina existen como enantiómeros, diastereómeros, u otras formas esteroisoméricas. Los agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina descritos aquí incluyen todas las formas enantioméricas, diastereoméricas, y epiméricas, así como mezclas de las mismas.
- 45 En ciertas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas aquí incluyen uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfeno y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tales como

cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio, y cloruro de cetilpiridinio.

En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas aquí se benefician de antioxidantes, agentes quelantes de metales, compuestos que contienen tiol, y otros agentes estabilizantes generales. Ejemplos de tales agentes estabilizantes incluyen, pero no se limitan a: (a) de alrededor del 0,5 % a alrededor del 2 % p/v de glicerol, (b) de alrededor del 0,1 % a alrededor del 1 % p/v de metionina, (c) de alrededor del 0,1 % a alrededor del 2 % p/v de monotioglicerol, (d) de alrededor de 1 mM a alrededor de 10 mM de EDTA, (e) de alrededor del 0,01 % a alrededor del 2 % p/v de ácido ascórbico, (f) del 0,003 % a alrededor del 0,02 % p/v de polisorbato 80, (g) del 0,001 % a alrededor del 0,05 % p/v de polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosano y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y cinc; o (n) combinaciones de los mismos.

Las formulaciones farmacéuticas descritas aquí, que incluyen un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina, se formulan en cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo, pero sin limitarse a, líquidos, suspensiones, aerosoles, geles, ungüentos, polvos secos, cremas, pastas, lociones, o bálsamos. Las formulaciones farmacéuticas descritas aquí, que incluyen un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina, se formulan en cualquier forma de dosificación adecuada, se administran en la cavidad nasal mediante una jeringa, gotero, nebulizador de botella, bomba de atomización, inhalador, dispositivo de pulverización de polvo, vaporizador, parche, bastoncillo medicamentoso, pipeta, o chorro de líquido.

20 Terapia de combinación

En ciertos casos, es apropiado administrar el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en combinación con otro agente terapéutico.

25 Las composiciones y los métodos descritos aquí también pueden usarse junto con otros reactivos terapéuticos que se seleccionan por su utilidad particular contra la afección que se está tratando. En general, las composiciones descritas aquí y, en las realizaciones en las que se emplea la terapia de combinación, otros agentes no tienen que administrarse en la misma formulación o composición farmacéutica, y se administran, 30 debido a diferentes características físicas y químicas, por diferentes vías. En una realización, la administración inicial se realiza según protocolos establecidos, y después, en base a los efectos observados, se modifican adicionalmente la dosis, los modos de administración y los tiempos de administración.

35 Un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina puede administrarse de forma concurrente (por ejemplo, de forma simultánea, esencialmente de forma simultánea, o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente con otros reactivos terapéuticos que se seleccionan por su utilidad particular contra la afección que se está tratando. La determinación del orden de administración y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento puede basarse en la evaluación de la enfermedad que se está tratando y el estado del paciente.

40 Un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se puede administrar de forma concurrente (por ejemplo, de forma simultánea, esencialmente de forma simultánea, o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente con otro reactivo terapéutico para tratar la enfermedad del ojo seco. En algunas realizaciones, un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina, puede administrarse de forma concurrente (por ejemplo, de forma simultánea, esencialmente de forma simultánea, o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente con el colirio Restasis®. En algunas realizaciones, un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina, se puede administrar de forma concurrente (por ejemplo, de forma simultánea, esencialmente de forma simultánea, o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente con lágrimas artificiales. En 45 algunas realizaciones, un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se puede administrar de forma concurrente (por ejemplo, de forma simultánea, esencialmente de forma simultánea, o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente con esteroides oculares.

50 Para las terapias de combinación descritas aquí, las dosis de los compuestos coadministrados varían dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección que se esté tratando, etc.

55 Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Los expertos en la técnica apreciarán las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

60 Las combinaciones a las que se hace referencia aquí se presentan convenientemente para uso en forma de composiciones farmacéuticas junto con un diluyente o diluyentes o portador o portadores farmacéuticamente aceptables.

65 La administración de una combinación de agentes, como se usa aquí, incluye la administración de los agentes

descritos en una composición única o en una terapia de combinación en la que uno o más agentes se administran por separado de al menos otro agente.

- 5 Un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se puede administrar en combinación con el uso de un dispositivo médico. Un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se puede administrar en combinación con el uso de tapones lagrimales.

Ejemplos

- 10 Los siguientes ejemplos específicos deben interpretarse como meramente ilustrativos, y no limitativos de ninguna manera del resto de la descripción.

Ejemplo 1a: Ensayo clínico para evaluar la seguridad y eficacia de la administración nasal del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina, vareniclina, para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco (EOS)

- 15 Fin: Este estudio evaluó el uso de una pulverización nasal de vareniclina al 0,1 % (OC-01) para el tratamiento de la EOS moderada a grave en pacientes adultos. Este estudio investigó la seguridad y eficacia del uso de OC-01 para inducir la producción de lágrimas acuosas y reducir los síntomas de la EOS.

- 20 Pacientes: Se incluyó un total de 30 participantes con ojo seco moderado a grave, que cumplían los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios:

- 25 Inclusión:

- Hombres y mujeres ≥18 años
- Dispuestos a firmar la autorización escrita y considerados capaces de cumplir con los requisitos del protocolo
- 30 • En la visita de selección 1, prueba de lágrimas de Schirmer (con anestesia tópica) de ≤ 10 mm/5 minutos en al menos un ojo;
- En la visita de selección 1, prueba de Schirmer (con anestesia tópica y estimulación nasal con hisopo de algodón) de al menos 7 mm más alto que el valor no estimulado en al menos un ojo;
- 35 • Puntuación de referencia del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular de al menos 23 con no más de 3 respuestas de "no aplicable" en la primera visita de selección
- 40 • Anatomía normal de párpados/pestañas, función de parpadeo y cierre

Exclusión:

- 45 • Epistaxis crónica o recurrente
- Uso de tabaco o productos de nicotina (cigarrillos, puros, cigarrillos electrónicos) en el último año
- 50 • Trastornos de la coagulación que pueden conducir a un aumento del sangrado, tales como hemofilia y trombocitopenia.
- Neoplasia de glándula lagrimal, nasal o sinusal o traumatismo significativo; cirugía previa de la glándula lagrimal, nasal o de los senos nasales o ablación que conduzca a la desnervación de la glándula o de los conductos nasales, como lo demuestra la falta de respuesta con la estimulación nasal con hisopo de algodón.
- 55 • Obstrucción grave de las vías respiratorias nasales (por ejemplo, desviación septal grave o hipertrofia del cornete inferior)
- Cirugía ocular (tal como cirugía refractiva o de cataratas) en cualquier ojo dentro de los 3 meses posteriores a la primera visita de detección;
- 60 • Una afección o enfermedad sistémica no estabilizada o considerada por el investigador como incompatible con la participación en el estudio (por ejemplo, infección sistémica actual, enfermedad autoinmunitaria no controlada, enfermedad por inmunodeficiencia no controlada, historial de infarto de miocardio, hipertensión no controlada, etc.) o con las evaluaciones frecuentes requeridas por el estudio

- El historial o la presencia de cualquier trastorno o afección ocular en cualquiera de los ojos que probablemente interfiera con la interpretación de los resultados del estudio o la seguridad del paciente, tal como una cicatrización corneal o conjuntival significativa, pterigión o pingüécula nodular; infección o inflamación ocular actual no asociada con el ojo seco; distrofia corneal de la membrana basal anterior (epitelial) clínicamente significativa, u otra distrofia o degeneración corneal clínicamente significativa; blefaritis clínicamente significativa; infección herpética ocular, etc.
- 5
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los agentes o materiales del procedimiento en el fármaco del estudio que entran en contacto con la mucosa nasal.
- 10
- Alergia sistémica grave activa o no controlada, alergias estacionales crónicas, rinitis o sinusitis que requieran tratamiento (es decir, antihistamínicos, descongestionantes, esteroides orales o en aerosol) en el momento de la selección inicial
- 15
- Estar tomando actualmente cualquier medicamento que se sepa que causa sequedad ocular (por ejemplo, ciclosporina, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, ansiolíticos, antimuscarínicos, agentes betabloqueantes, diuréticos, fenotiazinas, esteroides, etc.) que no se haya usado en un régimen de dosificación estable durante 30 días antes de la primera visita de selección
- 20
- Tapones lagrimales solubles (los participantes con tapones de silicona u oclusión permanente de los conductos puntuales son elegibles)
 - Uso activo de lentes de contacto a menos que se suspendan al menos 7 días antes de la primera visita de selección y durante la duración del estudio
- 25
- Participación en cualquier ensayo clínico con un nuevo principio activo o un nuevo dispositivo durante los últimos 3 meses.
- 30
- Mujeres embarazadas, que estén planeando un embarazo o amamantando al momento de entrar en el estudio. Se administrará una prueba de embarazo en orina a mujeres en edad fértil.
 - Alergias o reacciones adversas conocidas a la vareniclina
- 35
- Cualquier afección cardíaca, pulmonar, renal, oncológica, neurológica, metabólica, o sistémica, inestable o incontrolada que, en opinión del investigador, requiera que el paciente busque tratamiento médico de emergencia durante el transcurso de este estudio. Esto incluye, pero sin limitarse a, arritmias cardíacas, hipertensión, coagulopatías, insuficiencia renal, y diabetes mellitus.
- Excepciones de inclusión/exclusión:
- 40
- El investigador tiene derecho a excluir la participación de cualquier paciente en el estudio si lo considera en el mejor interés del paciente.
- 45
- Las excepciones menores a los criterios de inclusión/exclusión deben enviarse al patrocinador y aprobarse de manera prospectiva con el asesoramiento del monitor médico cuando sea necesario. Las principales excepciones que afecten a la seguridad/los derechos del paciente o a la validez de los datos deben ser notificadas de inmediato al IRB/EC por parte del investigador.
- 50
- Resultado primario: El diseño de este estudio permitirá las siguientes mediciones con respecto a OC-01 y la producción de lágrimas:
- Cambio en la producción de lágrimas asociado con una dosis única de OC-01
- 55
- Resultado secundario: El diseño de este estudio permitirá las siguientes mediciones con respecto a OC-01 y la producción de lágrimas:
- Cambio en la producción de lágrimas asociado con una sola dosis de vehículo
 - Cambio en los síntomas asociado con una dosis única de OC-01
- 60
- Duración del alivio sintomático asociado con una dosis única de OC-01
 - Cambio en los síntomas asociado con una dosis única de vehículo
- 65
- Duración del alivio sintomático asociado con una dosis única de vehículo

Juntas, estas comparaciones proporcionarán información valiosa sobre la seguridad y eficacia de OC-01 para aumentar la producción de lágrimas en pacientes con enfermedad del ojo seco.

