

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 028 364**

51 Int. Cl.:

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 27/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2014** **E 19171214 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025** **EP 3542798**

54 Título: **Aceclidina para su uso en el tratamiento de la presbicia**

30 Prioridad:

28.08.2013 US 201361871215 P

26.09.2013 US 201361882998 P

15.11.2013 US 201361904510 P

18.12.2013 US 201361917620 P

11.02.2014 US 201461938438 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2025

73 Titular/es:

LENZ THERAPEUTICS OPERATIONS, INC.
(100.00%)

201 Lomas Santa Fe Drive, Suite 300
Solana Beach, CA 92075, US

72 Inventor/es:

HORN, GERALD y
NORDAN, LEE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 3 028 364 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

Aceclidina para su uso en el tratamiento de la presbicia

5 Campo de la invención

La invención se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento de la presbicia.

Antecedentes de la invención

10 A medida que una persona envejece, la distancia mínima desde el ojo a la que un objeto se enfocará, siempre que la visión de lejos esté corregida o sea excelente sin ayuda, aumenta. Por ejemplo, un niño de 10 años puede enfocar un objeto o un "punto focal" situado a sólo 7,2 cm (tres pulgadas) de su ojo sin perder una excelente visión de lejos; una persona de 40 años a 15 cm (seis pulgadas); y una de 60 años a una incómoda distancia de 1,0 metro (39 pulgadas). Esta condición de aumento de la distancia focal mínima en individuos con una excelente visión de lejos sin ayuda se denomina presbicia, traducido libremente como "vista cansada".

La excelente visión a distancia sin ayuda también es conocida como emetropía. La incapacidad para enfocar puntos focales lejanos se conoce como miopía y la incapacidad para enfocar puntos focales cercanos se conoce como hipermetropía. Específicamente, se considera visión "de lejos" cualquier punto focal situado a 1 metro o más del ojo y visión "de cerca" cualquier punto focal situado a menos de 1 metro del ojo. La distancia focal mínima a la que se enfoca un objeto se conoce como "punto cercano". El cambio de enfoque desde la distancia al punto cercano y a cualquier punto focal intermedio se denomina acomodación. La acomodación suele medirse en dioptrías. Las dioptrías se calculan tomando el recíproco de la distancia focal (en metros). Por ejemplo, la disminución de la acomodación de un ojo de 10 años a uno de 60 es de aproximadamente 13 dioptrías ($1 \div 0,072 \text{ metros} = 13,89 \text{ dioptrías}$; $1 \div 1 \text{ metro} = 1 \text{ dioptría}$).

La mayor incidencia del primer problema de presbicia se produce en personas de 42-44 años. La presbicia se produce porque, a medida que una persona envejece, la capacidad de acomodación del ojo, que utiliza el reflejo de cerca-contracción de la pupila, la convergencia de los ojos y, en particular, la contracción del músculo ciliar, disminuye. Esta reducción de la acomodación provoca un cambio inadecuado en el engrosamiento normal y el aumento de la curvatura de la superficie anterior del cristalino, que es necesario para el cambio de enfoque de los objetos lejanos a los cercanos. Entre las tareas importantes de enfoque cercano afectadas por la presbicia se incluyen mirar pantallas de ordenador (53 cm, 21 pulgadas) y la lectura de textos impresos (40 cm, 16 pulgadas).

La presbicia es un efecto normal e inevitable del envejecimiento y para muchos cuarentones es el primer signo inequívoco de que se están haciendo mayores. Según un estudio, más de 1.000 millones de personas en todo el mundo tenían presbicia en 2005. Este mismo estudio predijo que esa cifra casi se duplicaría para el año 2050. Si se considera con presbicia a toda persona mayor de 45 años, se estima que, sólo en Estados Unidos, 122 millones de personas tenían presbicia en 2010. A medida que los *baby boomer* alcanzan la edad crítica, esta cifra no hará más que aumentar.

La presbicia conlleva un estigma derivado de la limitación de la capacidad para desenvolverse con rapidez en muchas tareas que requieren enfocar tanto de lejos como de cerca, que en algún momento se producía casi inmediatamente. En el paciente con presbicia, estas tareas sólo pueden realizarse mediante el uso de gafas, lentes de contacto o después de someterse a una intervención quirúrgica invasiva. Una de tales modificaciones ópticas, el procedimiento de monovisión, puede ejecutarse con el uso de gafas, lentes de contacto o incluso cirugía. El procedimiento de monovisión corrige un ojo para el enfoque de cerca y el otro ojo para el enfoque de lejos. Sin embargo, la corrección de la monovisión suele ir acompañada de una pérdida de la percepción de la profundidad y de la visión de lejos, en particular con poca luz (por ejemplo de noche). Otros procedimientos quirúrgicos que se han desarrollado para aliviar la presbicia incluyen: (1) la implantación de lentes intraoculares (INTRACOR®; marca registrada de Technolas Perfect Vision GMBH); (2) la remodelación de la córnea (PresbyLASIK y queratoplastia conductiva); (3) la expansión de la banda esclerótica; y (4) la implantación de lentes intracorneales (Flexivue Microlens®; marca registrada de PresbiBio LLC, Kamra®; marca registrada de AcuFocus, Inc. y Vue+). Las lentes intracorneales Kamra® fabricadas por AcuFocus funcionan incrustando un agujero estenoico en la córnea para aumentar la profundidad de enfoque. Puede conseguirse un efecto similar con agentes mióticos generales, tales como pilocarpina (un agonista no selectivo de los receptores muscarínicos de la acetilcolina), carbachol (agonista no selectivo de los receptores muscarínicos de la acetilcolina) y yoduro de fosfolina (un inhibidor de la acetilcolinesterasa). Estos agentes mióticos generales desencadenan un aumento de la contracción del músculo ciliar e inducen la acomodación de cualquier reserva restante, mejorando la visión de cerca a expensas de la visión de lejos en individuos que aún conservan alguna función acomodativa. Aunque estos agentes mióticos generales también crean una mejor profundidad de enfoque mediante un efecto de agujero estenoico inducido por la miosis pupilar (es decir, constricción), en la medida en que se produzca la acomodación, el efecto de agujero estenoico sólo compensa parcialmente la miopía acomodativa inducida para la distancia. En algunos casos, tal como con pilocarpina o carbachol, la acomodación inducida puede crear hasta 5 dioptrías o más de miopía inducida, lo que da lugar a una miopía inducida que provoca visión borrosa de lejos en general y durante el desplazamiento del punto focal de lejos a cerca. Estos agentes mióticos generales

también provocan un enrojecimiento importante, congestión nasal severa y crean espasmos del músculo ciliar, que suele provocar molestias que pueden ser graves y duraderas. En casos extremos, tales espasmos del músculo ciliar pueden provocar un desprendimiento de retina.

5 En varias patentes y solicitudes de patente se han descrito agentes mióticos para el tratamiento de la presbicia. Las patentes de Estados Unidos n.º 6.291.466 y 6.410.544 describen el uso de pilocarpina para regular la contracción de los músculos ciliares con el fin de restablecer el estado de reposo del ojo y, potencialmente, su capacidad de acomodación.

10 La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2010/0016395 describe el uso de pilocarpina con el antiinflamatorio no esteroideo, diclofenaco, para reducir el dolor de cejas provocado por el espasmo ciliar y aumentar el tiempo de regulación de la contracción del músculo ciliar. La publicación de solicitud PCT Internacional WO/2013/041967 describe el uso de pilocarpina con oximetazolina o meloxicam para superar temporalmente afecciones oculares como la presbicia.

15 La patente de Estados Unidos 8.299.079 (HEK Development LLC) describe el uso de agentes mióticos generales de acción directa tales como pilocarpina, carbachol y yoduro de fosfolina con brimonidina a una concentración del 0,05 % al 3,0 % p/v. Sin embargo, el uso de concentraciones de brimonidina iguales o superiores al 0,05 % p/v produce un aumento de la hiperemia de rebote. Por ejemplo, se produce enrojecimiento de rebote en el 25 % de los pacientes
20 que utilizan brimonidina 0,20 % p/v (Alphagan®, marca registrada de Allergan, Inc.) dos veces al día.

Todos estos intentos de tratamiento miótico de la presbicia inducen una miopía transitoria de varias dioptrías que reduce la visión de lejos a aproximadamente una ceguera legal o peor, a expensas de una mejora de la visión de cerca durante toda la duración de su acción, que normalmente dura varias horas.

25 Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de un tratamiento de la presbicia que sea no invasivo y cómodo, con efectos secundarios mínimos. Específicamente, existe la necesidad de una composición oftalmológica que permita a una persona que sufre presbicia enfocar objetos cercanos sin efectos secundarios significativos tales como la disminución de la visión de lejos, visión borrosa, dolor, enrojecimiento, deterioro de la conducción nocturna o
30 incapacitación de la visión con poca luz, congestión nasal inducida o riesgo de desprendimiento de retina. Además, dicho tratamiento debe proporcionar un inicio rápido en minutos y una duración del efecto completo de varias horas durante las cuales se consigue una miosis pupilar de entre aproximadamente 1,65 - 2,40 mm y, más preferentemente, de 1,80 mm - aproximadamente 2,2 mm.

35 El documento US 6 410 544 B1 proporciona una composición conservante para proteger las soluciones oftálmicas del ataque microbiano

Francois J *et al.* (Ophthalmologica, vol.175, no. 6, 1 de enero de 1977, doi: 10.1159/000308677) presentan un estudio
40 ultrasónico del efecto de diferentes mióticos sobre los componentes oculares

El documento US 8.299.079 B2 se refiere al uso de uno o más fármacos parasimpaticomiméticos junto con uno o más agonistas alfa para crear una miosis ópticamente beneficiosa para, por ejemplo, tratar temporalmente la presbicia.

Sumario de la invención

45 La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

Las referencias a los métodos de tratamiento mediante terapia en la presente descripción deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en
50 esos métodos.

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden aceclidina para su uso en el tratamiento de la presbicia en donde la aceclidina está en una concentración de aproximadamente 1,25 % a aproximadamente 1,85 %
55 p/v, en donde p/v denota peso por volumen y en donde aproximadamente es +/-10 % del valor particular que modifica.

En el presente documento también se divulga una composición oftalmológica para el tratamiento de la presbicia que comprende aceclidina y un agente ciclopléjico.

60 En el presente documento también se divulga una composición oftalmológica para el tratamiento de la presbicia que comprende aceclidina y un agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico.

En el presente documento también se divulga una composición oftalmológica para el tratamiento de la presbicia que comprende aceclidina, un agente ciclopléjico y un agonista selectivo de los receptores α -2 adrenérgicos.

65 En el presente documento también se divulga una composición oftalmológica que comprende:

aceclidina;
opcionalmente un agente ciclopléjico;
opcionalmente un agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico;
un potenciador de la viscosidad; y
5 un tensioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en un tensioactivo aniónico, un tensioactivo no iónico o una combinación de los mismos.

En ciertos casos, el potenciador de la viscosidad es carboximetilcelulosa;
el tensioactivo aniónico se selecciona entre el grupo que consiste en una ciclodextrina gamma, Captisol® (Captisol es una marca registrada de Cydex Pharmaceuticals), lauril sulfato sódico y éster lauril sulfato sódico; y el tensioactivo no iónico se selecciona entre el grupo que consiste en un poloxámero, un polisorbato, Span® 20-80 (Span es una marca registrada de Uniqema Americas Inc.), un polioxilalquilo, una ciclodextrina y derivados de los mismos.

En el presente documento también se divulga una composición oftalmológica que comprende:

aceclidina;
opcionalmente un agente ciclopléjico;
opcionalmente un agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico; y
20 un tensioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en Captisol®, estearato de polioxilo 40 y beta-ciclodextrina de 2-hidroxipropilo.

En el presente documento también se divulga una composición oftalmológica que comprende:

aceclidina;
25 opcionalmente un agente ciclopléjico;
opcionalmente un agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico;
un tensioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en Captisol®, estearato de polioxilo 40 y beta-ciclodextrina de 2-hidroxipropilo; y
30 uno o más tensioactivos no iónicos adicionales.

En otras realizaciones determinadas, el uno o más tensioactivos no iónicos adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en el poloxámero 188, estearato de polioxilo 40, aceite de ricino de polioxilo 35, polisorbato, Span® 20-80, tiloxapol y combinaciones de los mismos.

En el presente documento también se divulga una composición oftalmológica que comprende:

aceclidina;
opcionalmente un agente ciclopléjico; y
opcionalmente un agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico,
40 en donde el agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico se selecciona entre el grupo que consiste en brimonidina, dexmedetomidina, fadolmidina y guanfacina.