- 5 El criterio de valoración de seguridad primario de este estudio es la incidencia y la relación de los acontecimientos adversos (EA). Se proporcionarán estadísticas descriptivas de los acontecimientos adversos, así como narrativas de cualquier EA grave, inesperado o relacionado con el fármaco. Durante el estudio, la integridad de los conductos nasales se monitorizará por un médico debidamente cualificado para la seguridad del paciente.
- 10 Diseño del estudio: Este estudio es un estudio cruzado prospectivo de una sola rama para evaluar la seguridad y eficacia de la pulverización nasal de vareniclina al 0,1 % OC-01 en participantes con ojo seco moderado a grave. Se incluirán hasta 30 participantes, y se les dará seguimiento durante siete días.
- 15 En la primera visita de selección, todos los participantes elegibles dejarán de aplicarse sus lágrimas artificiales o gotas de lubricante actuales durante la duración del estudio, y se les proporcionarán lágrimas artificiales sin conservantes monodosis para que las apliquen si sus síntomas de ojo seco se vuelven intolerables. Los viales de dosis unitaria vacíos se recogerán en cada visita del estudio y se contarán. Se indicará a los pacientes que no utilicen lágrimas artificiales en los 30 minutos posteriores a la administración nasal del fármaco o en las 2 horas posteriores a la visita del estudio.
- 20 20 En la segunda visita de selección/Día 0 del Estudio, todos los participantes elegibles serán evaluados para determinar su respuesta a dos formulaciones nasales: OC-01 y un control de vehículo. La producción de lágrimas se evaluará inmediatamente antes y después de la administración de cada dosis intranasal mediante la Prueba de Jones Schirmer en ambos ojos. El orden en que cada paciente recibe OC-01 y la formulación del vehículo se asignará al azar, y tanto el paciente como el examinador no conocerán la identidad de la formulación nasal. Al menos 90 minutos después de la evaluación de la producción de lágrimas, se evaluará el cambio en los síntomas en respuesta a la administración de cada una de las dos formulaciones nasales. La evaluación de síntomas se realizará usando un modelo de exposición medioambiental bien establecido, el ClimaTears Goggle System fabricado por Biocentric Developments, LLC.
- 25 30 Después de la prueba el Día 0, todos los pacientes recibirán un frasco de OC-01 para llevar a casa y autoadministrarse una vez al día desde el Día 1 y el Día 6. El Día 7, los pacientes regresarán a la clínica, en la que nuevamente se evaluarán para detectar la producción de lágrimas y síntomas con la administración de cada formulación nasal.
- 35 35 Evaluaciones de lágrimas
- Las siguientes evaluaciones de la superficie ocular y la película lagrimal se realizarán en el orden que se muestra:
- 40 40 Tinción de la superficie ocular - Tinción corneal con fluoresceína
- 45 La tinción de la superficie ocular con fluoresceína y verde de lisamina se evaluará y registrará en la representación esquemática de 5 regiones corneales y 6 conjuntivales por ojo en el formulario de informe de caso usando el sistema de clasificación del National Eye Institute. En el formulario de informe de caso (CRF) se incluye una escala de calificación pictórica y descriptiva (grados 0 a 3).
- 50 1. La tinción corneal debe evaluarse con tiras de fluoresceína sódica de 1,0 mg.
- 55 2. Después de humedecer el extremo de la tira con una sola gota de solución salina tamponada, se agita el exceso sobre un cubo de basura con un movimiento brusco.
3. Después se tira del párpado inferior hacia abajo, y el extremo plano de la punta debe aplicarse suavemente a la conjuntiva tarsal inferior con la intención de instilar un volumen muy pequeño de colorante y no inducir un lagrimeo reflejo.
- 55 4. Se le indicará al paciente que parpadee de forma natural varias veces sin cerrar el párpado a la fuerza, para distribuir la fluoresceína.
- 60 5. Después de permitir que la fluoresceína permanezca en el ojo durante al menos un minuto, las 5 regiones corneales se clasificarán usando un filtro de barrera amarillo (Wratten n.º 12) junto con el filtro de cobalto (azul) para maximizar la visión de la fluorescencia. El párpado superior se levanta ligeramente para clasificar toda la superficie corneal. Para mejorar el contraste, se coloca el filtro de barrera amarillo en la trayectoria de la luz que regresa (no en la trayectoria de la luz incidente).
- 65 65 Tiempo de ruptura de la película lagrimal (TFBUT)

TFBUT se evaluará mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura según las siguientes etapas:

1. La lámpara de hendidura se ajustará a un aumento de aproximadamente 10X.

5

2. Con la fluoresceína adecuada en su lugar (preferiblemente usando tiras DET), se le pedirá al sujeto que mire al frente sin parpadear hasta que se le indique lo contrario. La prueba debe realizarse en una habitación sin aire directo en la cara del paciente.

10 3. Se utilizará un cronómetro para registrar el tiempo entre el último parpadeo completo y la primera aparición de una micela en crecimiento que indica la ruptura de la película lagrimal.

Nota: Si el paciente parpadea prematuramente antes de que se desarrolle la ruptura de las miras, el examinador debe seguir intentando obtener una lectura.

15

4. Una vez que se observe TFBUT, se indica al paciente que parpadee libremente. Esta prueba debe repetirse entonces una segunda vez en el mismo ojo.

20

5. Si la diferencia entre la primera y la segunda lectura difiere en más de dos segundos, se debe realizar y registrar una tercera medición.

6. Después, este procedimiento se realizará en el otro ojo.

25

7. Se recomienda realizar TFBUT en una habitación con una temperatura de aproximadamente 18 °C con una humedad de aproximadamente el 50 %.

Tinción de la superficie ocular - Tinción conjuntival con verde de lisamina

La evaluación de la tinción de la superficie ocular se completará con tinción conjuntival con verde de lisamina.

30

1. La tira oftálmica verde de lisamina debe humedecerse con solución salina tamponada y aplicarse a la conjuntiva tarsal inferior. Se debe tener cuidado de instilar el colorante adecuado.

35

2. Después de permitir que el verde de lisamina permanezca en el ojo durante un minuto, se clasificarán las seis regiones conjuntivales nasal y temporal.

3. Para calificar la zona temporal, se debe indicar al sujeto que mire hacia su nariz; para calificar la zona nasal, se debe indicar al sujeto que mire hacia el hueso temporal.

40

4. Este procedimiento debe completarse en el otro ojo.

Prueba de Schirmer

En la visita de selección n.º 1, se realizará una prueba basal de Jones Schirmer seguida de una prueba de Schirmer con estimulación nasal con hisopo de algodón. La prueba de Jones Schirmer con anestésico tópico se utilizará para evaluar la producción de lágrimas usando las siguientes etapas:

45 1. Se deben instilar gotas anestésicas tópicas, tal como clorhidrato de proparacaína al 0,5 % o equivalente, en ambos ojos del paciente.

50

2. Se le indicará al paciente que mantenga los ojos suavemente cerrados durante un minuto.

3. Después de abrir los ojos y permitir que los ojos se recuperen durante aproximadamente un minuto más, el exceso de humedad en el fórnix inferior se elimina suavemente con un aplicador con punta de algodón.

55

4. Se colocarán tiras de Schirmer (tira de papel de filtro de 35 mm x 5 mm de tamaño) en cada ojo en la unión de los tercios medio y lateral del párpado inferior.

60

5. Bajo luz ambiental, se le indicará al paciente que mire hacia adelante y parpadee normalmente durante el transcurso de la prueba. La prueba debe realizarse en una habitación sin aire directo en la cara del paciente.

65 6. Después de cinco minutos, se retirarán las tiras de ambos ojos, y se registrará la cantidad de humedad. Las tiras deben pegarse con cinta adhesiva al CRF. Nota: Si la puntuación de Schirmer alcanza el máximo antes del punto final de 5 minutos, se puede retirar la tira y registrar el tiempo que tardó en alcanzar el máximo. Sin embargo, la tira del ojo contralateral no debe retirarse hasta que también haya alcanzado la puntuación máxima antes del punto final de 5 minutos.

7. A medida que se realizan múltiples pruebas de Schirmer, se deben añadir nuevas gotas anestésicas según sea necesario.
- 5 Prueba de Schirmer usando estimulación nasal con hisopo de algodón
1. En la visita de selección n.º 1, la prueba de Schirmer debe realizarse usando estimulación nasal con hisopo de algodón. Con las nuevas tiras en su lugar, el examinador debe insertar hisopos de algodón en ambas fosas nasales del participante simultáneamente y sondear suavemente ambos cornetes nasales medios durante aproximadamente 30 segundos. Después de esto, el examinador simplemente puede mantener los hisopos en el lugar, aplicando una presión suave, y repetir el sondaje de forma intermitente según sea necesario.
 2. Alternativamente, se le puede indicar al participante que sostenga los hisopos de algodón y palpe suavemente ambos cornetes nasales simultáneamente, descansando intermitentemente antes de volver a sondear. El examinador debe enseñar continuamente al participante sobre cómo realizar esta prueba correctamente.
 3. Las tiras de Schirmer deben permanecer en el lugar hasta que hayan transcurrido cinco minutos o hayan alcanzado la puntuación máxima.
- 10 20 Se registrarán ambas puntuaciones de Schirmer y se verificará que cumplan con los criterios de inclusión. A medida que se realizan dos pruebas de Schirmer, se deben instilar nuevas gotas anestésicas según sea necesario.
- 15 25 Prueba de Schirmer con cada una de las dos aplicaciones de pulverización nasal
- Con cada una de las dos aplicaciones nasales, la prueba de Jones Schirmer con anestésico tópico se utilizará para evaluar la producción de lágrimas usando las siguientes etapas:
- 30 30 1. Se deben instilar gotas anestésicas tópicas, tal como clorhidrato de proparacaína al 0,5 % o equivalente, en ambos ojos del participante para cada aplicación.
 2. Se le indicará al participante que mantenga los ojos suavemente cerrados durante un minuto.
 - 35 35 3. Despues de abrir los ojos y permitir que los ojos se recuperen durante aproximadamente un minuto más, el exceso de humedad en el fórnix inferior se elimina suavemente con una lanceta oftálmica.
 4. Se colocarán tiras de Schirmer (tira de papel de filtro de 35 mm x 5 mm de tamaño) en cada ojo en la unión de los tercios medio y lateral del párpado inferior.
- 40 45 5. Bajo luz ambiental, se le indicará al participante que mire hacia adelante y que parpadee normalmente durante el transcurso de la prueba. La prueba debe realizarse en una habitación sin aire directo en la cara del participante.
6. Despues de cinco minutos, se retirarán las tiras de ambos ojos, y se registrará la cantidad de humedad. Las tiras deben pegarse con cinta adhesiva al CRF.
- Provocación del ojo seco y evaluación de síntomas
- 50 50 Se utilizará el ClimaTears Goggle System (Biocentric Developments, LLC) para reducir la humedad periocular e inducir síntomas de ojo seco en pacientes. Este sistema fue diseñado con el propósito de normalizar las condiciones de ensayo para estudios clínicos de pacientes con ojo seco.
- 55 Los pacientes usarán el ClimaTears Goggles de forma continua durante hasta 90 minutos, con sus síntomas registrados mediante la escala analógica visual (EVA) cada 5 minutos durante el período de prueba. Se le pedirá al sujeto que califique sus síntomas de sequedad (ambos ojos simultáneamente) colocando una marca vertical en la línea horizontal para indicar el nivel de malestar. 0 corresponde a "sin sequedad", y 5 corresponde a "sequedad máxima". La longitud de la línea de evaluación de la escala será de 100 mm.
- 60 Hay muchos síntomas del ojo seco, que incluyen sequedad, sensación de pegajosidad, ardor, sensación de cuerpo extraño, picazón, visión borrosa, sensibilidad a la luz, y dolor. Por favor, califique la gravedad de sus síntomas actuales de "sequedad" (y no otros) trazando una línea vertical en la siguiente línea:



- 5 En el Día 0, los pacientes comenzarán a usar las gafas y serán monitorizados hasta que alcancen una puntuación de síntomas de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas, momento en el que recibirán aleatoriamente una dosis de pulverización nasal OC-01 o la pulverización nasal de control, administrada 2,5 minutos después de las dos mediciones consecutivas de 45 mm. Se continuará monitorizando los síntomas hasta que el paciente alcance nuevamente una puntuación de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas, momento en el que el paciente recibirá una segunda dosis nasal de cualquier artículo de prueba que no recibió la primera vez. Después de la segunda dosis nasal, los síntomas se monitorizarán nuevamente hasta que el paciente alcance una puntuación de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas. En ese momento, se retirarán las gafas, y finalizará la prueba. Si aún está en curso, la prueba finalizará después de 90 minutos de exposición al entorno de las gafas. Al final de este período, se le pedirá a cada paciente que decida cuál de las pulverizaciones nasales realizadas proporcionó más alivio a sus síntomas del ojo seco.
- 10 En el Día 7, los pacientes comenzarán a usar las gafas y serán monitorizados hasta que alcancen una puntuación de síntomas de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas, momento en el que recibirán una dosis de la pulverización nasal OC-01. Se seguirán monitorizando los síntomas hasta que el paciente vuelva a alcanzar una puntuación de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas, momento en el que se retirarán las gafas, y finalizará la prueba. Si aún está en curso, la prueba finalizará después de 90 minutos de exposición al entorno de las gafas.
- 15 Los pacientes que entren con una puntuación de síntomas inicial de más de 45 mm tendrán un umbral de tratamiento igual a esta puntuación inicial, y de este modo recibirán tratamiento después de dos mediciones consecutivas de síntomas mayores o iguales a este valor.
- 20 Las instrucciones (en negrita arriba) se leerán al paciente antes de que comience la prueba y antes de registrar los valores de los síntomas inmediatamente después de la administración de cualquier pulverización nasal.
- 25 Resultados de las evaluaciones de la película lagrimal y los síntomas del ojo seco: La producción de lágrimas en los pacientes que recibieron OC-01 aumentó en una cantidad estadísticamente significativa en comparación con el valor inicial y el placebo (figura 1). Además, los síntomas de ojo seco dados a conocer por los pacientes también mejoraron en los pacientes que recibieron OC-01 frente a placebo (figura 2).
- 30 Ejemplo 1b (ejemplo de referencia): Ensayo clínico para evaluar la seguridad y eficacia de la administración nasal del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina, cítisina, para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco (EOS)
- 35 Fin: Este estudio evalúa el uso de una pulverización nasal de cítisina al 0,1 % (OC-02) para el tratamiento de la EOS moderada a grave en pacientes adultos. Este estudio investigará la seguridad y eficacia del uso de OC-02 para inducir la producción de lágrimas acuosas y reducir los síntomas de la EOS.
- 40 Pacientes: Se incluirá un total de 30 participantes con ojo seco moderado a grave, que cumplan los siguientes criterios de inclusión y exclusión.
- 45 Criterios:
- 48 Inclusión:
- 50 • Hombres y mujeres ≥ 18 años
 - 52 • Dispuestos a firmar la autorización escrita y considerados capaces de cumplir con los requisitos del protocolo del estudio.
 - 55 • En la visita de selección 1, prueba de lágrimas de Schirmer (con anestesia tópica) de ≤ 10 mm/5 minutos en al menos un ojo;
 - 58 • En la visita de selección 1, prueba de Schirmer (con anestesia tópica y estimulación nasal con hisopo de

algodón) de al menos 7 mm más alto que el valor no estimulado en al menos un ojo;

- Puntuación de referencia del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular de al menos 23 con no más de 3 respuestas de "no aplicable" en la primera visita de selección

5

- Anatomía normal de párpados/pestañas, función de parpadeo y cierre

Exclusión:

- 10 • Epistaxis crónica o recurrente

- Uso de tabaco o productos de nicotina (cigarrillos, puros, cigarrillos electrónicos) en el último año

- 15 • Trastornos de la coagulación que pueden conducir a un aumento del sangrado, tales como hemofilia y trombocitopenia.

- Neoplasia de glándula lagrimal, nasal o sinusal o traumatismo significativo; cirugía previa de la glándula lagrimal, nasal o de los senos nasales o ablación que conduzca a la desnervación de la glándula o de los conductos nasales, como lo demuestra la falta de respuesta con la estimulación nasal con hisopo de algodón.

20

- Obstrucción grave de las vías respiratorias nasales (por ejemplo, desviación septal grave o hipertrofia del cornete inferior)

- 25 • Cirugía ocular (tal como cirugía refractiva o de cataratas) en cualquier ojo dentro de los 3 meses posteriores a la primera visita de detección;

- Una afección o enfermedad sistémica no estabilizada o considerada por el investigador como incompatible con la participación en el estudio (por ejemplo, infección sistémica actual, enfermedad autoinmunitaria no controlada, enfermedad por inmunodeficiencia no controlada, historial de infarto de miocardio, hipertensión no controlada, etc.) o con las evaluaciones frecuentes requeridas por el estudio

30

- El historial o la presencia de cualquier trastorno o afección ocular en cualquiera de los ojos que probablemente interfiera con la interpretación de los resultados del estudio o la seguridad del paciente, tal como una cicatrización corneal o conjuntival significativa, pterigión o pingüécula nodular; infección o inflamación ocular actual no asociada con el ojo seco; distrofia corneal de la membrana basal anterior (epitelial) clínicamente significativa, u otra distrofia o degeneración corneal clínicamente significativa; blefaritis clínicamente significativa; infección herpética ocular, etc.

35

- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los agentes o materiales del procedimiento en el fármaco del estudio que entran en contacto con la mucosa nasal.

- Alergia sistémica grave activa o no controlada, alergias estacionales crónicas, rinitis o sinusitis que requieran tratamiento (es decir, antihistamínicos, descongestionantes, esteroides orales o en aerosol) en el momento de la selección inicial

40

- Estar tomando actualmente cualquier medicamento que se sepa que causa sequedad ocular (por ejemplo, ciclosporina, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, ansiolíticos, antimuscarínicos, agentes betabloqueantes, diuréticos, fenotiazinas, esteroides, etc.) que no se haya usado en un régimen de dosificación estable durante 30 días antes de la primera visita de selección

45

- Tapones lagrimales solubles (los participantes con tapones de silicona u oclusión permanente de los conductos puntuales son elegibles)

50

- Uso activo de lentes de contacto a menos que se suspendan al menos 7 días antes de la primera visita de selección y durante la duración del estudio

55

- Participación en cualquier ensayo clínico con un nuevo principio activo o un nuevo dispositivo durante los últimos 3 meses.

60

- Mujeres embarazadas, que estén planeando un embarazo o amamantando al momento de entrar en el estudio. Se administrará una prueba de embarazo en orina a mujeres en edad fértil.

- Alergias o reacciones adversas conocidas a la citisina

65

- Cualquier afección cardíaca, pulmonar, renal, oncológica, neurológica, metabólica, o sistémica, inestable o incontrolada que, en opinión del investigador, requiera que el paciente busque tratamiento médico de emergencia

durante el transcurso de este estudio. Esto incluye, pero sin limitarse a, arritmias cardíacas, hipertensión, coagulopatías, insuficiencia renal, y diabetes mellitus.

Excepciones de inclusión/exclusión:

- 5 El investigador tiene derecho a excluir la participación de cualquier paciente en el estudio si lo considera en el mejor interés del paciente.
- 10 Las excepciones menores a los criterios de inclusión/exclusión deben enviarse al patrocinador y aprobarse de manera prospectiva con el asesoramiento del monitor médico cuando sea necesario. Las principales excepciones que afecten a la seguridad/los derechos del paciente o a la validez de los datos deben ser notificadas de inmediato al IRB/EC por parte del investigador.
- 15 Resultado primario: El diseño de este estudio permitirá las siguientes mediciones con respecto a OC-02 y la producción de lágrimas:
- Cambio en la producción de lágrimas asociado con una dosis única de OC-02
- 20 Resultado secundario: El diseño de este estudio permitirá las siguientes mediciones con respecto a OC-02 y la producción de lágrimas:
- Cambio en la producción de lágrimas asociado con una sola dosis de vehículo
 - Cambio en los síntomas asociado con una dosis única de OC-02
- 25 25 • Duración del alivio sintomático asociado con una dosis única de OC-02
- Cambio en los síntomas asociado con una dosis única de vehículo
- 30 30 • Duración del alivio sintomático asociado con una dosis única de vehículo
- Juntas, estas comparaciones proporcionarán información valiosa sobre la seguridad y eficacia de OC-02 para aumentar la producción de lágrimas en pacientes con enfermedad del ojo seco.
- 35 35 El criterio de valoración de seguridad primario de este estudio es la incidencia y la relación de los acontecimientos adversos (EA). Se proporcionarán estadísticas descriptivas de los acontecimientos adversos, así como narrativas de cualquier EA grave, inesperado o relacionado con el fármaco. Durante el estudio, la integridad de los conductos nasales se monitorizará por un médico debidamente cualificado para la seguridad del paciente.
- 40 40 Diseño del estudio: Este estudio es un estudio cruzado prospectivo de una sola rama para evaluar la seguridad y eficacia de la pulverización nasal de citisina al 0,1 % OC-02 en participantes con ojo seco moderado a grave. Se incluirán hasta 30 participantes, y se les dará seguimiento durante siete días.
- 45 45 En la primera visita de selección, todos los participantes elegibles dejarán de aplicarse sus lágrimas artificiales o gotas de lubricante actuales durante la duración del estudio, y se les proporcionará lágrimas artificiales sin conservantes monodosis para que las apliquen si sus síntomas de ojo seco se vuelven intolerables. Los viales de dosis unitaria vacíos se recogerán en cada visita del estudio y se contarán. Se indicará a los pacientes que no utilicen lágrimas artificiales en los 30 minutos posteriores a la administración nasal del fármaco o en las 2 horas posteriores a la visita del estudio.
- 50 50 En la segunda visita de selección/Día 0 del Estudio, todos los participantes elegibles serán evaluados para determinar su respuesta a dos formulaciones nasales: OC-02 y un control de vehículo. La producción de lágrimas se evaluará inmediatamente antes y después de la administración de cada dosis intranasal mediante la Prueba de Jones Schirmer en ambos ojos. El orden en que cada paciente recibe OC-02 y la formulación del vehículo se asignará al azar, y tanto el paciente como el examinador no conocerán la identidad de la formulación nasal. Al menos 90 minutos después de la evaluación de la producción de lágrimas, se evaluará el cambio en los síntomas en respuesta a la administración de cada una de las dos formulaciones nasales. La evaluación de síntomas se realizará usando un modelo de exposición medioambiental bien establecido, el ClimaTears Goggle System fabricado por Biocentric Developments, LLC.
- 55 55 Despues de la prueba el Día 0, todos los pacientes recibirán un frasco de OC-02 para llevar a casa y autoadministrarse una vez al día desde el Día 1 y el Día 6. El Día 7, los pacientes regresarán a la clínica, en la que nuevamente se evaluarán para detectar la producción de lágrimas y síntomas con la administración de cada formulación nasal.
- 60 60

Evaluaciones de lágrimas

Las siguientes evaluaciones de la superficie ocular y la película lagrimal se realizarán en el orden que se muestra:

- 5 Tinción de la superficie ocular - Tinción corneal con fluoresceína
- 10 La tinción de la superficie ocular con fluoresceína y verde de lisamina se evaluará y registrará en la representación esquemática de 5 regiones corneales y 6 conjuntivales por ojo en el formulario de informe de caso usando el sistema de clasificación del National Eye Institute. En el formulario de informe de caso (CRF) se incluye una escala de calificación pictórica y descriptiva (grados 0 a 3).
- 15 1. La tinción corneal debe evaluarse con tiras de fluoresceína sódica de 1,0 mg.
- 20 2. Después de humedecer el extremo de la tira con una sola gota de solución salina tamponada, se agita el exceso sobre un cubo de basura con un movimiento brusco.
- 25 3. Después se tira del párpado inferior hacia abajo, y el extremo plano de la punta debe aplicarse suavemente a la conjuntiva tarsal inferior con la intención de instilar un volumen muy pequeño de colorante y no inducir un lagrimeo reflejo.
- 30 4. Se le indicará al paciente que parpadee de forma natural varias veces sin cerrar el párpado a la fuerza, para distribuir la fluoresceína.
- 35 5. Después de permitir que la fluoresceína permanezca en el ojo durante al menos un minuto, las 5 regiones corneales se clasificarán usando un filtro de barrera amarillo (Wratten n.º 12) junto con el filtro de cobalto (azul) para maximizar la visión de la fluorescencia. El párpado superior se levanta ligeramente para clasificar toda la superficie corneal. Para mejorar el contraste, se coloca el filtro de barrera amarillo en la trayectoria de la luz que regresa (no en la trayectoria de la luz incidente).
- 40 30 Tiempo de ruptura de la película lagrimal (TFBUT)
- 45 TFBUT se evaluará mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura según las siguientes etapas:
- 45 1. La lámpara de hendidura se ajustará a un aumento de aproximadamente 10X.
- 50 2. Con la fluoresceína adecuada en su lugar (preferiblemente usando tiras DET), se le pedirá al sujeto que mire al frente sin parpadear hasta que se le indique lo contrario. La prueba debe realizarse en una habitación sin aire directo en la cara del paciente.
- 55 3. Se utilizará un cronómetro para registrar el tiempo entre el último parpadeo completo y la primera aparición de una micela en crecimiento que indica la ruptura de la película lagrimal.
- 45 Nota: Si el paciente parpadea prematuramente antes de que se desarrolle la ruptura de las miras, el examinador debe seguir intentando obtener una lectura.
- 50 4. Una vez que se observe TFBUT, se indica al paciente que parpadee libremente. Esta prueba debe repetirse entonces una segunda vez en el mismo ojo.
- 55 5. Si la diferencia entre la primera y la segunda lectura difiere en más de dos segundos, se debe realizar y registrar una tercera medición.
- 60 6. Después, este procedimiento se realizará en el otro ojo.
- 55 7. Se recomienda realizar TFBUT en una habitación con una temperatura de aproximadamente 18 °C con una humedad de aproximadamente el 50 %.
- 60 Tinción de la superficie ocular - Tinción conjuntival con verde de lisamina
- 60 60 La evaluación de la tinción de la superficie ocular se completará con tinción conjuntival con verde de lisamina.
- 65 1. La tira oftálmica verde de lisamina debe humedecerse con solución salina tamponada y aplicarse a la conjuntiva tarsal inferior. Se debe tener cuidado de instilar el colorante adecuado.
- 65 2. Después de permitir que el verde de lisamina permanezca en el ojo durante un minuto, se clasificarán las seis regiones conjuntivales nasal y temporal.

3. Para calificar la zona temporal, se debe indicar al sujeto que mire hacia su nariz; para calificar la zona nasal, se debe indicar al sujeto que mire hacia el hueso temporal.

- 5 4. Este procedimiento debe completarse entonces en el otro ojo.

Prueba de Schirmer

10 En la visita de selección n.º 1, se realizará una prueba basal de Jones Schirmer seguida de una prueba de Schirmer con estimulación nasal con hisopo de algodón. La prueba de Jones Schirmer con anestésico tópico se utilizará para evaluar la producción de lágrimas usando las siguientes etapas:

15 1. Se deben instilar gotas anestésicas tópicas, tal como clorhidrato de proparacaína al 0,5 % o equivalente, en ambos ojos del paciente.

15 2. Se le indicará al paciente que mantenga los ojos suavemente cerrados durante un minuto.

20 3. Después de abrir los ojos y permitir que los ojos se recuperen durante aproximadamente un minuto más, el exceso de humedad en el fórnix inferior se elimina suavemente con un aplicador con punta de algodón.

25 4. Se colocarán tiras de Schirmer (tira de papel de filtro de 35 mm x 5 mm de tamaño) en cada ojo en la unión de los tercios medio y lateral del párpado inferior.

25 5. Bajo luz ambiental, se le indicará al paciente que mire hacia adelante y parpadee normalmente durante el transcurso de la prueba. La prueba debe realizarse en una habitación sin aire directo en la cara del paciente.

30 6. Después de cinco minutos, se retirarán las tiras de ambos ojos, y se registrará la cantidad de humedad. Las tiras deben pegarse con cinta adhesiva al CRF. Nota: Si la puntuación de Schirmer alcanza el máximo antes del punto final de 5 minutos, se puede retirar la tira y registrar el tiempo que tardó en alcanzar el máximo. Sin embargo, la tira del ojo contralateral no debe retirarse hasta que también haya alcanzado la puntuación máxima antes del punto final de 5 minutos.

35 7. A medida que se realizan múltiples pruebas de Schirmer, se deben añadir nuevas gotas anestésicas según sea necesario.

Prueba de Schirmer usando estimulación nasal con hisopo de algodón

40 1. En la visita de selección n.º 1, la prueba de Schirmer debe realizarse usando estimulación nasal con hisopo de algodón. Con las nuevas tiras en su lugar, el examinador debe insertar hisopos de algodón en ambas fosas nasales del participante simultáneamente y sondear suavemente ambos cornetes nasales medios durante aproximadamente 30 segundos. Después de esto, el examinador simplemente puede mantener los hisopos en el lugar, aplicando una presión suave, y repetir el sondaje de forma intermitente según sea necesario.

45 2. Alternativamente, se le puede indicar al participante que sostenga los hisopos de algodón y palpe suavemente ambos cornetes nasales simultáneamente, descansando intermitentemente antes de volver a sondear. El examinador debe enseñar continuamente al participante sobre cómo realizar esta prueba correctamente.

50 3. Las tiras de Schirmer deben permanecer en el lugar hasta que hayan transcurrido cinco minutos o hayan alcanzado la puntuación máxima.

50 Se registrarán ambas puntuaciones de Schirmer y se verificará que cumplan con los criterios de inclusión. A medida que se realizan dos pruebas de Schirmer, se deben instilar nuevas gotas anestésicas según sea necesario.

Prueba de Schirmer con cada una de las dos aplicaciones de pulverización nasal

Con cada una de las dos aplicaciones nasales, la prueba de Jones Schirmer con anestésico tópico se utilizará para evaluar la producción de lágrimas usando las siguientes etapas:

60 1. Se deben instilar gotas anestésicas tópicas, tal como clorhidrato de proparacaína al 0,5 % o equivalente, en ambos ojos del participante para cada aplicación.

60 2. Se le indicará al participante que mantenga los ojos suavemente cerrados durante un minuto.

65 3. Después de abrir los ojos y permitir que los ojos se recuperen durante aproximadamente un minuto más, el exceso de humedad en el fórnix inferior se elimina suavemente con una lanceta oftálmica.

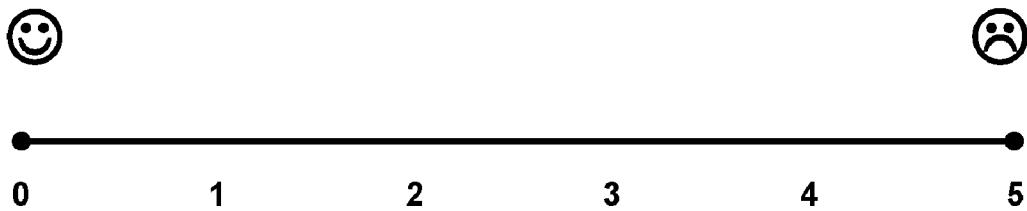
4. Se colocarán tiras de Schirmer (tira de papel de filtro de 35 mm x 5 mm de tamaño) en cada ojo en la unión de los tercios medio y lateral del párpado inferior.
 5. Bajo luz ambiental, se le indicará al participante que mire hacia adelante y que parpadee normalmente durante el transcurso de la prueba. La prueba debe realizarse en una habitación sin aire directo en la cara del participante.
 6. Después de cinco minutos, se retirarán las tiras de ambos ojos, y se registrará la cantidad de humedad. Las tiras deben pegarse con cinta adhesiva al CRF.

Provocación del ojo seco y evaluación de síntomas

15 Se utilizará el ClimaTears Goggle System (Biocentric Developments, LLC) para reducir la humedad periocular e inducir síntomas de ojo seco en pacientes. Este sistema fue diseñado con el propósito de normalizar las condiciones de ensayo para estudios clínicos de pacientes con ojo seco.

Los pacientes usarán el ClimaTears Goggles de forma continua durante hasta 90 minutos, con sus síntomas registrados mediante la escala analógica visual (EVA) cada 5 minutos durante el período de prueba. Se le pedirá al sujeto que califique sus síntomas de sequedad (ambos ojos simultáneamente) colocando una marca vertical en la línea horizontal para indicar el nivel de malestar. 0 corresponde a "sin sequedad", y 5 corresponde a "sequedad máxima". La longitud de la línea de evaluación de la escala será de 100 mm.

25 Hay muchos síntomas del ojo seco, que incluyen sequedad, sensación de pegajosidad, ardor, sensación de cuerpo extraño, picazón, visión borrosa, sensibilidad a la luz, y dolor. Por favor, califique la gravedad de sus síntomas actuales de "sequedad" (y no otros) trazando una línea vertical en la siguiente línea:



30	Ninguno	Grave
35	En el Día 0, los pacientes comenzarán a usar las gafas y serán monitorizados hasta que alcancen una puntuación de síntomas de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas, momento en el que recibirán aleatoriamente una dosis de pulverización nasal OC-02 o la pulverización nasal de control, administrada 2,5 minutos después de las dos mediciones consecutivas de 45 mm. Se continuará monitorizando los síntomas hasta que el paciente alcance nuevamente una puntuación de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas, momento en el que el paciente recibirá una segunda dosis nasal de cualquier artículo de prueba que no recibió la primera vez. Después de la segunda dosis nasal, los síntomas se monitorizarán nuevamente hasta que el paciente alcance una puntuación de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas. En ese momento, se retirarán las gafas, y finalizará la prueba. Si aún está en curso, la prueba finalizará después de 90 minutos de exposición al entorno de las gafas. Al final de este período, se le pedirá a cada paciente que decida cuál de las pulverizaciones nasales realizadas proporcionó más alivio a sus síntomas del ojo seco.	Grave
40		

45 En el Día 7, los pacientes comenzarán a usar las gafas y serán monitorizados hasta que alcancen una puntuación de síntomas de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas, momento en el que recibirán una dosis de la pulverización nasal OC-02. Se seguirán monitorizando los síntomas hasta que el paciente vuelva a alcanzar una puntuación de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas, momento en el que se retirarán las gafas, y finalizará la prueba. Si aún está en curso, la prueba finalizará después de 90 minutos de exposición al entorno de las gafas.

50 Los pacientes que entren con una puntuación de síntomas inicial de más de 45 mm tendrán un umbral de tratamiento igual a esta puntuación inicial, y de este modo recibirán tratamiento después de dos mediciones consecutivas de síntomas mayores o iguales a este valor.