En el presente documento también se divulga una composición oftalmológica que comprende:

aceclidina;
opcionalmente un agente ciclopléjico; y
opcionalmente un agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico,
en donde el agente expansor se selecciona entre el grupo que consiste en pirenzepina, tropicamida, Cyclogyl® (Cyclogyl es una marca registrada de Alcon Research, LTD), metioduro de 4-difenilacetoxi-N-metilpiperidina (4-DAMP), xanomelina, otenzepad y una combinación de los mismos; en realizaciones preferidas el agente ciclopléjico es tropicamida.

En algunos casos, una composición de la presente invención tiene un pH mayor o igual a aproximadamente 5,5, preferentemente superior o igual a 6,0, más preferentemente mayor o igual a 6,5 y lo más preferentemente mayor o igual a 7,0.

En el presente documento también se divulga una composición oftalmológica que comprende:

aceclidina;
60 opcionalmente un agente ciclopléjico;
opcionalmente un agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico; y
un gel *in situ*.

El gel *in situ* puede seleccionarse entre el grupo que consiste en Carbopol® (Carbopol es una marca registrada de Lubrizol Advanced Materials, Inc.) a una concentración de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 0,4 % p/v, alginato, pectina, goma xantana y goma guar.

En el presente documento también se divulga un método para tratar la presbicia que comprende administrar a un paciente que lo necesite una composición de la presente invención.

- 5 En el presente documento también se divulga un método para tratar la presbicia que comprende administrar a un paciente que lo necesite una composición que comprende aceclidina y, opcionalmente, un agonista α -2 adrenérgico y/o un agente ciclopléjico,
 en donde el tratamiento puede combinarse en una única formulación o en múltiples formulaciones o mediante la administración conjunta o secuencial de un agonista α -2 adrenérgico y/o la administración conjunta o secuencial de
 10 un agente ciclopléjico o, preferentemente, la administración conjunta o secuencial de ambos.

En el presente documento también se divulga un método para aumentar la profundidad de campo visual (es decir, la profundidad de enfoque) que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición oftalmológica de la presente invención.

15 En el presente documento también se divulga un método para aumentar la percepción visual de profundidad al mejorar la visión de cerca sin ayuda que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición oftalmológica de la presente invención en ambos ojos (visión binocular), en donde dicha binocularidad mejora aún más la visión de cerca que la de cualquiera de los ojos por separado.

20 En el presente documento también se divulga un método para inducir miosis pupilar que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición oftalmológica de la presente invención.

25 En el presente documento también se divulga un método para inducir miosis pupilar que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición oftalmológica de la presente invención, en donde la miosis pupilar es de aproximadamente 1,40 a aproximadamente 2,0 milímetros.

30 En el presente documento también se divulga un método para inducir miosis pupilar que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición oftalmológica de la presente invención, en donde la miosis pupilar es de aproximadamente 1,50 a aproximadamente 1,70 milímetros.

35 En el presente documento también se divulga un método para inducir miosis pupilar que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición oftalmológica de la presente invención, en donde la miosis pupilar es de aproximadamente 1,80 a aproximadamente 2,0 milímetros.

40 En el presente documento también se divulga un método para inducir miosis pupilar que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición oftalmológica de la presente invención, en donde la miosis pupilar es de aproximadamente 1,50 a aproximadamente 1,70 milímetros y en donde la duración del efecto miótico es de al menos aproximadamente 4 horas.

45 En el presente documento también se divulga un método para inducir miosis pupilar que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición oftalmológica de la presente invención, en donde la miosis pupilar es de aproximadamente 1,50 a aproximadamente 1,70 milímetros y en donde la duración del efecto miótico es de al menos aproximadamente 6 horas.

50 En el presente documento también se divulga un método para inducir miosis pupilar que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición oftalmológica de la presente invención, en donde la miosis pupilar es de aproximadamente 1,50 a aproximadamente 1,70 milímetros y en donde la duración del efecto miótico es de al menos aproximadamente 7,5 horas.

55 En el presente documento también se divulga un método para inducir miosis pupilar que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición oftalmológica de la presente invención, en donde la miosis pupilar es de aproximadamente 1,50 a aproximadamente 1,70 milímetros y en donde la duración del efecto miótico es de al menos aproximadamente 9 horas.

60 En el presente documento también se divulga un método para inducir miosis pupilar que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición oftalmológica de la presente invención, en donde la miosis pupilar es de aproximadamente 1,50 a aproximadamente 2,50 milímetros y en donde la duración del efecto miótico es de al menos aproximadamente 9 horas.

65 En el presente documento también se divulga un método para inducir miosis pupilar que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición oftalmológica de la presente invención, en donde la miosis pupilar es de aproximadamente 1,80 a aproximadamente 2,00 milímetros y en donde la duración del efecto miótico es de al menos aproximadamente 4 horas.

En el presente documento también se divulga un método para inducir miosis pupilar que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición oftalmológica de la presente invención, en donde la miosis pupilar es de aproximadamente 1,80 a aproximadamente 2,00 milímetros y en donde la duración del efecto miótico es de al menos aproximadamente 6 horas.

En el presente documento también se divulga un método para inducir miosis pupilar que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición oftalmológica de la presente invención, en donde la miosis pupilar es de aproximadamente 1,80 a aproximadamente 2,00 milímetros y en donde la duración del efecto miótico es de al menos aproximadamente 7,5 horas.

En el presente documento también se divulga un método para inducir miosis pupilar que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición oftalmológica de la presente invención, en donde la miosis pupilar es de aproximadamente 1,80 a aproximadamente 2,00 milímetros y en donde la duración del efecto miótico es de al menos aproximadamente 9 horas.

En el presente documento también se divulga un método para inducir miosis pupilar de aproximadamente 1,35 a 2,0 mm sin acomodación o con una acomodación mínima de aproximadamente 0,50 dioptrías o menos, de tal manera que se consiga una mejora de la profundidad de enfoque sin pérdida apreciable de la visión de lejos u otra degradación de la calidad de la visión de lejos.

En el presente documento también se divulga un método para inducir miosis pupilar de aproximadamente 1,50 a 2,4 mm con acomodación clínicamente insignificante, de tal manera que se consigue una mejora de la profundidad del enfoque sin pérdida apreciable de la visión de lejos u otra degradación de la calidad de la visión de lejos, y un diámetro pupilar mínimo máximo normalmente de aproximadamente 30 a 60 minutos después de la instilación puede modularse mediante la adición de un agente ciclopéjico sin inducción de astigmatismo irregular, midriasis pupilar (es decir, dilatación del músculo radial del iris), o pérdida sustancial de la duración del efecto.

En el presente documento también se divulga un método para mejorar la visión en un sujeto con ametropía (anomalía de la visión), que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

En el presente documento también se divulga un método para mejorar la visión en un sujeto con ametropía, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención, en donde la ametropía se selecciona entre el grupo que consiste en miopía, hipermetropía, astigmatismo regular, astigmatismo irregular y altos grados de astigmatismo regular.

La presente divulgación se refiere además a eliminar las aberraciones ópticas inducidas por la irregularidad de la córnea, opacidades o grados muy altos de astigmatismo regular que incluyen regiones adyacentes o periféricas a la zona óptica central de 1,5 mm e inducen de este modo una mejora de la agudeza visual y la calidad de la visión al filtrar estas ópticas aberrantes en quienes padecen astigmatismo irregular o grados altos de astigmatismo más regular, tal como se produce en enfermedades tales como queratocono, neblina corneal inducida por queratectomía fotorrefractiva, queratitis lamelar difusa ("DLK") (DLK post-lasik), otra irregularidad iatrogénica inducida en la córnea, tal como incisión de cataratas, ampollas de filtración del glaucoma, válvulas de glaucoma implantadas, lentes corneales con o sin extracción, ectasia posterior a cirugía corneal (lasik) y secundaria a infección.

La presente divulgación se refiere además a mejorar la agudeza en relación con el error de refracción no corregido existente. Sobre esta mejora de la agudeza, los pacientes que actualmente precisan lentes de contacto tóricas para el astigmatismo con una comodidad reducida y una óptica que puede desplazarse durante cada parpadeo pueden, en muchos casos, necesitar únicamente lentes de contacto blandas no tóricas o no necesitar lentes de contacto. Además, aquellos que necesitan lentes de contacto permeables al gas pueden dejar de necesitarlas o necesitar únicamente lentes de contacto blandas mucho más cómodas. Los pacientes con grados elevados de astigmatismo pueden no necesitar corrección o necesitar una corrección astigmática reducida. Los pacientes con un grado de miopía de pequeño a moderado pueden necesitar menos corrección o dejar de necesitarla. Los pacientes con grados de hipermetropía de pequeños a moderados pueden no necesitar corrección o necesitar una corrección reducida.

La presente divulgación se refiere a métodos y composiciones oftalmológicas para la mejora de la visión.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una representación gráfica de los efectos de la pilocarpina y la aceclidina con o sin tropicamida y con o sin vehículo sobre la visión de cerca y de lejos en un paciente mayor de 45 años.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento de la presbicia que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica que comprende aceclidina en donde la

aceclidina está en una concentración de aproximadamente 1,25 % a aproximadamente 1,85 % p/v, en donde p/v denota peso por volumen y en donde aproximadamente es +/-10 % del valor particular que modifica. Sorprendente e inesperadamente, se ha descubierto que la aceclidina mejora la reversión de la presbicia con efectos secundarios insignificantes de día o de noche (cuando la visión incluye uno o más fuentes de luz directa o reflejada) utilizando composiciones de la presente invención.

Las composiciones de la presente invención tratan la presbicia mejorando la profundidad de enfoque en pacientes con presbicia mediante la administración al ojo de una composición oftalmológica que reduce la dilatación de la pupila en la oscuridad o con luz tenue, produce un grado y una duración determinados de miosis sin acomodación, proporciona blanqueamiento cosmético y/o profilaxis del enrojecimiento inducido. Las composiciones de la presente invención tampoco provocan un rebote pupilar significativo, taquifilaxia, espasmos ciliares, inducción de miopía o reducción de la visión de lejos. Adicionalmente, las composiciones de la presente invención permiten mejorar la agudeza visual y la percepción de la profundidad en el tratamiento binocular (ambos ojos). La composición oftalmológica de la presente invención crea sorprendentemente una pupila de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,4 mm en el plano anterior del iris y de aproximadamente 2,0 mm en la superficie corneal con un aumento insignificante del tono acomodativo y con una reducción o ablación del enrojecimiento que, por lo demás, es una característica distintiva del uso de agentes mióticos. Esta miosis pupilar con tono acomodativo muy disminuido o ausente es superior al efecto de agujero estenopeico de las lentes corneales Kamra® y Flexivue Microlens®. La miosis pupilar es superior porque la constricción de la pupila real no da lugar a la grave alteración de la visión nocturna que conlleva, causada por los bordes de dispersión de la luz de los orificios precorneales creados por las lentes. Una mayor miosis pupilar proporciona un mayor campo de visión y la transmisión de una luz más focalizada. El uso de aceclidina tiene un efecto mínimo sobre el músculo ciliar longitudinal, reduciendo así el riesgo de desprendimiento de retina en comparación con el uso de agonistas muscarínicos generales tales como pilocarpina y carbachol. La inclusión adicional de un agente ciclopléjico sólo produjo 0,04 mm de descenso de la cámara anterior. La aceclidina en particular como potenciada para la presente invención también tiene mayor magnitud, duración y control del diámetro mínimo de la pupila. Las composiciones de la presente invención logran estas ventajas al tiempo que tienen efectos insignificantes sobre la acomodación, evitando así el desenfoque de la distancia que normalmente se observa en los pacientes como respuesta a la miosis inducida por pilocarpina y/o carbachol. Cualquier efecto sobre la acomodación puede reducirse aún más o eliminarse totalmente en algunos casos preferentemente con un agente ciclopléjico. La aceclidina es capaz de producir el aumento de la profundidad de foco por miosis pupilar descrito en la presente divulgación sin necesidad de un agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico ("agonista α -2"). La miosis aumenta particularmente con el uso de las composiciones de la presente invención, lo que permite utilizar un agonista α -2 a bajas concentraciones para reducir el enrojecimiento ocular. Además, debido a la aparente y sorprendente selectividad de la aceclidina, la administración en el ojo afecta casi exclusivamente a la miosis pupilar y no a la contracción del músculo ciliar. Por lo tanto, la administración de aceclidina provoca miosis pupilar sin acomodación y el consiguiente desenfoque a distancia. Sin embargo, la aceclidina puede causar cierto enrojecimiento y dolor de cejas, y sin la mejora de la formulación de la presente invención puede producir una miosis pupilar inferior a la óptima o, a una concentración extremadamente alta, una miosis máxima superior a la deseada con oscurecimiento añadido de la visión en condiciones de iluminación escasa o ausente.