55 Las instrucciones (en negrita arriba) se leerán al paciente antes de que comience la prueba y antes de registrar los valores de los síntomas inmediatamente después de la administración de cualquier pulverización nasal.

Ejemplo 1c (ejemplo de referencia): Ensayo clínico para evaluar la seguridad y eficacia de la administración nasal del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina, epibatidina, para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco

(EOS)

Fin: Este estudio evalúa el uso de una pulverización nasal de epibatidina al 0,1 % (OC-03) para el tratamiento de la EOS moderada a grave en pacientes adultos. Este estudio investigará la seguridad y eficacia del uso de OC-03 para inducir la producción de lágrimas acuosas y reducir los síntomas de la EOS.

5 Pacientes: Se incluirá un total de 30 participantes con ojo seco moderado a grave, que cumplan los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

10 Criterios:

Inclusión:

- Hombres y mujeres ≥18 años
- 15 • Dispuestos a firmar la autorización escrita y considerados capaces de cumplir con los requisitos del protocolo del estudio
- 20 • En la visita de selección 1, prueba de lágrimas de Schirmer (con anestesia tópica) de ≤ 10 mm/5 minutos en al menos un ojo;
- 25 • En la visita de selección 1, prueba de Schirmer (con anestesia tópica y estimulación nasal con hisopo de algodón) de al menos 7 mm más alto que el valor no estimulado en al menos un ojo;
- 30 • Puntuación de referencia del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular de al menos 23 con no más de 3 respuestas de "no aplicable" en la primera visita de selección
- 35 • Anatomía normal de párpados/pestañas, función de parpadeo y cierre

30 Exclusión:

- Epistaxis crónica o recurrente
- 35 • Uso de tabaco o productos de nicotina (cigarrillos, puros, cigarrillos electrónicos) en el último año
- 40 • Trastornos de la coagulación que pueden conducir a un aumento del sangrado, tales como hemofilia y trombocitopenia.
- 45 • Neoplasia de glándula lagrimal, nasal o sinusal o traumatismo significativo; cirugía previa de la glándula lagrimal, nasal o de los senos nasales o ablación que conduzca a la desnervación de la glándula o de los conductos nasales, como lo demuestra la falta de respuesta con la estimulación nasal con hisopo de algodón.
- 50 • Obstrucción grave de las vías respiratorias nasales (por ejemplo, desviación septal grave o hipertrofia del cornete inferior)
- 55 • Cirugía ocular (tal como cirugía refractiva o de cataratas) en cualquier ojo dentro de los 3 meses posteriores a la primera visita de detección;
- 60 • Una afección o enfermedad sistémica no estabilizada o considerada por el investigador como incompatible con la participación en el estudio (por ejemplo, infección sistémica actual, enfermedad autoinmunitaria no controlada, enfermedad por inmunodeficiencia no controlada, historial de infarto de miocardio, hipertensión no controlada, etc.) o con las evaluaciones frecuentes requeridas por el estudio
- 65 • El historial o la presencia de cualquier trastorno o afección ocular en cualquiera de los ojos que probablemente interfiera con la interpretación de los resultados del estudio o la seguridad del paciente, tal como una cicatrización corneal o conjuntival significativa, pterigión o pingüécula nodular; infección o inflamación ocular actual no asociada con el ojo seco; distrofia corneal de la membrana basal anterior (epitelial) clínicamente significativa, u otra distrofia o degeneración corneal clínicamente significativa; blefaritis clínicamente significativa; infección herpética ocular, etc.
- 60 • Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los agentes o materiales del procedimiento en el fármaco del estudio que entran en contacto con la mucosa nasal.
- 65 • Alergia sistémica grave activa o no controlada, alergias estacionales crónicas, rinitis o sinusitis que requieran tratamiento (es decir, antihistamínicos, descongestionantes, esteroides orales o en aerosol) en el momento de la selección inicial

- Estar tomando actualmente cualquier medicamento que se sepa que causa sequedad ocular (por ejemplo, ciclosporina, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, ansiolíticos, antimuscarínicos, agentes betabloqueantes, diuréticos, fenotiazinas, esteroides, etc.) que no se haya usado en un régimen de dosificación estable durante 30 días antes de la primera visita de selección
- 5
- Tapones lagrimales solubles (los participantes con tapones de silicona u oclusión permanente de los conductos puntuales son elegibles)
- 10
- Uso activo de lentes de contacto a menos que se suspendan al menos 7 días antes de la primera visita de selección y durante la duración del estudio
 - Participación en cualquier ensayo clínico con un nuevo principio activo o un nuevo dispositivo durante los últimos 3 meses
- 15
- Mujeres embarazadas, que estén planeando un embarazo o amamantando al momento de entrar en el estudio. Se administrará una prueba de embarazo en orina a mujeres en edad fértil.
 - Alergias o reacciones adversas conocidas a la epibatidina
- 20
- Cualquier afección cardíaca, pulmonar, renal, oncológica, neurológica, metabólica, o sistémica, inestable o incontrolada que, en opinión del investigador, requiera que el paciente busque tratamiento médico de emergencia durante el transcurso de este estudio. Esto incluye, pero sin limitarse a, arritmias cardíacas, hipertensión, coagulopatías, insuficiencia renal, y diabetes mellitus.
- 25
- Excepciones de inclusión/exclusión:
- El investigador tiene derecho a excluir la participación de cualquier paciente en el estudio si lo considera en el mejor interés del paciente.
- 30
- Las excepciones menores a los criterios de inclusión/exclusión deben enviarse al patrocinador y aprobarse de manera prospectiva con el asesoramiento del monitor médico cuando sea necesario. Las principales excepciones que afecten a la seguridad/los derechos del paciente o a la validez de los datos deben ser notificadas de inmediato al IRB/EC por parte del investigador.
- 35
- Resultado primario: El diseño de este estudio permitirá las siguientes mediciones con respecto a OC-03 y la producción de lágrimas:
- Cambio en la producción de lágrimas asociado con una dosis única de OC-03
- 40
- Resultado secundario: El diseño de este estudio permitirá las siguientes mediciones con respecto a OC-03 y la producción de lágrimas:
- Cambio en la producción de lágrimas asociado con una dosis única de vehículo
 - Cambio en los síntomas asociado con una dosis única de OC-03
 - Duración del alivio sintomático asociado con una dosis única de OC-03
- 45
- Cambio en los síntomas asociado con una dosis única de vehículo
- 50
- Duración del alivio sintomático asociado con una dosis única de vehículo
- 55
- Juntas, estas comparaciones proporcionarán información valiosa sobre la seguridad y eficacia de OC-03 para aumentar la producción de lágrimas en pacientes con enfermedad del ojo seco.
- 60
- El criterio de valoración de seguridad primario de este estudio es la incidencia y la relación de los acontecimientos adversos (EA). Se proporcionarán estadísticas descriptivas de los acontecimientos adversos, así como narrativas de cualquier EA grave, inesperado o relacionado con el fármaco. Durante el estudio, la integridad de los conductos nasales se monitorizará por un médico debidamente cualificado para la seguridad del paciente.
- 65
- Diseño del estudio: Este estudio es un estudio cruzado prospectivo de una sola rama para evaluar la seguridad y eficacia de la pulverización nasal de epibatidina al 0,1 % OC-03 en participantes con ojo seco moderado a grave. Se incluirán hasta 30 participantes, y se les dará seguimiento durante siete días.

En la primera visita de selección, todos los participantes elegibles dejarán de aplicarse sus lágrimas artificiales o gotas de lubricante actuales durante la duración del estudio, y se les proporcionarán lágrimas artificiales sin conservantes monodosis para que las apliquen si sus síntomas de ojo seco se vuelven intolerables. Los viales de dosis unitaria vacíos se recogerán en cada visita del estudio y se contarán. Se indicará a los pacientes que no utilicen lágrimas artificiales en los 30 minutos posteriores a la administración nasal del fármaco o en las 2 horas posteriores a la visita del estudio.

5 En la segunda visita de selección/Día 0 del Estudio, todos los participantes elegibles serán evaluados para determinar su respuesta a dos formulaciones nasales: OC-03 y un control de vehículo. La producción de lágrimas 10 se evaluará inmediatamente antes y después de la administración de cada dosis intranasal mediante la Prueba de Jones Schirmer en ambos ojos. El orden en que cada paciente recibe OC-03 y la formulación del vehículo se asignará al azar, y tanto el paciente como el examinador no conocerán la identidad de la formulación nasal. Al menos 90 minutos después de la evaluación de la producción de lágrimas, se evaluará el cambio en los síntomas 15 en respuesta a la administración de cada una de las dos formulaciones nasales. La evaluación de síntomas se realizará usando un modelo de exposición medioambiental bien establecido, el ClimaTears Goggle System fabricado por Biocentric Developments, LLC.

Después de la prueba el Día 0, todos los pacientes recibirán un frasco de OC-03 para llevar a casa y autoadministrarse una vez al día desde el Día 1 y el Día 6. El Día 7, los pacientes regresarán a la clínica, en la 20 que nuevamente se evaluarán para detectar la producción de lágrimas y síntomas con la administración de cada formulación nasal.

Evaluaciones de lágrimas

25 Las siguientes evaluaciones de la superficie ocular y la película lagrimal se realizarán en el orden que se muestra:

Tinción de la superficie ocular - Tinción corneal con fluoresceína

30 La tinción de la superficie ocular con fluoresceína y verde de lisamina se evaluará y registrará en la representación esquemática de 5 regiones corneales y 6 conjuntivales por ojo en el formulario de informe de caso usando el sistema de clasificación del National Eye Institute. En el formulario de informe de caso (CRF) se incluye una escala de calificación pictórica y descriptiva (grados 0 a 3).

35 1. La tinción corneal debe evaluarse con tiras de fluoresceína sódica de 1,0 mg.

2. Despues de humedecer el extremo de la tira con una sola gota de solución salina tamponada, se agita el exceso sobre un cubo de basura con un movimiento brusco.

40 3. Despues se tira del párpado inferior hacia abajo, y el extremo plano de la punta debe aplicarse suavemente a la conjuntiva tarsal inferior con la intención de instilar un volumen muy pequeño de colorante y no inducir un lagrimo reflejo.

45 4. Se le indicará al paciente que parpadee de forma natural varias veces sin cerrar el párpado a la fuerza, para distribuir la fluoresceína.

50 5. Despues de permitir que la fluoresceína permanezca en el ojo durante al menos un minuto, las 5 regiones corneales se clasificarán usando un filtro de barrera amarillo (Wratten n.º 12) junto con el filtro de cobalto (azul) para maximizar la visión de la fluorescencia. El párpado superior se levanta ligeramente para clasificar toda la superficie corneal. Para mejorar el contraste, se coloca el filtro de barrera amarillo en la trayectoria de la luz que regresa (no en la trayectoria de la luz incidente).

Tiempo de ruptura de la película lagrimal (TFBUT)

55 TFBUT se evaluará mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura según las siguientes etapas:

60 1. La lámpara de hendidura se ajustará a un aumento de aproximadamente 10X.

2. Con la fluoresceína adecuada en su lugar (preferiblemente usando tiras DET), se le pedirá al sujeto que mire al frente sin parpadear hasta que se le indique lo contrario. La prueba debe realizarse en una habitación sin aire directo en la cara del paciente.

65 3. Se utilizará un cronómetro para registrar el tiempo entre el último parpadeo completo y la primera aparición de una micela en crecimiento que indica la ruptura de la película lagrimal.

Nota: Si el paciente parpadea prematuramente antes de que se desarrolle la ruptura de las miras, el examinador

debe seguir intentando obtener una lectura.

4. Una vez que se observe TFBUT, se indica al paciente que parpadee libremente. Esta prueba debe repetirse entonces una segunda vez en el mismo ojo.

5

5. Si la diferencia entre la primera y la segunda lectura difiere en más de dos segundos, se debe realizar y registrar una tercera medición.

10

6. Despues, este procedimiento se realizará en el otro ojo.

10

7. Se recomienda realizar TFBUT en una habitación con una temperatura de aproximadamente 18 °C con una humedad de aproximadamente el 50 %.

15

Tinción de la superficie ocular - Tinción conjuntival con verde de lisamina

15

La evaluación de la tinción de la superficie ocular se completará con tinción conjuntival con verde de lisamina.

20

1. La tira oftálmica verde de lisamina debe humedecerse con solución salina tamponada y aplicarse a la conjuntiva tarsal inferior. Se debe tener cuidado de instilar el colorante adecuado.

20

2. Despues de permitir que el verde de lisamina permanezca en el ojo durante un minuto, se clasificarán las seis regiones conjuntivales nasal y temporal.

25

3. Para calificar la zona temporal, se debe indicar al sujeto que mire hacia su nariz; para calificar la zona nasal, se debe indicar al sujeto que mire hacia el hueso temporal.

25

4. Este procedimiento debe completarse entonces en el otro ojo.

30

Prueba de Schirmer

30

En la visita de selección n.º 1, se realizará una prueba basal de Jones Schirmer seguida de una prueba de Schirmer con estimulación nasal con hisopo de algodón. La prueba de Jones Schirmer con anestésico tópico se utilizará para evaluar la producción de lágrimas usando las siguientes etapas:

35

1. Se deben instilar gotas anestésicas tópicas, tal como clorhidrato de proparacaína al 0,5 % o equivalente, en ambos ojos del paciente.

35

2. Se le indicará al paciente que mantenga los ojos suavemente cerrados durante un minuto.

40

3. Despues de abrir los ojos y permitir que los ojos se recuperen durante aproximadamente un minuto más, el exceso de humedad en el fórnix inferior se elimina suavemente con un aplicador con punta de algodón.

40

4. Se colocarán tiras de Schirmer (tira de papel de filtro de 35 mm x 5 mm de tamaño) en cada ojo en la unión de los tercios medio y lateral del párpado inferior.

45

5. Bajo luz ambiental, se le indicará al paciente que mire hacia adelante y parpadee normalmente durante el transcurso de la prueba. La prueba debe realizarse en una habitación sin aire directo en la cara del paciente.

45

6. Despues de cinco minutos, se retirarán las tiras de ambos ojos, y se registrará la cantidad de humedad. Las tiras deben pegarse con cinta adhesiva al CRF. Nota: Si la puntuación de Schirmer alcanza el máximo antes del punto final de 5 minutos, se puede retirar la tira y registrar el tiempo que tardó en alcanzar el máximo. Sin embargo, la tira del ojo contralateral no debe retirarse hasta que tambien haya alcanzado la puntuación máxima antes del punto final de 5 minutos.

55

7. A medida que se realizan múltiples pruebas de Schirmer, se deben añadir nuevas gotas anestésicas según sea necesario.

Prueba de Schirmer usando estimulación nasal con hisopo de algodón

60

1. En la visita de selección n.º 1, la prueba de Schirmer debe realizarse usando estimulación nasal con hisopo de algodón. Con las nuevas tiras en su lugar, el examinador debe insertar hisopos de algodón en ambas fosas nasales del participante simultáneamente y sondear suavemente ambos cornetes nasales medios durante aproximadamente 30 segundos. Despues de esto, el examinador simplemente puede mantener los hisopos en el lugar, aplicando una presión suave, y repetir el sondaje de forma intermitente según sea necesario.

65

2. Alternativamente, se le puede indicar al participante que sostenga los hisopos de algodón y palpe suavemente

ambos cornetes nasales simultáneamente, descansando intermitentemente antes de volver a sondear. El examinador debe enseñar continuamente al participante sobre cómo realizar esta prueba correctamente.

5 3. Las tiras de Schirmer deben permanecer en el lugar hasta que hayan transcurrido cinco minutos o hayan alcanzado la puntuación máxima.

10 Se registrarán ambas puntuaciones de Schirmer y se verificará que cumplan con los criterios de inclusión. A medida que se realizan dos pruebas de Schirmer, se deben instilar nuevas gotas anestésicas según sea necesario.

15 10 Prueba de Schirmer con cada una de las dos aplicaciones de pulverización nasal

15 Con cada una de las dos aplicaciones nasales, la prueba de Jones Schirmer con anestésico tópico se utilizará para evaluar la producción de lágrimas usando las siguientes etapas:

15 15 1. Se deben instilar gotas anestésicas tópicas, tal como clorhidrato de proparacaína al 0,5 % o equivalente, en ambos ojos del participante para cada aplicación.

20 20 2. Se le indicará al participante que mantenga los ojos suavemente cerrados durante un minuto.

25 25 3. Después de abrir los ojos y permitir que los ojos se recuperen durante aproximadamente un minuto más, el exceso de humedad en el fórnix inferior se elimina suavemente con una lanceta oftálmica.

25 25 4. Se colocarán tiras de Schirmer (tira de papel de filtro de 35 mm x 5 mm de tamaño) en cada ojo en la unión de los tercios medio y lateral del párpado inferior.

30 30 5. Bajo luz ambiental, se le indicará al participante que mire hacia adelante y que parpadee normalmente durante el transcurso de la prueba. La prueba debe realizarse en una habitación sin aire directo en la cara del participante.

35 35 6. Después de cinco minutos, se retirarán las tiras de ambos ojos, y se registrará la cantidad de humedad. Las tiras deben pegarse con cinta adhesiva al CRF.

35 Provocación del ojo seco y evaluación de síntomas

35 35 Se utilizará el ClimaTears Goggle System (Biocentric Developments, LLC) para reducir la humedad periocular e inducir síntomas de ojo seco en pacientes. Este sistema fue diseñado con el propósito de normalizar las condiciones de ensayo para estudios clínicos de pacientes con ojo seco.

40 40 Los pacientes usarán el ClimaTears Goggles de forma continua durante hasta 90 minutos, con sus síntomas registrados mediante la escala analógica visual (EVA) cada 5 minutos durante el período de prueba. Se le pedirá al sujeto que califique sus síntomas de sequedad (ambos ojos simultáneamente) colocando una marca vertical en la línea horizontal para indicar el nivel de malestar. 0 corresponde a "sin sequedad", y 5 corresponde a "sequedad máxima". La longitud de la línea de evaluación de la escala será de 100 mm.

45 45 Hay muchos síntomas del ojo seco, que incluyen sequedad, sensación de pegajosidad, ardor, sensación de cuerpo extraño, picazón, visión borrosa, sensibilidad a la luz, y dolor. Por favor, califique la gravedad de sus síntomas actuales de "sequedad" (y no otros) trazando una línea vertical en la siguiente línea:



50 50 Ninguno

50 50 Grave

55 55 En el Día 0, los pacientes comenzarán a usar las gafas y serán monitorizados hasta que alcancen una puntuación de síntomas de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas, momento en el que recibirán aleatoriamente una dosis de pulverización nasal OC-03 o la pulverización nasal de control, administrada 2,5 minutos después de las dos mediciones consecutivas de 45 mm. Se continuará monitorizando los síntomas hasta que el paciente alcance nuevamente una puntuación de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas, momento en el que el paciente recibirá una segunda dosis nasal de cualquier artículo de prueba

que no recibió la primera vez. Despues de la segunda dosis nasal, los síntomas se monitorizarán nuevamente hasta que el paciente alcance una puntuación de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas. En ese momento, se retirarán las gafas, y finalizará la prueba. Si aún está en curso, la prueba finalizará después de 90 minutos de exposición al entorno de las gafas. Al final de este período, se le pedirá a cada paciente que decida cuál de las pulverizaciones nasales realizadas proporcionó más alivio a sus síntomas del ojo seco.

5 En el Día 7, los pacientes comenzarán a usar las gafas y serán monitorizados hasta que alcancen una puntuación de síntomas de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas, momento en el que recibirán una dosis de la pulverización nasal OC-03. Se seguirán monitorizando los síntomas hasta que el paciente vuelva a alcanzar una puntuación de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas, momento en el que se retirarán las gafas, y finalizará la prueba. Si aún está en curso, la prueba finalizará después de 90 minutos de exposición al entorno de las gafas.

10 15 Los pacientes que entren con una puntuación de síntomas inicial de más de 45 mm tendrán un umbral de tratamiento igual a esta puntuación inicial, y de este modo recibirán tratamiento después de dos mediciones consecutivas de síntomas mayores o iguales a este valor.

20 Las instrucciones (en negrita arriba) se leerán al paciente antes de que comience la prueba y antes de registrar los valores de los síntomas inmediatamente después de la administración de cualquier pulverización nasal.

25 Ejemplo 1d (ejemplo de referencia): Ensayo clínico para evaluar la seguridad y eficacia de la administración nasal del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina, tebaniclina, para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco (EOS)

30 35 Fin: Este estudio evalúa el uso de una pulverización nasal de tebaniclina al 0,1 % (OC-04) para el tratamiento de la EOS moderada a grave en pacientes adultos. Este estudio investigará la seguridad y eficacia del uso de OC-04 para inducir la producción de lágrimas acuosas y reducir los síntomas de la EOS.

40 Pacientes: Se incluirá un total de 30 participantes con ojo seco moderado a grave, que cumplan los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios:

Inclusión:

- 45 50 • Hombres y mujeres ≥18 años
• Dispuestos a firmar la autorización escrita y considerados capaces de cumplir con los requisitos del protocolo del estudio
• En la visita de selección 1, prueba de lágrimas de Schirmer (con anestesia tópica) de ≤ 10 mm/5 minutos en al menos un ojo;
• En la visita de selección 1, prueba de Schirmer (con anestesia tópica y estimulación nasal con hisopo de algodón) de al menos 7 mm más alto que el valor no estimulado en al menos un ojo;
• Puntuación de referencia del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular de al menos 23 con no más de 3 respuestas de "no aplicable" en la primera visita de selección
• Anatomía normal de párpados/pestañas, función de parpadeo y cierre

55 Exclusión:

- 55 60 • Epistaxis crónica o recurrente
• Uso de tabaco o productos de nicotina (cigarrillos, puros, cigarrillos electrónicos) en el último año
• Trastornos de la coagulación que pueden conducir a un aumento del sangrado, tales como hemofilia y trombocitopenia.
• Neoplasia de glándula lagrimal, nasal o sinusal o traumatismo significativo; cirugía previa de la glándula lagrimal, nasal o de los senos nasales o ablación que conduzca a la desnervación de la glándula o de los conductos nasales, como lo demuestra la falta de respuesta con la estimulación nasal con hisopo de algodón.
• Obstrucción grave de las vías respiratorias nasales (por ejemplo, desviación septal grave o hipertrofia del cornete inferior)