Ciertas realizaciones de la presente invención mejoran el grado preferido descubierto de miosis pupilar proporcionando un intervalo consistente de efecto de aproximadamente 1,50 - 2,20 mm para la mayoría de los pacientes utilizando una realización preferida de un tensioactivo no iónico y un potenciador de la viscosidad. Pueden obtenerse beneficios similares utilizando otros potenciadores de la permeación, en particular Carbopol®, y diversos aditivos de viscosidad que aumentan el tiempo de residencia del fármaco, tales como goma xantana, goma guar, alginato y otros geles *in situ* bien conocidos en la técnica. La presente invención impide además la congestión nasal que de otro modo se produciría cuando niveles sustanciales de aceclidina alcanzan la mucosa nasal, debido a las propiedades reológicas de las realizaciones preferidas.

La combinación de aceclidina y una concentración baja de un agonista selectivo de los receptores α -2 adrenérgicos (agonista α -2 o agonista α -2 adrenérgico), tal como fadolmidina, brimonidina o guanfacina, permite obtener el efecto miótico deseado con un enrojecimiento reducido o nulo. El uso de concentraciones bajas de un agonista α -2 selectivo da lugar a una reducción sustancial de la hiperemia con un riesgo muy reducido de hiperemia de rebote que se encuentra en concentraciones de aproximadamente 0,06 % p/v o más. Adicionalmente, el uso de concentraciones bajas de agonista α -2 selectivo no modifica negativamente la constricción pupilar provocada por la aceclidina. Por el contrario, el uso de 0,20 % p/v de brimonidina, cuando se aplica tópicamente para la modulación pupilar para la visión nocturna, da lugar a una taquifilaxia de modulación pupilar debida al aumento de los receptores α -2 en casi el 100 % de los sujetos tratados dentro de las cuatro semanas de uso.

De manera inesperada, la adición de un agente ciclopléjico resulta en la reducción de cualquier dolor de cejas o molestia asociada al reducir aún más el grado de espasmos ciliares en la instilación sin perjudicar la respuesta miótica. Esta falta de alteración de la respuesta miótica es un descubrimiento inesperado, como agentes ciclopléjicos en particular, tales como tropicamida, tienen conocidos efectos dilatadores de la pupila a concentraciones tan bajas como del 0,01 % p/v (Grünberger J. *et al.*, The pupillary response test as a method to differentiate various types of dementia, Neuropsychiatr, 2009, 23(1), pág. 57). Más concretamente, los agentes ciclopléjicos provocan midriasis pupilar (es decir, dilatación del músculo radial del iris). Además, la adición de un agente ciclopléjico al agente miótico aumenta

inesperadamente el tiempo en el que la pupila mantiene el intervalo de tamaño deseado sin restringirse demasiado. El efecto miótico máximo a los 30-60 minutos puede valorarse en relación inversa a la concentración ciclopléjica. Las concentraciones de tropicamida descubiertas en la presente divulgación causan aparentemente más relajación del músculo ciliar que de la musculatura radial del iris. De hecho, se descubre que la midriasis del iris se suprime mediante la adición de tropicamida a las composiciones que contienen concentraciones de aceclidina utilizadas en la presente divulgación, con, en cambio, un nivel de miosis más constante durante la duración del efecto miótico. Además, y bastante sorprendente, inesperada y ventajosamente, la adición de tropicamida puede reducir el grado de miosis pupilar máxima sin inducir midriasis, creando de este modo un tamaño pupilar más constante e ideal durante toda la miosis inducida por el fármaco. Este tamaño de pupila más consistente permite una visión ventajosamente cercana y lejana sin el oscurecimiento adverso o la pérdida de resolución debida a los límites de difracción en los tamaños de pupila muy reducidos que se observan en el pico de miosis pupilar (es decir, 1,25 mm).

Los agentes mióticos generales, tales como pilocarpina, carbachol y fosfolina diesterasa, son capaces de provocar miosis pupilar, lo que se traduce en una mejora de la visión de cerca de los pacientes con presbicia. Sin embargo, existe una reducción inversa de la visión a distancia asociada a estos agentes mióticos generales desde la miosis en el momento de efecto máximo y la acomodación que no se observa con la aceclidina. La administración conjunta de un agente ciclopléjico con aceclidina produce sorprendentemente una atenuación de esta reducción de la visión de lejos.

La comodidad, seguridad y eficacia de una realización preferida de una composición oftalmológica de la presente invención dan como resultado desde la presencia de un tensioactivo no iónico, tal como las cadenas alfa, beta o gamma de ciclodextrina, preferentemente 2-hidroxipropil beta-ciclodextrina ("HP β CD"), y/o derivado de éter sulfobutílico de β -ciclodextrina (Captisol®), estearato de polioxilo 40 o poloxámero 407; un agente mejorador de la viscosidad, tal como carboximetilcelulosa ("CMC"); un ajustador de la tonicidad, tal como cloruro de sodio; un conservante, tal como cloruro de benzalconio y un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0. Además, un aumento de la concentración del agente de viscosidad y del electrolito puede dar como resultado una reducción del enrojecimiento. Específicamente, si se aumenta la CMC de 0,50 % a 0,75 % p/v (preferentemente 0,80 % p/v) y el cloruro sódico de 0,25 % a 0,50 % p/v, da como resultado reducción del enrojecimiento.

Definiciones

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de una combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Como se usa en el presente documento, todos los valores numéricos se refieren a cantidades, pesos y similares, que se definen como "aproximadamente" cada valor particular es de más o menos 10 %. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente el 5 % p/v" debe entenderse como "del 4,5 % al 5,5 % p/v". Por lo tanto, las cantidades dentro del 10 % del valor reivindicado están comprendidas en el ámbito de las reivindicaciones.

Como se utiliza en el presente documento, "% p/v" se refiere al porcentaje en peso por volumen.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" se refiere aunque no de forma limitativa a una persona u otro animal.

El término "aceclidina" engloba sus sales, ésteres y aceclidina como mezcla racémica, enantiómero (+) de aceclidina y enantiómero (-) de aceclidina.

La expresión "agonistas selectivos de los receptores α -2 adrenérgicos" o "agonista α -2" engloba todos los agonistas de los receptores α -2 adrenérgicos que tienen una afinidad de unión de 900 veces o más por α -2 respecto a los receptores α -1 adrenérgicos, o de 300 veces o más por α -2a o α -2b respecto a los receptores α -1 adrenérgicos. El término abarca también las sales, ésteres, profármacos y otros derivados farmacéuticamente aceptables de agonistas selectivos del receptor α -2 adrenérgico.

La expresión "concentraciones bajas" o "dosis bajas" se refiere concentraciones de entre aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 0,065 % p/v; más preferentemente, de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,035 % (p/v); aún más preferentemente, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,035 % (p/v); e incluso más preferentemente, de aproximadamente 0,03 % a aproximadamente 0,035 % p/v.

El término "brimonidina" engloba, sin limitación, sales de brimonidina y otros derivados, y específicamente incluye, pero sin limitación, tartrato de brimonidina, D-tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalina y Alphagan®.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a revertir, aliviar, inhibir o ralentizar el avance de la enfermedad, trastorno o afección a los que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o afección.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" describe un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable

(es decir, sin causar un nivel inaceptable de efectos biológicos indeseables o interactuar de manera perjudicial).

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para producir el efecto biológico deseado, tal como un resultado beneficioso, incluyendo, sin limitación, la prevención, la disminución, la mejora o eliminación de los signos o síntomas de una enfermedad o trastorno. Por lo tanto, la cantidad total de cada componente activo de la composición farmacéutica o del método es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el sujeto. Por lo tanto, una "cantidad farmacéuticamente eficaz" dependerá del contexto en el que se administre. Puede administrarse una cantidad farmacéuticamente eficaz en una o más administraciones profilácticas o terapéuticas.

El término "profármacos" se refiere a compuestos, incluyendo, pero sin limitación, monómeros y dímeros de los compuestos de la invención, que tienen grupos escindibles y se convierten, en condiciones fisiológicas, en compuestos farmacéuticamente activos *in vivo*.

Como se utiliza en el presente documento "sales" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos parentales y que no son biológicamente o de otro modo perjudiciales a la dosis administrada. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que son, dentro del ámbito del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que es proporcionar a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 et seq.

Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la divulgación o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero sin limitación, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isotionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquilsulfatos como dimetil, dietil, dibutil y diamilsulfatos; halogenuros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De este modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido hialurónico, ácido málico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales de adición de bases pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la presente invención haciendo reaccionar un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cationes basados en metales alcalinos o alcalinotérreos tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y cationes cuaternarios de amonio y amina no tóxicos, incluidos amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, dietilamonio y etilamonio, entre otros. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

El término "éster" como se usa en el presente documento está representado por la fórmula $-OC(O)A^1$ o $-C(O)OA^1$, donde A^1 puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, un grupo heteroarilo u otro sustituyente adecuado.

Composiciones de la Invención

La presente invención se refiere a una composición oftalmológica que comprende aceclidina en donde la aceclidina está en una concentración de aproximadamente 1,25 % a aproximadamente 1,85 % p/v, en donde p/v denota peso por volumen y en donde aproximadamente es ± 10 % del valor particular que modifica. En una realización, la aceclidina tiene una concentración de aproximadamente 1,35 % a aproximadamente 1,65 % p/v. Como la aceclidina es una amina terciaria con asimetría, existen tanto un isómero óptico + como un isómero óptico - (donde en algunos estudios (+) es más potente y en otros se considera que (-) puede ser más potente). Para las concentraciones anteriores, la polarimetría demostró una proporción exactamente igual de isómeros (+) y (-) para estas

concentraciones. Por lo tanto, la alteración de esta relación podría modificar este intervalo de concentración de forma proporcional a un cambio en la relación.

La presente divulgación se refiere además a una composición oftalmológica que comprende un agonista muscarínico, preferentemente un tensioactivo no iónico por encima de su concentración micelar crítica para la composición, y un agente potenciador de la viscosidad; o, como alternativa, un agente gelificante *in situ*. En algunos casos, la viscosidad inicial de la composición en la aplicación tópica es superior a 20 cps, preferentemente 50 cps y, más preferentemente, por encima de 70 cps a bajo cizallamiento (1/s).

Los tensioactivos no iónicos adecuados para la presente invención incluyen ciclodextrinas, alquil polioxilos, poloxámeros o combinaciones de los mismos, y pueden incluir además combinaciones con otros tensioactivos no iónicos tales como polisorbato. En las realizaciones preferidas se incluye estearato de polioxilo 40 y, opcionalmente, Poloxámero 188, poloxámero 407, polisorbato 20, polisorbato 80, beta-ciclodextrinas cargadas iónicamente (por ejemplo aniónicas) con o sin una sal butirada (Captisol®) 2-hidroxiopropil beta-ciclodextrina ("HPβCD"), α-ciclodextrinas, gamma ciclodextrinas, aceite de ricino polioxilado 35 y aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40 o combinaciones de los mismos. Además, la sustitución por otros tensioactivos no iónicos compatibles con el uso oftalmológico permite obtener ventajas de formulación similares, que pueden incluir, aunque no de forma limitativa, uno o más de un tensioactivo no ionizante tal como poloxámero, poloxámero 103, poloxámero 123 y poloxámero 124, poloxámero 407, poloxámero 188 y poloxámero 338, cualquier análogo o derivado del poloxámero, polisorbato, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, cualquier análogo o derivado del polisorbato, ciclodextrina, hidroxipropil-β-ciclodextrina, hidroxipropil-γ-ciclodextrina, β-ciclodextrina metilada al azar, éter sulfobutílico de β-ciclodextrina, éter sulfobutílico de γ-ciclodextrina o glucosil-β-ciclodextrina, cualquier análogo o derivado de la ciclodextrina, polioxietileno, polioxipropilenglicol, un análogo o derivado del polisorbato, aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado, polioxietileno (200), polioxipropilenglicol (70), aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado, polioxilo, estearato de polioxilo, nonoxinol, etoxilatos de octofenol, etoxilatos de nonilfenol, caprioles, lauroglicol, PEG, Brij® 35 (Brij es una marca registrada de Uniqema Americas LLC), laurato de glicerilo, lauril glucósido, decilglucósido o alcohol cetílico; o tensioactivos zwitteriónicos tales como palmitoil carnitina, cocamida DEA, cocamida DEA derivados cocamidopropil betaína, o trimetil glicina betaína, ácido N-2(2-acetamido)-2-aminoetano sulfónico (ACES), ácido N-2-acetamido-iminodiacético (ADA), ácido N,N-bis(2-hidroxietyl)-2-aminoetano sulfónico (BES), 2-[Bis-(2-hidroxietyl)-amino]-2-hidroxietyl-propano-1,3-diol (Bis-Tris), ácido 3-ciclohexilamino-1-propanosulfónico (CAPS), ácido 2-ciclohexilamino-1-etanosulfónico (CHES), ácido N,N-bis(2-hidroxietyl)-3-amino-2-hidroxiopropano sulfónico (DIPSO), ácido 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazina propano sulfónico (EPPS), ácido N-2-hidroxietyl-piperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES), ácido 2-(N-morfolino)-etanosulfónico (MES), ácido 4-(N-morfolino)-butanosulfónico (MOBS), ácido 2-(N-morfolino)-propanosulfónico (MOPS), ácido 3-morfolino-2-hidroxiopropanosulfónico (MOPSO), 1,4-piperazina-bis-(ácido etanosulfónico) (PIPES), piperazin-N,N'-bis(ácido 2-hidroxiopropano sulfónico) (POPSO), ácido N-tris(hidroxietyl)metil-2-aminopropanosulfónico (TAPS), ácido N-[tris(hidroxietyl)metil]-3-amino-2-hidroxiopropanosulfónico (TAPSO), ácido N-tris(hidroxietyl)metil-2-aminopropanosulfónico (TES), 2-amino-2-hidroxietyl-propano-1,3-diol (Tris), tiloxapol y Span® 20-80. En algunos casos puede preferirse la adición de un tensioactivo aniónico tal como lauril sulfato sódico y/o éster lauril sulfato sódico.

Los geles oftalmológicos *in situ* que pueden sustituirse o añadirse adicionalmente a uno o más tensioactivos no iónicos incluyen, pero sin limitación, gelatina, carbómeros de diversos pesos moleculares, incluidos los carbómeros 934 P y 974 P, gomas xantana, ácido alginico (alginate), gomas guar, goma garrofin, quitosano, pectinas y otros agentes gelificantes bien conocidos por los expertos en la técnica.

En algunos casos, el tensioactivo no iónico es estearato de polioxilo 40 en una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 % p/v, más preferentemente a aproximadamente 5,5 % p/v.

Se ha observado que el estearato de polioxilo 40 potencia el efecto de reducción del enrojecimiento preferentemente sobre las soluciones acuosas y otros tensioactivos no iónicos tales como poloxámero 407, en particular en presencia de un agonista α-2.

Los potenciadores de la viscosidad adecuados para la presente invención incluyen, pero sin limitación, carboximetilcelulosa ("CMC"), metilcelulosa, metilcelulosa 4000, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxilpropilmetilcelulosa 2906, carboxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o hidroxietilcelulosa, ácido hialurónico, dextrano, polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, gelano, carragenina, ácido alginico, polímero de carboxivinilo o combinaciones de los mismos. En algunos casos, el potenciador de viscosidad tendrá una viscosidad de equilibrio entre 10 centipoise ("cps") y 100 cps entre parpadeos y 30 cps o menos, preferentemente 20 cps o menos y más preferentemente 15 cps o menos durante un parpadeo. En algunos casos, el potenciador de la viscosidad es de 0,62 % a 1,25 % p/v de CMC, más preferentemente de 0,75 % a 0,87 % p/v de CMC (1 % = 2.500 centipoise), y lo más preferentemente 0,80 % p/v de CMC (1 % en agua = 2.500 centipoise).

Sin desear quedar ligado a una teoría particular, parece que la combinación de tensioactivo no iónico y potenciador de la viscosidad da lugar a partículas de diámetro nanométrico que son, por ejemplo, esféricas, otras barras o elipsoides de forma geométrica, que se agregan tal como en bicapas. Estas partículas tienen una tensión superficial

baja y pueden tener una viscosidad relativamente alta, permitiendo ambas cosas un tiempo de residencia prolongado con un flujo mínimo con lágrimas que salen del punto lagrimal, permitiendo así una mejor penetración en la capa mucosa de la lágrima y en la córnea y una penetración reducida en la mucosa nasal y un efecto local, así como una absorción sistémica reducida. Una vez aplicada tópicamente, una viscosidad inicial muy superior a 20 cps impide el drenaje nasolagrimal y la congestión nasal por la aceclidina, que es un fármaco colinérgico vasodilatador directo y, por lo demás, puede provocar cierto grado de congestión nasal. Esta comodidad se consigue sin efectos secundarios sistémicos por la entrada vascular nasolagrimal en la circulación, supresión de los efectos directos sobre la mucosa nasal que provocan congestión nasal, como se desprende de las composiciones acuosas de aceclidina.

El agonista selectivo α -2 puede incluirse dentro de la composición de la presente divulgación o aplicarse tópicamente, preferentemente sólo unos minutos antes o, menos preferentemente, sólo unos minutos después, si se desean medios adicionales para reducir la congestión nasal o el enrojecimiento en sujetos sensibles. Los agonistas α -2 selectivos adecuados para la presente divulgación tienen una actividad agonista α -1 mínima a bajas concentraciones. Por ejemplo, para brimonidina o fadolmidina, entre el 1 % y el 2 % p/v se considera extremadamente alto, entre el 0,5 % y el 1,0 % p/v todavía altamente inductor de los receptores α -1 y tóxico a efectos de la presente divulgación. Además, entre el 0,10 % y el 0,5 % p/v sigue siendo demasiado elevado e incluso entre el 0,070 % y el 0,10 % p/v se asocia a una incidencia de hiperemia de rebote superior a la preferida (sin embargo, en el caso de la dexmedetomidina, su mayor lipofilicidad y penetración intraocular reduce el riesgo de rebote en este intervalo). Sólo un 0,065 % p/v o menos es potencialmente aceptable, donde para la mayoría de los agonistas α -2, según el grado de selectividad se desea un 0,050 % p/v o incluso más preferentemente un 0,035 % p/v o menos. Por otra parte, puede producirse cierto grado de actividad útil con uno o más órdenes de magnitud de reducción adicional de la concentración. Los casos, brimonidina, fadolmidina y guanfacina, de la presente divulgación estimulan preferentemente los receptores α -2 adrenérgicos y aún más preferentemente los receptores α -2b adrenérgicos, de modo que los receptores α -1 adrenérgicos no se estimulan suficientemente como para provocar una constricción arteriolar excesiva de los grandes vasos y una isquemia vasoconstrictora. Además, se ha descubierto que impedir o reducir el enrojecimiento por los fármacos que de otro modo inducen directamente enrojecimiento, tal como el agonista de acetilcolina, aceclidina, mejora el cumplimiento en sujetos sensibles que pueden haber inducido enrojecimiento o congestión nasal incluso con formulaciones de la presente divulgación que no incluyen un agonista α -2. Sin embargo, dado que los agonistas α -2 se desplazan a su equilibrio ionizado un pH ácido se compensa en cierta medida por el hecho de que dichos agonistas ejercen un mayor efecto a pH neutro o alcalino. Por lo tanto, cada agonista α -2 tiene un intervalo de pH preferido en función de su lipofilicidad y valor de pKa cuando se añade a las composiciones de la invención con aceclidina. Para la presente divulgación, mientras que el pH está en el intervalo de 5,0 a 8,0 es tolerado, los casos preferidos son a pH de 5,5 a 7,5 y, más preferentemente, de 6,5 a 7,0. Además, se ha descubierto que las ciclodextrinas y/o el estearato de polioxilo 40 como componente tensioactivo no iónico o como único tensioactivo no iónico, dan lugar a un mayor efecto blanqueador cuando se incluye en la composición el agonista α -2 en lugar del poloxámero 407. El agonista α -2 puede opcionalmente aplicarse por separado o en ciertos casos preferentemente con formulaciones de la presente invención que no incluyen un agonista α -2, tal como aquellas fórmulas con estearato de polioxilo 40 5,5 % p/v como tensioactivo no iónico, aunque el agonista α -2 no es necesario salvo en el caso de sujetos sensibles ocasionales. La fadolmidina representa el agonista α -2 con mayor hidrofiliicidad y, por lo tanto, alta retención en superficie para la presente divulgación. La guanfacina también es altamente selectiva e hidrófila. La brimonidina es altamente selectiva con una lipofilicidad moderada. Finalmente, la dexmedetomidina tiene una alta selectividad con alta lipofilicidad que puede usarse con menor eficacia para reducir el enrojecimiento a efectos de la presente divulgación (aunque posiblemente induzca fatiga como efecto secundario en algunos pacientes). En un caso usando estearato de polioxilo 40 5,5 % p/v; 0,80 % p/v de CMC; 0,037 % p/v de NaCl; 0,015 % p/v de EDTA, tampón borato 5 mM y 0,007 % p/v de BAK da lugar a un enrojecimiento de aproximadamente 1,0 a 1,5 sobre 4 que es transitorio y dura aproximadamente diez minutos y a los 30 minutos vuelve aproximadamente al valor basal.

En un caso, el agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico es un compuesto que tiene una afinidad de unión de aproximadamente 900 veces o más, y aún más preferentemente de aproximadamente 1000 veces o más, y, lo más preferentemente, de aproximadamente 1500 veces o más.

El agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico puede estar presente en una concentración de entre aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 0,065 % p/v; más preferentemente, de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,035 % (p/v); aún más preferentemente, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,035 % (p/v); e incluso más preferentemente, de aproximadamente 0,020 % a aproximadamente 0,035 % p/v.

En un caso, el receptor α -2 adrenérgico selectivo se selecciona entre el grupo que consiste en brimonidina, guanfacina, fadolmidina, dexmedetomidina, (+)-(S)-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona, 1-[(imidazolidin-2-il)imino]indazol y mezclas de estos compuestos. Los análogos de estos compuestos que funcionan como agonistas α -2 altamente selectivos también pueden usarse en composiciones de la presente invención.

En un caso, agonista α -2 adrenérgico selectivo se selecciona entre el grupo que consiste en fadolmidina, guanfacina y brimonidina. En otro caso, el agonista α -2 selectivo es brimonidina en forma de una sal a una concentración de 0,025 % a 0,065 % p/v, más preferentemente de 0,03 % a 0,035 % p/v. En un caso, la sal es una sal de tartrato.

En otro caso, el agonista α -2 selectivo es fadolmidina a una concentración de aproximadamente 0,005 % a

aproximadamente 0,05 % p/v, más preferentemente de 0,02 % a aproximadamente 0,035 % p/v en forma de sal de clorhidrato ("HCl").

En otro caso, el agonista α -2 selectivo es guanfacina a una concentración de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 0,05 % p/v, más preferentemente de 0,02 % a aproximadamente 0,035 % p/v en forma de sal de HCl.

En otro caso, el agonista α -2 selectivo es dexmedetomidina a una concentración de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 0,05 % p/v, más preferentemente de 0,04 % a aproximadamente 0,05 % p/v en forma de sal de HCl.

En otro caso, se ha observado que un pH inferior al fisiológico potencia el efecto blanqueador de la brimonidina, preferentemente un pH de 4,5 a 6,5 y, más preferentemente, un pH de 5,5 a 6,0. Sin embargo, la reducción del enrojecimiento se consigue a todos los pH y la mejora de la absorción de aceclidina se produce a pH alcalino, de tal manera que se produce un mayor efecto a partir de una concentración dada y, por lo tanto, mientras que es eficaz en intervalos de pH de 4,5 a 8,0, para la presente divulgación se prefiere un intervalo de pH de 6,5 a 7,5 y, lo más preferentemente, de 7,0 a 7,5.

La presente divulgación se refiere además a una composición oftalmológica que comprende además un agonista ciclopéjico. Es un descubrimiento sorprendente y totalmente inesperado de la presente divulgación que ciertos agentes ciclopéjicos pueden combinarse con agentes mióticos, en particular para la presente invención, aceclidina, sin reducir el inicio miótico, la magnitud o la duración; y atenuar aún más el pico de efecto miótico que normalmente se produce coincidiendo con el momento de máxima absorción en las formulaciones acuosas para proporcionar una miosis constante frente al tiempo tras el inicio desde 15 a 30 minutos hasta 6 a 10 horas dependiendo de la formulación deseada. La adición del agente ciclopéjico reduce también cualquier molestia residual asociada que, de otro modo, podría producirse poco después de la instilación, que presumiblemente es consecuencia de espasmos ciliares o de una miosis pupilar excesiva.

Los agentes ciclopéjicos adecuados para la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, atropina, Cyclogyl®, hioscina, pirenzepina, tropicamida, atropina, metbromuro de 4-difenilacetoxi-N-metilpiperidina (4-DAMP), AF-DX 384, metocramina, tripitramina, darifenacina, solifenacina (Vesicare), tolterodina, oxibutinina, ipratropio, oxitropio, tiotropio (Spriva) y otenzepad (también conocido como AF-DX 116 u 11-[[2-(dietilamino)metil]-1-piperidinil]acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3b][1,4]benzodiazepina-6-ona). En un caso, el agente ciclopéjico es tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,10 % p/v, más preferentemente de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,080 % p/v y aún más preferentemente de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 0,06 % p/v. En otro caso, el agente ciclopéjico es una mezcla de tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 0,07 % p/v o pirenzepina u otenzepad a una concentración de aproximadamente 0,002 % a aproximadamente 0,05 % p/v.