- Cirugía ocular (tal como cirugía refractiva o de cataratas) en cualquier ojo dentro de los 3 meses posteriores a la primera visita de detección;
- 5 • Una afección o enfermedad sistémica no estabilizada o considerada por el investigador como incompatible con la participación en el estudio (por ejemplo, infección sistémica actual, enfermedad autoinmunitaria no controlada, enfermedad por inmunodeficiencia no controlada, historial de infarto de miocardio, hipertensión no controlada, etc.) o con las evaluaciones frecuentes requeridas por el estudio
- 10 • El historial o la presencia de cualquier trastorno o afección ocular en cualquiera de los ojos que probablemente interfiera con la interpretación de los resultados del estudio o la seguridad del paciente, tal como una cicatrización corneal o conjuntival significativa, pterigón o pingüécula nodular; infección o inflamación ocular actual no asociada con el ojo seco; distrofia corneal de la membrana basal anterior (epitelial) clínicamente significativa, u otra distrofia o degeneración corneal clínicamente significativa; blefaritis clínicamente significativa; infección herpética ocular, etc.
- 15 • Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los agentes o materiales del procedimiento en el fármaco del estudio que entran en contacto con la mucosa nasal.
- 20 • Alergia sistémica grave activa o no controlada, alergias estacionales crónicas, rinitis o sinusitis que requieran tratamiento (es decir, antihistamínicos, descongestionantes, esteroides orales o en aerosol) en el momento de la selección inicial
- 25 • Estar tomando actualmente cualquier medicamento que se sepa que causa sequedad ocular (por ejemplo, ciclosporina, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, ansiolíticos, antimuscarínicos, agentes betabloqueantes, diuréticos, fenotiazinas, esteroides, etc.) que no se haya usado en un régimen de dosificación estable durante 30 días antes de la primera visita de selección
- 30 • Tapones lagrimales solubles (los participantes con tapones de silicona u oclusión permanente de los conductos puntuales son elegibles)
 - Uso activo de lentes de contacto a menos que se suspendan al menos 7 días antes de la primera visita de selección y durante la duración del estudio
- 35 • Participación en cualquier ensayo clínico con un nuevo principio activo o un nuevo dispositivo durante los últimos 3 meses
 - Mujeres embarazadas, que estén planeando un embarazo o amamantando al momento de entrar en el estudio. Se administrará una prueba de embarazo en orina a mujeres en edad fértil.
- 40 • Alergias o reacciones adversas conocidas a la tebaniclina
 - Cualquier afección cardíaca, pulmonar, renal, oncológica, neurológica, metabólica, o sistémica, inestable o incontrolada que, en opinión del investigador, requiera que el paciente busque tratamiento médico de emergencia durante el transcurso de este estudio. Esto incluye, pero sin limitarse a, arritmias cardíacas, hipertensión, coagulopatías, insuficiencia renal, y diabetes mellitus.
- Excepciones de inclusión/exclusión:
- 50 El investigador tiene derecho a excluir la participación de cualquier paciente en el estudio si lo considera en el mejor interés del paciente.
- 55 Las excepciones menores a los criterios de inclusión/exclusión deben enviarse al patrocinador y aprobarse de manera prospectiva con el asesoramiento del monitor médico cuando sea necesario. Las principales excepciones que afecten a la seguridad/los derechos del paciente o a la validez de los datos deben ser notificadas de inmediato al IRB/EC por parte del investigador.
- 60 Resultado primario: El diseño de este estudio permitirá las siguientes mediciones con respecto a OC-04 y la producción de lágrimas:
 - Cambio en la producción de lágrimas asociado con una dosis única de OC-04
- 65 Resultado secundario: El diseño de este estudio permitirá las siguientes mediciones con respecto a OC-04 y la producción de lágrimas:
 - Cambio en la producción de lágrimas asociado con una sola dosis de vehículo

- Cambio en los síntomas asociado con una dosis única de OC-04
 - Duración del alivio sintomático asociado con una dosis única de OC-04
- 5 • Cambio en los síntomas asociado con una dosis única de vehículo
- Duración del alivio sintomático asociado con una dosis única de vehículo
- 10 Juntas, estas comparaciones proporcionarán información valiosa sobre la seguridad y eficacia de OC-04 para aumentar la producción de lágrimas en pacientes con enfermedad del ojo seco.
- 15 El criterio de valoración de seguridad primario de este estudio es la incidencia y la relación de los acontecimientos adversos (EA). Se proporcionarán estadísticas descriptivas de los acontecimientos adversos, así como narrativas de cualquier EA grave, inesperado o relacionado con el fármaco. Durante el estudio, la integridad de los conductos nasales se monitorizará por un médico debidamente cualificado para la seguridad del paciente.
- 20 Diseño del estudio: Este estudio es un estudio cruzado prospectivo de una sola rama para evaluar la seguridad y eficacia de la pulverización nasal de tebaniclina al 0,1 % OC-04 en participantes con ojo seco moderado a grave. Se incluirán hasta 30 participantes, y se les dará seguimiento durante siete días.
- 25 En la primera visita de selección, todos los participantes elegibles dejarán de aplicarse sus lágrimas artificiales o gotas de lubricante actuales durante la duración del estudio, y se les proporcionarán lágrimas artificiales sin conservantes monodosis para que las apliquen si sus síntomas de ojo seco se vuelven intolerables. Los viales de dosis unitaria vacíos se recogerán en cada visita del estudio y se contarán. Se indicará a los pacientes que no utilicen lágrimas artificiales en los 30 minutos posteriores a la administración nasal del fármaco o en las 2 horas posteriores a la visita del estudio.
- 30 En la segunda visita de selección/Día 0 del Estudio, todos los participantes elegibles serán evaluados para determinar su respuesta a dos formulaciones nasales: OC-04 y un control de vehículo. La producción de lágrimas se evaluará inmediatamente antes y después de la administración de cada dosis intranasal mediante la Prueba de Jones Schirmer en ambos ojos. El orden en que cada paciente recibe OC-04 y la formulación del vehículo se asignará al azar, y tanto el paciente como el examinador no conocerán la identidad de la formulación nasal. Al menos 90 minutos después de la evaluación de la producción de lágrimas, se evaluará el cambio en los síntomas en respuesta a la administración de cada una de las dos formulaciones nasales. La evaluación de síntomas se realizará usando un modelo de exposición medioambiental bien establecido, el ClimaTears Goggle System fabricado por Biocentric Developments, LLC.
- 35 40 Despues de la prueba el Día 0, todos los pacientes recibirán un frasco de OC-04 para llevar a casa y autoadministrarse una vez al día desde el Día 1 y el Día 6. El Día 7, los pacientes regresarán a la clínica, en la que nuevamente se evaluarán para detectar la producción de lágrimas y síntomas con la administración de cada formulación nasal.
- 45 Evaluaciones de lágrimas
- Las siguientes evaluaciones de la superficie ocular y la película lagrimal se realizarán en el orden que se muestra:
- 50 55 Tinción de la superficie ocular - Tinción corneal con fluoresceína
- La tinción de la superficie ocular con fluoresceína y verde de lisamina se evaluará y registrará en la representación esquemática de 5 regiones corneales y 6 conjuntivales por ojo en el formulario de informe de caso usando el sistema de clasificación del National Eye Institute. En el formulario de informe de caso (CRF) se incluye una escala de calificación pictórica y descriptiva (grados 0 a 3).
- 60 65 1. La tinción corneal debe evaluarse con tiras de fluoresceína sódica de 1,0 mg.
2. Despues de humedecer el extremo de la tira con una sola gota de solución salina tamponada, se agita el exceso sobre un cubo de basura con un movimiento brusco.
3. Despues se tira del párpado inferior hacia abajo, y el extremo plano de la punta debe aplicarse suavemente a la conjuntiva tarsal inferior con la intención de instilar un volumen muy pequeño de colorante y no inducir un lagrimeo reflejo.
4. Se le indicará al paciente que parpadee de forma natural varias veces sin cerrar el párpado a la fuerza, para

distribuir la fluoresceína.

5. Después de permitir que la fluoresceína permanezca en el ojo durante al menos un minuto, las 5 regiones corneales se clasificarán usando un filtro de barrera amarillo (Wratten n.º 12) junto con el filtro de cobalto (azul) para maximizar la visión de la fluorescencia. El párpado superior se levanta ligeramente para clasificar toda la superficie corneal. Para mejorar el contraste, se coloca el filtro de barrera amarillo en la trayectoria de la luz que regresa (no en la trayectoria de la luz incidente).

Tiempo de ruptura de la película lagrimal (TFBUT)

- 10 TFBUT se evaluará mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura según las siguientes etapas:
1. La lámpara de hendidura se ajustará a un aumento de aproximadamente 10X.
- 15 2. Con la fluoresceína adecuada en su lugar (preferiblemente usando tiras DET), se le pedirá al sujeto que mire al frente sin parpadear hasta que se le indique lo contrario. La prueba debe realizarse en una habitación sin aire directo en la cara del paciente.
- 20 3. Se utilizará un cronómetro para registrar el tiempo entre el último parpadeo completo y la primera aparición de una micela en crecimiento que indica la ruptura de la película lagrimal.

Nota: Si el paciente parpadea prematuramente antes de que se desarrolle la ruptura de las miras, el examinador debe seguir intentando obtener una lectura.

- 25 4. Una vez que se observe TFBUT, se indica al paciente que parpadee libremente. Esta prueba debe repetirse entonces una segunda vez en el mismo ojo.
5. Si la diferencia entre la primera y la segunda lectura difiere en más de dos segundos, se debe realizar y registrar una tercera medición.
- 30 6. Después, este procedimiento se realizará en el otro ojo.

7. Se recomienda realizar TFBUT en una habitación con una temperatura de aproximadamente 18 °C con una humedad de aproximadamente el 50 %.

Tinción de la superficie ocular - Tinción conjuntival con verde de lisamina

La evaluación de la tinción de la superficie ocular se completará con tinción conjuntival con verde de lisamina.

- 40 1. La tira oftálmica verde de lisamina debe humedecerse con solución salina tamponada y aplicarse a la conjuntiva tarsal inferior. Se debe tener cuidado de instilar el colorante adecuado.
2. Después de permitir que el verde de lisamina permanezca en el ojo durante un minuto, se clasificarán las seis regiones conjuntivales nasal y temporal.
- 45 3. Para calificar la zona temporal, se debe indicar al sujeto que mire hacia su nariz; para calificar la zona nasal, se debe indicar al sujeto que mire hacia el hueso temporal.
4. Este procedimiento debe completarse entonces en el otro ojo.

Prueba de Schirmer

En la visita de selección n.º 1, se realizará una prueba basal de Jones Schirmer seguida de una prueba de Schirmer con estimulación nasal con hisopo de algodón. La prueba de Jones Schirmer con anestésico tópico se utilizará para evaluar la producción de lágrimas usando las siguientes etapas:

1. Se deben instilar gotas anestésicas tópicas, tal como clorhidrato de proparacaína al 0,5 % o equivalente, en ambos ojos del paciente.
- 60 2. Se le indicará al paciente que mantenga los ojos suavemente cerrados durante un minuto.
3. Después de abrir los ojos y permitir que los ojos se recuperen durante aproximadamente un minuto más, el exceso de humedad en el fórnix inferior se elimina suavemente con un aplicador con punta de algodón.
- 65 4. Se colocarán tiras de Schirmer (tira de papel de filtro de 35 mm x 5 mm de tamaño) en cada ojo en la unión de los tercios medio y lateral del párpado inferior.