En un caso, se descubrió que 0,01 % p/v de tropicamida reducía ligeramente el dolor de cejas, del 0,030 % p/v reducía aún más el dolor de cejas y del 0,04 % a aproximadamente el 0,07 % p/v eliminaba completamente el dolor de cejas sin reducción del diámetro promedio de la miosis pupilar durante la duración del efecto. La tropicamida en algunos casos ha demostrado una sensibilidad completamente inesperada del efecto, donde a aproximadamente el 0,04 % p/v reduce o elimina de forma inesperada y muy eficaz el dolor de cejas y el espasmo ciliar, reduciéndose muy notablemente al 0,042 % p/v y ausente al 0,044 % p/v en un caso sin ciclopejía (sorprendente debido a su uso común como agente dilatador de la pupila). Aun así, la tropicamida no redujo el grado medio de miosis pupilar, el momento de aparición de la miosis pupilar o los beneficios visuales posteriores. Por el contrario, la tropicamida atenuó el pico de miosis observado en las formulaciones acuosas para crear un efecto miótico suave y constante a lo largo del tiempo. Permitía modular el pico de miosis pupilar para lograr un efecto más uniforme en el tiempo sin dilatación como se ha descubierto con su uso anterior. Específicamente, la tropicamida es útil para impedir la constricción transitoria por debajo de 1,50 mm a los 30 a 60 minutos después de la aceclidina en algunos casos y para reducir el oscurecimiento transitorio excesivo y no deseable de la visión que, de otro modo, podría producirse al inicio del pico de aproximadamente 30 minutos. Como ejemplo, una composición oftalmológica que comprende un 1,53 % p/v de aceclidina, 5 % p/v de HP β CD, 0,75 % p/v de CMC, 0,25 % p/v de NaCl, 0,01 % p/v de BAK y un tampón fosfato a pH 7,0; o 1,45 % p/v de aceclidina; 5,5 % p/v de estearato de polioxilo 40; 0,80 % p/v de CMC; 0,037 % p/v de NaCl; 0,015 % p/v de EDTA; 0,007 % p/v de BAK y tampón fosfato 5 mM a pH 7,0; se varió desde el 0,040 % p/v de tropicamida, donde se observó un oscurecimiento moderado, al 0,044 % p/v de tropicamida, donde el oscurecimiento se hizo casi indetectable, salvo en condiciones de luz extremadamente tenue. Esta modulación adicional del tamaño de la pupila con un agente ciclopéjico permite concentraciones de aceclidina suficientes para un efecto prolongado, al tiempo que atenúa el pico de constricción excesiva que es no deseable, así como cualquier dolor de cejas incómodo. Sorprendentemente y debido a su naturaleza de acción corta, la tropicamida consigue este efecto de atenuación sin causar midriasis. Además, en un caso, se descubrió que 0,014 % p/v de tropicamida reducía el dolor de cejas, 0,021 % p/v reducía aún más el dolor de cejas y 0,028 % al 0,060 % p/v y en algunas realizaciones hasta el 0,09 % p/v eliminaba completamente el dolor de cejas sin ciclopejía (es decir, parálisis del músculo ciliar del ojo).

Se ha descubierto que para una mezcla racémica 50:50 de isómeros ópticos (+) y (-) de aceclidina (donde en algunos

estudios (+) es más potente y en otros se considera que (-) puede ser más potente), los efectos de la tropicamida pueden variar en función de la proporción entre aceclidina y tropicamida. Por ejemplo, en una composición oftalmológica de la presente divulgación que comprende el 1,55 % p/v de aceclidina, el 5,5 % p/v de HP β CD o en una realización preferente estearato de polioxilo 40, 0,75 % p/v de CMC (1 % = 2.500 centipoise), el 0,25 % p/v de NaCl y el 0,01 % p/v de BAK y a pH 7,5, se puede diferenciar 0,042 % p/v de tropicamida de incluso el 0,035 % p/v, demostrando el primero una visión nocturna normal en interiores y el segundo un ligero oscurecimiento que se hace más perceptible a concentraciones aún más bajas. En concentraciones más altas, tal como de aproximadamente el 0,075 % a aproximadamente el 0,090 % p/v de tropicamida, comienza la pérdida de la constricción pupilar en el intervalo óptimo de 1,50 mm a 1,80 mm y comienza a producirse una midriasis franca a concentraciones más elevadas. Como la proporción de isómeros puede alterar la concentración efectiva, esto debe tenerse en cuenta en la eficacia clínica prevista al usar aceclidina; en algunos casos de la presente divulgación se usó un polarímetro para determinar una proporción exacta de isómeros 50:50 (comunicación personal Toronto Research Chemicals).

La figura 1 muestra el efecto de un agente miótico con o sin un agente ciclopléjico y con o sin un vehículo. El sujeto es un sujeto emétrope de más de 45 años con una visión de cerca basal de 20,100 y una visión de lejos basal de 20,20. La administración tópica en el ojo de pilocarpina al 1 % p/v en solución salina produce una mejora de la visión de cerca a 20,40 (8a), sin embargo esta mejora se produce a expensas de una reducción de la visión de lejos a 20,100 (8b). La adición de 0,015 % p/v de tropicamida produce una mejora de la visión de cerca hasta 20,25 (9a) y una disminución de la reducción de la visión de lejos hasta 20,55 (9b), aunque en ciertos casos con cierto astigmatismo irregular inducido (zonas ligeramente manchadas en el campo visual de lectura). La administración tópica de 1,55 % p/v de aceclidina en solución salina produce una mejora de la visión de cerca a 20,40 durante un período prolongado de 6 horas (10a) sin ningún efecto sobre la visión de lejos de referencia (10b). 10c y 10d muestran los efectos de la administración de aceclidina en un vehículo compuesto por 5,5 % p/v de 2-hidroxipropil beta ciclodextrina, 0,75 % p/v de CMC (1 % = 2.500 centipoise), 0,25 % p/v de NaCl y 0,01 % p/v de BAK. Como se observa en 10c el vehículo aumenta el efecto beneficioso de la aceclidina, dando como resultado una visión de cerca mejor que 20,20. Como se ve en 10d, se produce un aumento similar en la visión de lejos. 10e y 10f muestran los efectos de añadir 0,042 % p/v de tropicamida a la aceclidina en el vehículo. Tal como se observa en 10e, la visión de cerca se mejora a 20,15 con una aparición más rápida de la agudeza visual máxima. Como se observa en 10f, se observa una mejora similar en la visión de lejos. En conjunto, la figura 1 muestra que la aceclidina es capaz de corregir temporalmente la visión de cerca en un sujeto con presbicia sin afectar a la visión de lejos basal. Pueden obtenerse resultados similares con un agente miótico diferente, pilocarpina, con la adición de un agente ciclopléjico tal como tropicamida. Un vehículo farmacológico adecuado también puede tener un efecto beneficioso.

La presente invención se refiere además a una composición oftalmológica que comprende además un ajustador de la tonicidad y un conservante.

Un ajustador de la tonicidad puede ser, sin limitación, una sal tal como cloruro de sodio ("NaCl"), cloruro de potasio, manitol o glicerina, u otro ajustador de la tonicidad farmacéutica u oftalmológicamente aceptable. En ciertas realizaciones, el ajustador de la tonicidad es un 0,037 % p/v de NaCl,

Los conservantes que pueden usarse con la presente invención incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio (BAK), clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, ácido etilendiaminotetraacético disódico, nitrato fenilmercúrico, perborato o alcohol bencílico. En una realización preferida, el conservante es BAK a una concentración de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 1,0 % p/v, más preferentemente a una concentración de aproximadamente 0,007 % p/v. En una realización preferida, el conservante es perborato a una concentración de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1,0 % p/v, más preferentemente a una concentración de aproximadamente 0,02 % p/v.

Para preparar las composiciones oftalmológicas de la divulgación pueden usarse diversos tampones y medios para ajustar el pH. Tales tampones incluyen, pero sin limitación, tampones acetato, tampones citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Se entiende que pueden utilizarse ácidos o bases para ajustar el pH de la composición según sea necesario, preferentemente a una concentración de 1 a 10 mM y más preferentemente de aproximadamente 5 mM. En este caso, el pH es de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0, en otros casos, el pH es de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7,0.

La presente divulgación se refiere además a una composición oftalmológica que comprende además un antioxidante. Los antioxidantes que pueden usarse con la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, ácido etilendiaminotetraacético disódico a una concentración de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 0,50 % p/v, citrato a una concentración de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,3 % p/p, ácido dietilentriaminopentaacético dicálcico ("Ca2DTPA") a una concentración de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,2 % p/v, preferentemente de aproximadamente 0,01 % p/v de Ca2DTPA que puede formularse añadiendo a la formulación 0,0084 % p/v de Ca(OH)₂ y 0,0032 % p/v de ácido pentético y mezclando lentamente. Pueden usarse otras combinaciones de antioxidantes. Otros antioxidantes que pueden usarse con la presente divulgación incluyen los que son bien conocidos en la técnica, tal como ácido etilendiaminotetraacético a una concentración de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 0,015 % p/v.

Es un descubrimiento sorprendente e inesperado que las formulaciones tópicas de la presente divulgación, en particular un caso que comprende aceclidina de 1,35 % a 1,55 % p/v; 5,5 % p/v de estearato de polioxilo 40; 0,80 % p/v de CMC; 0,037 % p/v de NaCl; 0,015 % p/v de EDTA; 0,007 % p/v de BAK; y tampón fosfato 5 mM a pH 7,0 dan como resultado una comodidad y un uso de las lentes de contacto considerablemente prolongados tras una única instilación diaria. El uso diario único de algunos casos permitió a un sujeto con ojo seco dormir con sus lentillas durante periodos de una semana donde antes incluso después de una sola noche la visión sería borrosa y las lentes de contacto recubiertas de una película que requería su retirada y limpieza o sustitución (véase el ejemplo 7, que no es conforme a la invención).

- 10 Las siguientes divulgaciones representativas se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención en modo alguno.

Realizaciones representativas

- 15 En el presente documento se divulga una composición oftalmológica para el tratamiento de la presbicia que comprende aceclidina y un agente ciclopléjico.

En el presente documento se divulga una composición oftalmológica para el tratamiento de la presbicia que comprende aceclidina, un agente ciclopléjico y un agonista selectivo de los receptores α -2 adrenérgicos.

- 20 En el presente documento se divulga una composición oftalmológica que comprende:

- 25 aceclidina;
opcionalmente un agente ciclopléjico;
opcionalmente un agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico;
un potenciador de la viscosidad; y
un tensioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en un tensioactivo aniónico, un tensioactivo no iónico o una combinación de los mismos.

- 30 En ciertos casos, el potenciador de la viscosidad es carboximetilcelulosa y el tensioactivo aniónico se selecciona entre el grupo que consiste en una gamma ciclodextrina, Captisol®, lauril sulfato sódico y éster lauril sulfato sódico, y el tensioactivo no iónico se selecciona entre el grupo que consiste en un poloxámero, un polisorbato, Span® 20-80, un polioxilalquilo, una ciclodextrina y derivados de los mismos.

- 35 En el presente documento se divulga una composición oftalmológica que comprende:

- 40 aceclidina;
opcionalmente un agente ciclopléjico;
opcionalmente un agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico; y
un tensioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en Captisol®, estearato de polioxilo 40 y 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina.

En el presente documento se divulga una composición oftalmológica que comprende:

- 45 aceclidina;
opcionalmente un agente ciclopléjico;
opcionalmente un agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico;
un tensioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en Captisol®, estearato de polioxilo 40 y beta-ciclodextrina de 2-hidroxipropilo; y
50 uno o más tensioactivos no iónicos adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en poloxámero 188, estearato de polioxilo 40, aceite de ricino de polioxilo 35, polisorbato, un Span® 20-80, tiloxapol y combinaciones de los mismos.

En el presente documento se divulga una composición oftalmológica que comprende:

- 55 aceclidina;
opcionalmente un agente ciclopléjico; y
opcionalmente un agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico,
60 en donde el agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico se selecciona entre el grupo que consiste en brimonidina, dexmedetomidina, fadolmidina y guanfacina.

En el presente documento se divulga una composición oftalmológica que comprende:

- 65 aceclidina;
opcionalmente un agente ciclopléjico; y
opcionalmente un agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico,

en donde el agente expansor se selecciona entre el grupo que consiste en pirenzepina, tropicamida, Cyclogyl®, metioduro de 4-difenilacetoxi-N-metilpiperidina (4-DAMP), xanomelina, otenzepad y una combinación de los mismos.

- 5 En algunos casos, una composición de la presente invención tiene un pH mayor o igual a aproximadamente 5,5

En el presente documento se divulga una composición oftalmológica de la presente invención que comprende:

- 10 aceclidina;
opcionalmente un agente ciclopléjico;
opcionalmente un agonista selectivo del receptor α -2 adrenérgico; y
un gel *in situ* seleccionado entre el grupo que consiste en Carbopol® a una concentración desde aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 0,4 % p/v, alginato, pectina, goma xantana y goma guar.

- 15 Como se divulga en el presente documento, la composición oftalmológica puede comprender:

- 20 aceclidina a una concentración de aproximadamente 1,53 % p/v;
tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,044 % p/v;
carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente 0,80 % p/v;
cloruro sódico a una concentración de aproximadamente 0,75 % p/v;
cloruro de benzalconio a una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v;
y tampón fosfato a una concentración de aproximadamente 5 milimolar,
en donde el pH es de aproximadamente 8,0.

- 25 Como se divulga en el presente documento, la composición oftalmológica puede comprender:

- 30 aceclidina a una concentración de aproximadamente 1,53 % p/v;
tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,044 % p/v;
brimonidina a una concentración de aproximadamente 0,042 % p/v;
carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente 0,80 % p/v;
cloruro sódico a una concentración de aproximadamente 0,75 % p/v;
cloruro de benzalconio a una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v;
y tampón fosfato a una concentración de aproximadamente 5 milimolar,
en donde el pH es de aproximadamente 8,0.

- 35 Como se divulga en el presente documento, la composición oftalmológica puede comprender:

- 40 aceclidina a una concentración de aproximadamente 1,45 % p/v;
tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,044 % p/v;
estearato de polioxilo 40 a una concentración de aproximadamente 5,5 % p/v;
carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente 0,8 % p/v;
cloruro sódico a una concentración de aproximadamente 0,37 % p/v;
ácido etilendiaminotetraacético disódico a una concentración de aproximadamente 0,015 % p/v;
cloruro de benzalconio a una concentración de aproximadamente 0,007 % p/v; y
45 tampón fosfato a una concentración de aproximadamente 5 milimolar;
y un pH de aproximadamente 7,0;
donde puede añadirse opcionalmente 0,40 % p/v de brimonidina para disminuir ligeramente el enrojecimiento transitorio durante aproximadamente los primeros 10-20 minutos tras la instilación.

- 50 Como se divulga en el presente documento, la composición oftalmológica puede comprender:

- 55 aceclidina a una concentración de aproximadamente 1,35 % p/v;
tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,044 % p/v;
Captisol® a una concentración de aproximadamente 5,0 % a aproximadamente 6,0 % p/v;
carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente 0,90 % a aproximadamente 1,2 % p/v;
cloruro sódico a una concentración de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,50 % p/v; y
un tampón a una concentración de aproximadamente 4,0 milimolar a aproximadamente 5,0 milimolar seleccionado entre el grupo que consiste en tampón fosfato y tampón borato.

- 60 Como se divulga en el presente documento, la composición oftalmológica puede comprender:

- 65 aceclidina a una concentración de aproximadamente 1,35 % p/v;
tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,044 % p/v;
Captisol® a una concentración de aproximadamente 5,0 % a aproximadamente 6,0 % p/v;
carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente 0,90 % a aproximadamente 1,2 % p/v;
cloruro sódico a una concentración de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,50 % p/v, más

preferentemente de aproximadamente 0,037 % a aproximadamente 0,05 % p/v;
opcionalmente, cloruro de benzalconio a una concentración de aproximadamente 0,007 % p/v o mayor; y
un tampón a una concentración de aproximadamente 4,0 milimolar a aproximadamente 5,0 milimolar seleccionado
entre el grupo que consiste en tampón fosfato y tampón borato.

5 Como se divulga en el presente documento, la composición oftalmológica puede comprender: aceclidina a una
concentración de aproximadamente 1,35 % p/v;

10 tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,044 % p/v;
Captisol® a una concentración de aproximadamente 5,0 % a aproximadamente 6,0 % p/v;
carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente 0,90 % a aproximadamente 1,2 % p/v; cloruro
sódico a una concentración de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,50 % p/v;
manitol a una concentración de aproximadamente 4,0 % p/v; y
15 un tampón a una concentración de aproximadamente 4,0 milimolar a aproximadamente 5,0 milimolar seleccionado
entre el grupo que consiste en tampón fosfato y tampón borato.

Como se divulga en el presente documento, la composición oftalmológica puede comprender: aceclidina a una
concentración de aproximadamente 1,35 % p/v;

20 tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,044 % p/v;
Captisol® a una concentración de aproximadamente 5,0 % a aproximadamente 6,0 % p/v;
carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente 0,90 % a aproximadamente 1,2 % p/v; cloruro
sódico a una concentración de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,50 % p/v;
25 un antioxidante seleccionado entre el grupo que consiste en ácido etilendiaminotetraacético disódico a una
concentración de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 0,50 % p/v, citrato a una concentración de
aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,3 % p/v, Ca2DTPA a una
concentración de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,2 % p/v y una combinación de los mismos,
preferentemente ácido etilenaminotetraacético a una concentración de aproximadamente 0,0001 % a
aproximadamente 0,015 % p/v; y
30 un tampón a una concentración de aproximadamente 4,0 milimolar a aproximadamente 5,0 milimolar seleccionado
entre el grupo que consiste en tampón fosfato y tampón borato.

Como se divulga en el presente documento, la composición oftalmológica puede comprender: aceclidina a una
concentración de aproximadamente 1,35 % p/v;

35 tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,044 % p/v;
Captisol® a una concentración de aproximadamente 5,0 % a aproximadamente 6,0 % p/v;
carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente 0,90 % a aproximadamente 1,2 % p/v; cloruro
sódico a una concentración de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,50 % p/v;
40 un agonista de los receptores α -2 adrenérgicos a una concentración de aproximadamente 0,025 % a
aproximadamente 0,045 % p/v seleccionado entre el grupo que consiste en brimonidina, fadolmidina y guanfacina;
y
un tampón a una concentración de aproximadamente 4,0 milimolar a aproximadamente 5,0 milimolar seleccionado
entre el grupo que consiste en tampón fosfato y tampón borato.

45 Como se divulga en el presente documento, la composición oftalmológica puede comprender: aceclidina a una
concentración de aproximadamente 1,35 % p/v;

50 tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,044 % p/v;
estearato de polioxilo 40 a una concentración de aproximadamente 5,0 % a aproximadamente 6,0 % p/v;
carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente 0,80 % p/v;
cloruro sódico a una concentración de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,05 % p/v, más
preferentemente de aproximadamente 0,037 % a aproximadamente 0,05 % p/v; y
55 un tampón a una concentración de aproximadamente 4,0 milimolar a aproximadamente 5,0 milimolar seleccionado
entre el grupo que consiste en tampón fosfato y tampón borato.

Como se divulga en el presente documento, la composición oftalmológica puede comprender:

60 aceclidina a una concentración de aproximadamente 1,35 % p/v;
tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,044 % p/v;
estearato de polioxilo 40 a una concentración de aproximadamente 1 % a 10 % y, más preferentemente, de
aproximadamente 5,0 % a aproximadamente 6,0 % (p/v);
carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente 0,80 % a 0,90 % p/v;
cloruro sódico a una concentración de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,90 % y, más
65 preferentemente, 0,05 % p/v;
opcionalmente, cocoamidopropilbetaína a una concentración de aproximadamente 0,1 % p/v; y

un tampón a una concentración de aproximadamente 4,0 milimolar a aproximadamente 5,0 milimolar seleccionado entre el grupo que consiste en tampón fosfato y tampón borato.

Como se divulga en el presente documento, la composición oftalmológica puede comprender: aceclidina a una concentración de aproximadamente 1,35 % p/v;

tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,044 % p/v;
estearato de polioxilo 40 a una concentración de aproximadamente 5,0 % a aproximadamente 6,0 % p/v;
carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente 0,80 % p/v;
cloruro sódico a una concentración de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,05 % p/v;
cloruro de benzalconio a una concentración de aproximadamente 0,007 % p/v; y
un tampón a una concentración de aproximadamente 4,0 milimolar a aproximadamente 5,0 milimolar seleccionado entre el grupo que consiste en tampón fosfato y tampón borato.

Como se divulga en el presente documento, la composición oftalmológica puede comprender:

aceclidina a una concentración de aproximadamente 1,35 % p/v;
tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,044 % p/v;
estearato de polioxilo 40 a una concentración de aproximadamente 5,0 % a aproximadamente 6,0 % p/v;
carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente 0,80 % p/v;
cloruro sódico a una concentración de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,05 % p/v, más preferentemente de aproximadamente 0,037 % a aproximadamente 0,05 % p/v;
un antioxidante seleccionado entre el grupo que consiste en ácido etilendiaminotetraacético disódico a una concentración de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 0,50 % p/v, citrato a una concentración de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,3 % p/p, Ca2DTPA a una concentración de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,2 % p/v y una combinación de los mismos, preferentemente ácido etilenaminotetraacético a una concentración de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 0,015 % p/v; y
un tampón a una concentración de aproximadamente 4,0 milimolar a aproximadamente 5,0 milimolar seleccionado entre el grupo que consiste en tampón fosfato y tampón borato.

Como se divulga en el presente documento, la composición oftalmológica puede comprender: aceclidina a una concentración de aproximadamente 1,35 % a 1,45 % p/v;

tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,044 % p/v;
estearato de polioxilo 40 a una concentración de aproximadamente 5,0 % a aproximadamente 6,0 % p/v;
carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente 0,80 % p/v;
cloruro sódico a una concentración de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,05 % p/v, más preferentemente de aproximadamente 0,037 % a aproximadamente 0,05 % p/v;
un agonista de los receptores α -2 adrenérgicos a una concentración de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,045 % p/v seleccionado entre el grupo que consiste en brimonidina, fadolmidina y guanfacina;
y
un tampón a una concentración de aproximadamente 4,0 milimolar a aproximadamente 5,0 milimolar seleccionado entre el grupo que consiste en tampón fosfato y tampón borato.

Como se divulga en el presente documento, la composición oftalmológica puede comprender:

aceclidina a una concentración de aproximadamente 1,40-1,45 % p/v;
tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,044 % p/v;
carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente 0,85 % p/v;
cloruro sódico a una concentración de aproximadamente 0,75 % p/v;
en donde dicha composición comprende además
tampón borato a una concentración de aproximadamente 10 milimolar;
cloruro de benzalconio a una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v;
estearato de polioxilo 40 a una concentración de aproximadamente 5,5 % p/v;
citrato a una concentración de aproximadamente 0,2 % p/v;
en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 7,0, y
en donde p/v significa peso en volumen.

Como se divulga en el presente documento, la composición oftalmológica puede comprender:

aceclidina a una concentración de aproximadamente 1,40 p/v;
tropicamida a una concentración de aproximadamente 0,044 % p/v;
carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente 0,80 % a aproximadamente 0,85 % p/v;
cloruro sódico a una concentración de aproximadamente 0,05 % p/v;
en donde dicha composición comprende además
tampón borato a una concentración de aproximadamente 10 milimolar;

cloruro de benzalconio a una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v,
 estearato de polioxilo 40 a una concentración de aproximadamente 5,5 % p/v;
 ácido dietilentriaminopentaacético dicálcico ("Ca2DTPA") a una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v;
 en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 7,0, y
 en donde p/v significa peso en volumen.

Los siguientes ejemplos se ofrecen únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

10 Ejemplos

Ejemplo 1-Efecto de la aceclidina sobre la visión de sujetos de 47 a 67 años de edad

La tabla 1 muestra el efecto sobre la capacidad de enfoque de cerca de sujetos con presbicia antes y después de la administración oftalmológica de una composición que contiene aceclidina. Cada composición incluía aceclidina a las concentraciones indicadas y 5,5 % p/v de HPBCD, 0,75 % p/v de CMC, 0,25 % p/v de NaCl y 0,01 % p/v de BAK. Adicionalmente, las composiciones administradas a los sujetos 4 y 5 incluían 0,125 % p/v de tropicamida. Como la aceclidina es un enantiómero, la eficacia clínica puede variar con diferentes proporciones. Para los presentes estudios se midió una proporción casi exacta 50:50 de estereoisómeros, determinada de la mejor manera posible por polarimetría.

Tabla 1. Efectos de la aceclidina sobre la visión de pacientes con presbicia.