5. Bajo luz ambiental, se le indicará al paciente que mire hacia adelante y parpadee normalmente durante el transcurso de la prueba. La prueba debe realizarse en una habitación sin aire directo en la cara del paciente.
- 5 6. Después de cinco minutos, se retirarán las tiras de ambos ojos, y se registrará la cantidad de humedad. Las tiras deben pegarse con cinta adhesiva al CRF. Nota: Si la puntuación de Schirmer alcanza el máximo antes del punto final de 5 minutos, se puede retirar la tira y registrar el tiempo que tardó en alcanzar el máximo. Sin embargo, la tira del ojo contralateral no debe retirarse hasta que también haya alcanzado la puntuación máxima antes del punto final de 5 minutos.
- 10 7. A medida que se realizan múltiples pruebas de Schirmer, se deben añadir nuevas gotas anestésicas según sea necesario.
- 15 Prueba de Schirmer usando estimulación nasal con hisopo de algodón
- 15 1. En la visita de selección n.º 1, la prueba de Schirmer debe realizarse usando estimulación nasal con hisopo de algodón. Con las nuevas tiras en su lugar, el examinador debe insertar hisopos de algodón en ambas fosas nasales del participante simultáneamente y sondear suavemente ambos cornetes nasales medios durante aproximadamente 30 segundos. Después de esto, el examinador simplemente puede mantener los hisopos en el lugar, aplicando una presión suave, y repetir el sondaje de forma intermitente según sea necesario.
- 20 2. Alternativamente, se le puede indicar al participante que sostenga los hisopos de algodón y palpe suavemente ambos cornetes nasales simultáneamente, descansando intermitentemente antes de volver a sondear. El examinador debe enseñar continuamente al participante sobre cómo realizar esta prueba correctamente.
- 25 3. Las tiras de Schirmer deben permanecer en el lugar hasta que hayan transcurrido cinco minutos o hayan alcanzado la puntuación máxima.
- 30 Se registrarán ambas puntuaciones de Schirmer y se verificará que cumplan con los criterios de inclusión. A medida que se realizan dos pruebas de Schirmer, se deben instilar nuevas gotas anestésicas según sea necesario.
- 35 Prueba de Schirmer con cada una de las dos aplicaciones de pulverización nasal
- 35 Con cada una de las dos aplicaciones nasales, la prueba de Jones Schirmer con anestésico tópico se utilizará para evaluar la producción de lágrimas usando las siguientes etapas:
- 40 1. Se deben instilar gotas anestésicas tópicas, tal como clorhidrato de proparacaína al 0,5 % o equivalente, en ambos ojos del participante para cada aplicación.
- 40 2. Se le indicará al participante que mantenga los ojos suavemente cerrados durante un minuto.
- 45 3. Despues de abrir los ojos y permitir que los ojos se recuperen durante aproximadamente un minuto más, el exceso de humedad en el fórnix inferior se elimina suavemente con una lanceta oftálmica.
- 45 4. Se colocarán tiras de Schirmer (tira de papel de filtro de 35 mm x 5 mm de tamaño) en cada ojo en la unión de los tercios medio y lateral del párpado inferior.
- 50 5. Bajo luz ambiental, se le indicará al participante que mire hacia adelante y que parpadee normalmente durante el transcurso de la prueba. La prueba debe realizarse en una habitación sin aire directo en la cara del participante.
- 55 6. Despues de cinco minutos, se retirarán las tiras de ambos ojos, y se registrará la cantidad de humedad. Las tiras deben pegarse con cinta adhesiva al CRF.
- 55 Provocación del ojo seco y evaluación de síntomas
- 60 Se utilizará el ClimaTears Goggle System (Biocentric Developments, LLC) para reducir la humedad periocular e inducir síntomas de ojo seco en pacientes. Este sistema fue diseñado con el propósito de normalizar las condiciones de ensayo para estudios clínicos de pacientes con ojo seco.
- 65 Los pacientes usarán el ClimaTears Goggles de forma continua durante hasta 90 minutos, con sus síntomas registrados mediante la escala analógica visual (EVA) cada 5 minutos durante el período de prueba. Se le pedirá al sujeto que califique sus síntomas de sequedad (ambos ojos simultáneamente) colocando una marca vertical en la línea horizontal para indicar el nivel de malestar. 0 corresponde a "sin sequedad", y 5 corresponde a "sequedad máxima". La longitud de la línea de evaluación de la escala será de 100 mm.

Hay muchos síntomas del ojo seco, que incluyen sequedad, sensación de pegajosidad, ardor, sensación de cuerpo extraño, picazón, visión borrosa, sensibilidad a la luz, y dolor. Por favor, califique la gravedad de sus síntomas actuales de "sequedad" (y no otros) trazando una línea vertical en la siguiente línea:

5



- 10 En el Día 0, los pacientes comenzarán a usar las gafas y serán monitorizados hasta que alcancen una puntuación de síntomas de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas, momento en el que recibirán aleatoriamente una dosis de pulverización nasal OC-04 o la pulverización nasal de control, administrada 2,5 minutos después de las dos mediciones consecutivas de 45 mm. Se continuará monitorizando los síntomas hasta que el paciente alcance nuevamente una puntuación de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas, momento en el que el paciente recibirá una segunda dosis nasal de cualquier artículo de prueba que no recibió la primera vez. Después de la segunda dosis nasal, los síntomas se monitorizarán nuevamente hasta que el paciente alcance una puntuación de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas. En ese momento, se retirarán las gafas, y finalizará la prueba. Si aún está en curso, la prueba finalizará después de 90 minutos de exposición al entorno de las gafas. Al final de este período, se le pedirá a cada paciente que decida cuál de las pulverizaciones nasales realizadas proporcionó más alivio a sus síntomas del ojo seco.

En el Día 7, los pacientes comenzarán a usar las gafas y serán monitorizados hasta que alcancen una puntuación de síntomas de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas, momento en el que recibirán una dosis de la pulverización nasal OC-04. Se seguirán monitorizando los síntomas hasta que el paciente vuelva a alcanzar una puntuación de 45 mm o más durante dos mediciones consecutivas, momento en el que se retirarán las gafas, y finalizará la prueba. Si aún está en curso, la prueba finalizará después de 90 minutos de exposición al entorno de las gafas.

30 Los pacientes que entran con una puntuación de síntomas inicial de más de 45 mm tendrán un umbral de tratamiento igual a esta puntuación inicial, y de este modo recibirán tratamiento después de dos mediciones consecutivas de síntomas mayores o iguales a este valor.

Las instrucciones (en negrita arriba) se leerán al paciente antes de que comience la prueba y antes de registrar los valores de los síntomas inmediatamente después de la administración de cualquier pulverización nasal.

35 Ejemplo 2: Formulación de OC-01

OC-01 contiene vareniclina al 0,1 % en solución salina tamponada con fosfato (PBS) estéril que consiste en cloruro de sodio 137 mM, cloruro de potasio 2,7 mM y tampón fosfato 10 mM a pH 7,4 sin conservantes. La formulación se envasó en una botella de pulverización nasal de polietileno opaco de 20 ml que administra una dosis unitaria de 50 microlitros. El control de vehículo se suministró en el mismo envase. Tanto OC-01 como el vehículo están etiquetados con un código que indica el contenido del envase, que no será conocido por los participantes ni por el personal del estudio al que se le oculta.

45 Ejemplo 3: Formulaciones farmacéuticas adicionales

Para preparar formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración intranasal, se disuelven 10 mg de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina en 10 ml de un vehículo específico. Se diluye 1 ml de esta disolución en 9 ml de vehículo para proporcionar una formulación de "dilución 0,1X". Después de la primera dilución, 1 ml de la formulación de "dilución 0,1X" se diluye en 9 ml de vehículo para proporcionar una formulación de "dilución 0,01X". Las tres formulaciones con concentraciones variables del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina se almacenan a 4°C.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco en un ser humano, en el que el tratamiento aumenta la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales; en el que se administran por vía nasal entre 5 microgramos y 1000 microgramos de la vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica.
- 5
2. Formulación farmacéutica que comprende vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco en un ser humano, en la que el tratamiento aumenta la cantidad o concentración de una o más proteínas lagrimales; en la que se administran por vía nasal entre 5 microgramos y 1000 microgramos de la vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10
3. Compuesto para uso según la reivindicación 1 o formulación farmacéutica para uso según la reivindicación 2, en los que la una o más proteínas lagrimales se seleccionan del grupo que consiste en factor de crecimiento epitelial, lactoferrina, lacritina, prolactina, hormona adrenocorticotrópica, leucina encefalina, ALS2CL, ARHGEF19, KIAA1109, PLXNA1, POLG, WIPI1 y ZMIZ2.
- 15
4. Compuesto o formulación farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que se administran entre 5 microgramos y 600 microgramos de vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20
5. Compuesto o formulación farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que se administran entre 5 microgramos y 100 microgramos de vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25
6. Compuesto o formulación farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que se administran entre 25 microgramos y 600 microgramos de vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 30
7. Compuesto o formulación farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en los que la formulación comprende uno o más conservantes.
- 35
8. Compuesto o formulación farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en los que la formulación farmacéutica comprende 2 mg/ml de vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
9. Compuesto o formulación farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en los que la formulación farmacéutica comprende 1 mg/ml de vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40
10. Compuesto o formulación farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en los que la formulación farmacéutica comprende 0,5 mg/ml de vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 45
11. Compuesto o formulación farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en los que la formulación farmacéutica comprende 0,2 mg/ml de vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 50
12. Compuesto o formulación farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en los que la formulación farmacéutica comprende 0,1 mg/ml de vareniclina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 55
13. Compuesto o formulación farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en los que la formulación farmacéutica es un líquido.
14. Compuesto o formulación farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en los que la formulación farmacéutica se administra mediante una jeringa, gotero, nebulizador de botella, bomba de atomización, inhalador, vaporizador, bastoncillo medicamentoso, pipeta, chorro de líquido o botella de pulverización nasal.
- 60

Figura 1

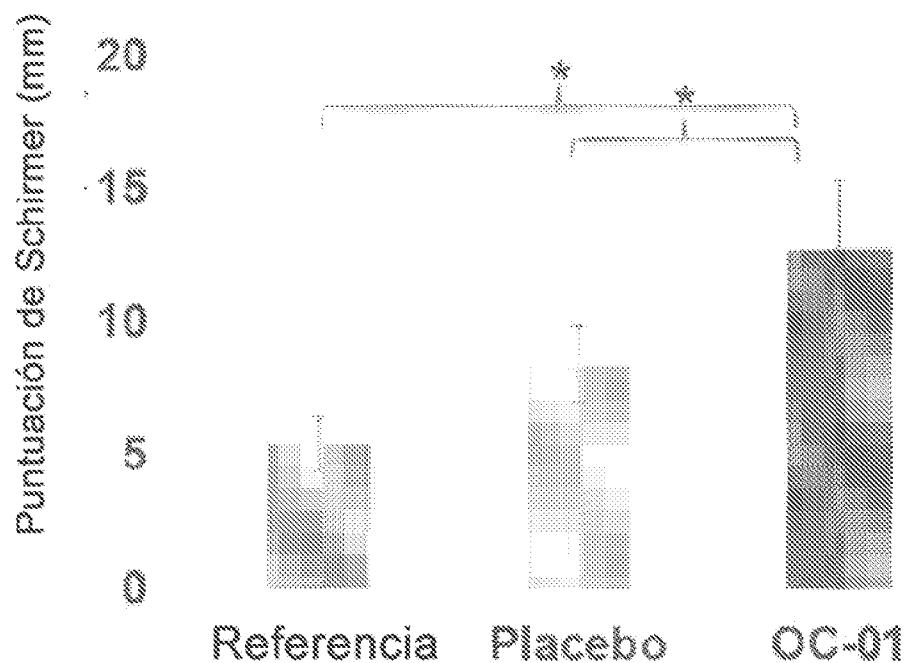


Figura 2