Fecha	N.º	Edad	Aceclidina	Visión de referencia				Post Gtt 38,10 cm (15")				Efecto (h)
			%	D Previa de lejos	I Previa de lejos	D Previa de cerca	I Previa de cerca	D Posterior de lejos	I Posterior de lejos	D Posterior de cerca	I Posterior de cerca	
21/08/2013	1	67	1,5	20,20	20,30	20,60	20,60	20,20	20,20	20,15	20,15	9,00
22/08/2013	2	52	1,5	20,30	20,30	20,50	20,50	20,25	20,25	20,25	20,20	8,00
23/08/2013	3	61	1,5	20,40	20,30	20,60	20,50	20,20	20,25	20,15	20,15	8,00
23/08/2013	4	61	1,1	20,20	20,25	20,80	20,50	20,15	20,15	20,20	20,15	12,00
23/08/2013	5	53	1,1	20,20	20,20	20,60	20,60	20,20	20,20	20,25	20,25	7,00
24/08/2013	6	47	1,5	20,25	20,25	20,100	20,100	20,20	20,20	20,15	20,15	8,00
25/08/2013	7	58	1,5	20,30	20,200	20,100	20,30	20,25	20,30	20,20	20,30	8,00

Como se observa en la Tabla 1, todos los sujetos tenían una visión de cerca inferior a la perfecta (20,20) tanto en el ojo izquierdo como en el derecho (objeto a 38 cm (15 pulgadas) del ojo) y la mayoría de los sujetos tenían una visión de lejos inferior a la perfecta antes de la administración de la composición. Tras la administración de la composición, todos los sujetos experimentaron una mejora de su visión de cerca que duró de 7 a 12 horas. Sorprendentemente, la mayoría de los sujetos también experimentaron una mejora de su visión de lejos durante el mismo periodo de tiempo. Y lo que es aún más sorprendente, la mejora del punto de cerca fue muy inferior a los 40,64 cm (16") necesarios normalmente para una lectura cómoda, en algunos casos a aproximadamente 8,5" más comúnmente visto en individuos de 30 años o menos. La adición de tropicamida, un agente ciclopléjico, no tuvo ningún efecto aditivo ni perjudicial sobre la corrección de la visión.

Ejemplo 2

Tabla 2: Efecto de la concentración de aceclidina y tropicamida.

	N.º 1	N.º 2	N.º 3	N.º 4	N.º 5 (OD)	N.º 5 (OI)	N.º 6	N.º 7
Brimonidina	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %	
Poloxámero 407	5,5 %							
HPBCD		5,5 %	5,5 %	5,5 %	5,5 %	5,5 %	5,5 %	5,5 %
Aceclidina	1,5 %	1,5 %	0,75 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
Amida tropicamida				0,014 %	0,021 %	0,028 %	0,042 %	0,062 %
NaCl	0,25 %	0,25 %	0,25 %	0,25 %	0,25 %	0,25 %	0,25 %	0,25 %
CMC	0,75 %	0,75 %	0,75 %	0,75 %	0,75 %	0,75 %	0,75 %	0,75 %
BAK	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
Enrojecimiento (15 min)	3+	1	0,5	0,5	0	0	0	0
Enrojecimiento (30 min)	1,5	0,5	0,25	0,25	0	0	0	0
Dolor de cejas (60 min)	2+	2+	2	0,5	0,5	0,0	0,0	0,0
Picor (10 min)	2	2	0,5	0	0	0	0	0
BL-OD	20,20	20,20	20,20	20,20	20,20	20,20	20,20	20,20

(continuación)

	N.º 1	N.º 2	N.º 3	N.º 4	N.º 5 (OD)	N.º 5 (OI)	N.º 6	N.º 7
BA-OI	20,25	20,25	20,25	20,25	20,25	20,25	20,25	20,25
BC-OD	8 pt	8 pt	8 pt	8 pt	8 pt	8 pt	8 pt	8 pt
BC-OI	7 pt	7 pt	7 pt	7 pt	7 pt	7 pt	7 pt	7 pt
BP-fotópico	3 mm	3 mm	3 mm	3 mm	3 mm	3 mm	3 mm	3 mm
BP-mesópico	5 mm	5 mm	5 mm	5 mm	5 mm	5 mm	5 mm	5 mm
Inicio de la miosis (min)	15	15	15	15	15	15	15	15
Miosis (AO) (1 h)	1,63 mm	1,63 mm	2,0- 2,5 mm	1,63 mm	1,63 mm	1,63 mm	1,63 mm	1,70 mm
De lejos (AO) (20 min)	20,20	20,20	20,20	20,20	20,20	20,20	20,20	20,20
De lejos (OD) (1 h)	20,15+2	20,15+2	20,20	20,15+2	20,15+2	20,15+2	20,15+2	20,15+2
De lejos (OI) (1 h)	20,15+2	20,15+2	20,20	20,15+2	20,15+2	20,15+2	20,15+2	20,15+2
De lejos (AO) (1 h)	20,10-3	20,10-3	20,15	20,10-3	20,10-3	20,10-3	20,10-3	20,10-3
De cerca (AO) (20 min)	4 pt	4 pt	4pt	4 pt	4 pt	4 pt	4 pt	4 pt
Tiempo (h)	12,5	12,5	6,5	11	10	10		

Abreviaturas: (C) indica visión corregida, (min) indica minutos, (h) indica horas, mm indica milímetros, BL indica visión de lejos basal; BC indica visión de cerca basal, BP indica el tamaño basal de la pupila, OD indica ojo derecho; OI indica ojo izquierdo y AO indica ambos ojos.

Todos los porcentajes están en p/v. "pt" refleja el tamaño de los materiales impresos, 4 equivale a una visión 20/20 y 3 a una visión 20/15.

"Tiempo" se refiere a la duración del efecto.

Como se observa en la Tabla 2, la aceclidina a una concentración de al menos 1,1 % p/v fue capaz de reducir el tamaño de la pupila a 1,63 mm 1 hora después de la instilación, lo que dio como resultado una visión corregida de cerca y de lejos durante al menos 10 horas. La disminución de la concentración de aceclidina al 0,75 % p/v (fórmula n.º 3) redujo el efecto miótico a 2,0-2,5 mm al cabo de 1 hora y la corrección de la visión sólo duró 6,5 horas. La adición de 0,03 % de brimonidina p/v redujo el enrojecimiento del ojo (4 de 4 sin brimonidina, no mostrado) a 1,5 de 4 dentro de los 30 minutos siguientes a la instilación, que se mantuvo durante todo el tiempo en que se corrigió la visión. El cambio del tensioactivo no iónico a HPβCD (fórmulas n.º 2-6) redujo aún más el enrojecimiento del ojo. La disminución de la concentración de aceclidina al 0,75 % p/v (fórmula n.º 3) disminuyó aún más el enrojecimiento de los ojos pero, como se ha mencionado anteriormente, también redujo la duración de la corrección de la visión de la fórmula.

En las fórmulas n.º 1-3 se observó dolor en las cejas y escozor en los ojos, con un nivel de dolor de 2 sobre 4, asociado también a una sensación de ligeras náuseas, malestar estomacal y fatiga. Sorprendentemente, la adición de un agente ciclopéjico, tropicamida, redujo el dolor de cejas y el escozor a 0,5 sobre 4 y 0 sobre 4, respectivamente, disipándose el dolor de cejas al cabo de 60 minutos (fórmula n.º 4). Además, el aumento de la concentración de aceclidina a 1,1 % p/v restableció la mayor duración de la visión corregida observada en las fórmulas n.º 1-2 sin aumentar el enrojecimiento ocular. Sin embargo, al reinstalar la fórmula n.º 4 al final de las 10 horas se produjo un notable dolor de cejas. La instilación de la fórmula n.º 5 (OD) y (OI), con el aumento de las concentraciones de tropicamida, después de la fórmula n.º 4 alivió el dolor de cejas experimentado con la reinstilación de la fórmula n.º 4. Tras una 3ª instilación, al final de la duración efectiva de la fórmula n.º 5, la reinstilación de la fórmula n.º 5 volvió a provocar un considerable dolor de cejas. Una vez más, en la fórmula n.º 6, el aumento de la concentración de tropicamida pudo superar el dolor de cejas. Adicionalmente y de forma inesperada, la tropicamida, a pesar de ser un agente ciclopéjico, no tuvo ningún efecto sobre la miosis pupilar ni sobre la corrección de la visión. Sorprendentemente, la adición de tropicamida dio lugar a una duración prolongada de la constricción óptima del tamaño de la pupila.

Para determinar el efecto de la brimonidina sobre la miosis pupilar, se administró la fórmula n.º 7. La administración de la fórmula n.º 7 sólo produjo una ligera disminución de la miosis pupilar hasta 1,70 mm, con una mejora de la visión de lejos y de cerca idéntica a la de la fórmula n.º 5. Se observó una inyección conjuntival 2-3+.

Todos los datos de visión basal se basaron en la visión corregida con lentes de contacto de lejos. El sujeto observó que la visión de cerca era excelente desde 20 cm (8 pulgadas) hasta el horizonte una hora y media después de la instalación. Para todas las mediciones del tamaño de la pupila se usó un Marco Autorefractor con cámara de infrarrojos y escala de calibración de la pupila superpuesta. Una vez seleccionada una imagen, permanecía en pantalla, lo que permitía un calibrado preciso.

Ejemplo 3

Tabla 3: Efecto de la concentración de aceclidina, brimonidina, guanfacina, fadolmidina, tropicamida y aditivos.

	AB2T	AB4T	AB6T	AB11T	AB12T	PROPH13
Aceclidina	1,55	1,55	1,55	1,55	1,85	1,55
Brimonidina	0,037	0,037	0,037	0,037		
Fadolmidina						0,037
Guanfacina					0,037	
HPBCD	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5
Amida tropicamida	0,043	0,043	0,043	0,043	0,042	0,043
CMC*	0,075	0,075	0,075	0,075	0,075	0,075
NaCl	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
BAK	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Glicerina	0,1		0,1			0,1
Poloxámero 188	0,1	0,05				
Estearato de polioxilo 40		0,05				
pH	6,5	7,5	7,5	7,5	7,0	7,5
congestión nasal	0	0	0	0	0	0
escozor inicial	0,75	0	1,5	3,5	0	1,5
escozor, 3 min	0,5	0	0	lavado	0	0
enrojecimiento inicial	0	0	1	D/C	1	1
enrojecimiento 15 min	0	0	0	D/C	0	0
blanqueamiento	0	0	0	D/C	1,5	1,5
dolor	0	0	0	D/C	0	0
visión de cerca	20,30	20,15	20,15	D/C	20,15	20,15
visión de lejos	20,20	20,20	20,20	D/C	20,20	20,20
inicio (min)	20	12	16	D/C	12	16
duración (horas)	5,5	7,5	7,5	D/C	7,5	7,5
color	transparente	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo
TOTAL	2,5	3,9	3,8	0	4	3,9

5 *1 % = 2.500 cps

Todos los porcentajes están en p/v. Puntuaciones de congestión nasal, escozor inicial, escozor, 3 min, enrojecimiento inicial, enrojecimiento 15 min, blanqueamiento, dolor y en total son sobre 4.

10 "pt" refleja el tamaño de los materiales impresos, 4 equivale a una visión 20/20 y 3 a una visión 20/15.

La visión basal era de 20,20 en ambos ojos para de lejos; 20,70 ojo derecho sin ayuda para de cerca; 20,80 ojo izquierdo para de cerca (mejor a 40 cm (16")).

15 D/C significa "interrupción después de lavar el ojo debido a escozor intolerable" (suspendido tras lavado ocular debido a escozor intolerable).

La aceclidina a una concentración de 1,55 % p/v fue capaz de reducir el tamaño de la pupila a aproximadamente 1,63 mm 30 minutos después de la instilación, lo que dio como resultado una visión de cerca y de lejos corregida de 20,20 o mejor durante al menos 6 horas, con un efecto notable que dura aproximadamente 7,5 horas, como se observa en la Tabla 3. La disminución de la concentración de aceclidina a 1,25 % p/v (no mostrado) dio lugar a una mejora útil de la visión de cerca a aproximadamente 20,25 - 20,30, pero no tan eficaz como en el intervalo de dosis más alto, el pH alcalino dio lugar a un inicio más rápido, mayor duración y mayor efecto. La adición de 0,037 % de brimonidina p/v redujo el enrojecimiento del ojo (4 de 4 sin brimonidina, no mostrado) a niveles basales dentro de los 15 minutos siguientes a la instilación, que se mantuvo durante aproximadamente todo el tiempo en que se corrigió la visión. La adición de 0,10 % p/v de glicerina redujo notablemente el escozor. Sin embargo, la adición en su lugar de 0,05 % p/v de poloxámero 188 y 0,05 % p/v de estearato de polioxilo 40 redujo aún más el escozor inicial, pero fue más viscoso. La combinación de 0,1 % p/v de glicerina, 0,1 % p/v de poloxámero 188 a un pH de 6,5 se redujo notablemente en su aparición, duración, comodidad y eficacia. AB11T no incluía glicerina, poloxámero 188 o estearato de polioxilo 40, lo que provocó un escozor considerable y la interrupción del experimento con irrigación ocular inmediatamente después de la instilación. La sustitución de 0,037 % p/v de guanfacina en AB12T por brimonidina produjo un enrojecimiento inicial mínimo con una reducción prolongada del enrojecimiento y cierto grado de blanqueamiento, y pareció proporcionar en general la mejor cosmética, aunque requirió una concentración de aceclidina ligeramente superior para un efecto óptimo.

Todos los datos de visión basal se basaron en la visión corregida con lentes de contacto de lejos. El sujeto observó que la visión de cerca era sobresaliente de 20 a 25 cm (8 a 10 pulgadas) hasta el horizonte a los 30 minutos de la

instalación para AB4T y AB6T.

- 5 AB4T y AB6T se repitieron tanto monocular como binocularmente. Se observó una mejora sustancial de la percepción de la profundidad, la agudeza de cerca a 3 pt (20,15) y la distancia de cerca (20 cm (8"), 20,20) cuando se trataron ambos ojos frente al tratamiento monocular. El tratamiento monocular provocó un empeoramiento de la visión con ambos ojos abiertos frente a la prueba de únicamente el ojo tratado.

Ejemplo 4

Tabla 4: Efecto de la concentración de aceclidina, brimonidina, tropicamida y aditivos.

	N.º 8	N.º 9	N.º 10	N.º 11	N.º 12	N.º 13	N.º 14	N.º 15	N.º 16	N.º 17	N.º 18	N.º 19	N.º 20	N.º 21
Aceclidina	1,61 %	1,61 %	1,61 %	1,61 %	1,61 %	1,53 %	1,53 %	1,53 %	1,53 %	1,53 %	1,53 %	1,45 %	1,65 %	1,75 %
Amida tropicamida	0,042 %	0,042 %	0,042 %	0,042 %		0,044 %	0,044 %	0,044 %	0,044 %	0,044 %	0,044 %	0,042 %	0,044 %	0,035 %
Brimonidina	0,042 %	0,042 %	0,042 %	0,042 %	0,042 %		0,042 %	0,042 %	0,042 %		0,042 %	0,042 %	0,042 %	0,042 %
CMC	0,75 %	0,75 %	0,80 %	0,87 %	0,75 %	0,75 %	0,75 %	0,80 %	0,80 %	0,80 %	0,80 %	0,75 %	0,75 %	0,75 %
NaCl	0,25 %	0,25 %	0,50 %	0,50 %	0,25 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,75 %	0,75 %	1,00 %	0,25 %	0,25 %	0,25 %
BAK	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %
pH	7,00	7,00	7,00	7,00	8,00	7,00	7,00	7,00	7,00	8,00	7,00	7,00	7,00	8,00
tampón fosfato	5 mM	5 mM	5 mM	5 mM	6 mM	5 mM	5 mM	5 mM	5 mM	5 mM	5 mM	5 mM	5 mM	6 mM
tampón borato		5 mM												
Inicio (min)	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Duración (horas)	7	7	10-12	10-12	7	9	7	10-12	9	9	7	7	7	7
Alcance de la pupila (mm)	1,5-1,7	1,5-1,7	1,5-1,7	1,5-1,7	1,5-1,7	1,8-2,0	1,8-2,0	1,8-2,0	1,8-2,0	1,8-2,0	1,8-2,0	1,8-2,1	1,8-2,1	1,8-2,2
Atenuación 0-4	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Escozor 0-4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Dolor 0-4	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,25	0,00
Enrojecimiento 0-4	0,5	0,5	0,5	0,5	1,5	1,0	0,5	0,5	0,5	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5
Otros	acuosa	acuosa	si más espesa	residuo de si	acuosa	acuosa	acuosa	si más espesa	si más espesa	si más espesa	más espesa	acuosa	acuosa	acuosa
Total 0-5	3,5	3,5	4	4	2,5	4,5	4,75	5	5	5	4	4	4	4

Como se observa en la Tabla 4, las fórmulas n.º 8-9, un aumento de la brimonidina a 0,42 % p/v dio lugar a una reducción del enrojecimiento a 0,5, mientras que 0,75 % p/v de CMC dio lugar a una consistencia acuosa. De manera inesperada, el aumento de CMC de 0,75 % p/v a un intervalo de 0,80 % p/v a 0,87 % p/v y el aumento de NaCl de 0,25 % p/v a 0,75 % p/v en las fórmulas n.º 10-11 dio como resultado una consistencia más espesa y un aumento del tiempo de residencia de 7 horas a 10-12 horas y disminuyó la cantidad de fármaco que drenó en el conducto nasolagrimal. Este menor aporte de fármaco a las fosas nasales se traduce en una menor congestión nasal.

En las fórmulas n.º 13-18, una disminución de la cantidad de aceclidina de 1,61 % a 1,53 % p/v dio lugar a un intervalo del tamaño de la pupila de 1,8-2,0 mm. El oscurecimiento como resultado de la restricción de la pupila disminuyó linealmente de 1,5 a 0,5 con la disminución de la cantidad de aceclidina. Específicamente, la pupila de 1,8 a 2,0 mm creó un 41 % más de luz que la pupila de 1,5 a 1,7 mm. Sorprendentemente, la pupila de 1,8 a 2,0 mm tenía un aumento de la profundidad de cerca de 1,75 D. Esto supone sólo una pérdida de 0,25 D desde las beneficiosas 2,00 D observadas con el intervalo de 1,5-1,7 mm. Por lo tanto, el intervalo de 1,80 a 2,0 mm produce un 41 % más de luz y, al mismo tiempo, permite disfrutar plenamente de una mayor visión de cerca en personas menores de 60 años; mientras que, los individuos de 60 años o más siguen experimentando un beneficio total con la distancia de ordenador y un cierto aumento del beneficio de cerca.

El aumento de la concentración de tropicamida de 0,042 % p/v (fórmulas n.º8-n.º11) a 0,044 % p/v (fórmulas n.º13-n.º18) produjo una disminución del dolor hasta cantidades insignificantes. La cantidad de dolor también puede estar correlacionada con la edad del individuo. Para los menores de 45 años, puede preferirse un aumento de la concentración de tropicamida en un intervalo de 0,046 % a 0,060 % p/v.

Además, la tabla 4 muestra un resultado inesperado observado en las fórmulas n.º 13 y n.º 17, en donde el aumento de NaCl de 0,25 % p/v a un intervalo de 0,50 a 0,75 % p/v dio lugar a una puntuación de enrojecimiento aceptable de sólo 1,0, incluso sin la adición del agente reductor del enrojecimiento, brimonidina.

Las fórmulas n.º 15, n.º 16 y n.º 17 dan como resultado una puntuación máxima global de 5 al combinar los beneficios de: (1) concentraciones reducidas de aceclidina para mejorar la cantidad de luz producida sin afectar significativamente a los beneficios de la visión de cerca observados en las fórmulas n.º8 - n.º12; (2) concentraciones aumentadas de NaCl, que dan lugar a una mayor reducción del enrojecimiento, incluso en ausencia de brimonidina; y (3) concentraciones aumentadas de CMC, que dan lugar a un mayor tiempo de permanencia en el ojo.

La fórmula n.º 19 es una excelente alternativa para la minoría de individuos que responden bien a las fórmulas n.º 15- n.º 17 y obtienen un oscurecimiento notable con 1,53 % p/v de aceclidina. La fórmula n.º 20 es una excelente alternativa para la minoría de individuos que responden poco a la fórmula n.º 19. Por último, la fórmula n.º 21 es una excelente alternativa para la minoría de individuos que son poco respondedores y obtienen una respuesta pupilar pobre con la fórmula n.º 20.

Ejemplo 5

Tabla 5. Comparación de los efectos de estearato de polioxilo 40, HPβCD y poloxámero 407.

	N.º 22	N.º 23	N.º 24
Aceclidina	1,45 %	1,45 %	1,45 %
Amida tropicamida	0,044 %	0,044 %	0,044 %
Brimonidina	0,040 %	0,040 %	0,040 %
Estearato de polioxilo 40	5,5 %		
HPβCD		5,5 %	
Poloxámero 407			5,5 %
CMC	0,80 %	0,80 %	0,80 %
NaCl	0,037 %	0,037 %	0,037 %
EDTA	0,015 %	0,015 %	0,015 %
BAK	0,007 %	0,007 %	0,007 %
pH	7,00	7,00	7,00
tampón fosfato	5 mM	5 mM	5 mM
Congestión nasal	0,00	0,50	1,50
Escozor	0,25	0,25	0,25
Humectación	4,00	4,00	4,00
Enrojecimiento	0,25	0,50	0,50
Desenfoque visual (< 15 s)	0,50	0,50	1,50
Duración	6-8 h	6-8 h	6-8 h
Total 0-4	4,00	4,00	4,00

20 pacientes con presbicia con corrección total de la distancia recibieron cada uno una de las fórmulas anteriores (n.º 22 - n.º 23). A todos los pacientes se les midió la distancia y la agudeza de cerca antes y después de la instilación, Zeiss Visante® (Visante es una marca registrada de Carl Zeiss Meditec AG) tomografía de adherencia óptica, longitud axial y prueba de agudeza de contraste (es decir, objetivo Colenbrander-Michelson 10 % Lum) con los siguientes resultados:

- 1) Todos los pacientes alcanzaron una pupila miótica de 1,5 a 2,20 mm;
- 2) ningún paciente experimentó dolor ciliar, espasmo ciliar o acomodación inducida;
- 3) todos los pacientes alcanzaron una agudeza visual de 20/30+ o superior a 35,5 cm (14") y se mostraron muy satisfechos con los resultados de su visión de cerca de alto contraste y no hubo quejas significativas de ardor o dolor;
- 4) la duración del efecto fue de 6-8 horas en todos los casos;
- 5) la visión binocular proporcionó a todos los pacientes 1-1,5 líneas adicionales de agudeza de cerca con respecto a las pruebas monoculares;
- 6) los últimos 10 pacientes se sometieron a pruebas a 50,8 cm (20") (es decir, a distancia de ordenador o de teléfono móvil) y todos alcanzaron una agudeza visual de cerca de 20/25 o superior;
- 7) los individuos con presbicia sin corrección moderadamente hipermetropes (aprox. +2,25 de esfera) se mostraron muy satisfechos con una agudeza visual a distancia que mejoró hasta un nivel de 20/25 o superior a distancia y una visión de cerca en el intervalo de 20/30; y
- 8) la agudeza a distancia no corregida mejoró a menudo en los pacientes que decidieron no corregir sistemáticamente un pequeño defecto refractivo.

Como se observa en la Tabla 5, el uso de estearato de polioxilo 40 proporciona la formulación de aceclidina más cómoda con la menor cantidad de desenfoque visual y enrojecimiento. Para obtener resultados similares a los de la fórmula n.º 22, la fórmula n.º 23 requiere concentraciones de un 10 %-15 % superiores del tensioactivo no iónico y la fórmula n.º 24 requiere concentraciones de un 15 %-20 % superiores del tensioactivo no iónico. HPBCD indujo un cambio de color con el tiempo, posiblemente indicativo de oxidación. Captisol® fue sustituido con hallazgos similares.

Ejemplo 6 Modulación de las concentraciones de aceclidina en un caso específico.

Caso concreto:

Aceclidina 1,35 % - 1,55 % p/v;
 Estearato de polioxilo 40 5,5 % p/v;
 0,037 % p/v de NaCl;
 0,80 % p/v de CMC;
 0,015 % p/v de EDTA;
 0,007 % p/v de BAK;
 Tampón fosfato o borato 5 mM; y
 pH 7,0.

Para 1,35 % p/v de aceclidina-

- 1) Escozor en la instilación 0,25/4,0 (que dura aproximadamente 2-5 segundos);
- 2) Enrojecimiento inducido a los 10 minutos: 1,0 a 1,5/4,0;
- 3) Enrojecimiento inducido a los 30 minutos: 0,0 a 0,25/4,0;
- 4) Comodidad: muy alta.
- 5) Humectación: muy alta, el ojo mantiene la sensación de mejora de la humectación durante la mayor parte de un período de 24 horas después de una única instilación.
- 6) Profundidad de enfoque de lejos: excelente.
- 7) Profundidad de enfoque de cerca: excelente.

Al probar las formulaciones anteriores en varios sujetos, se descubrió que existe una ligera variación del efecto clínico en función de la concentración de aceclidina, donde se prefiere 1,35 % - 1,55 % p/v de aceclidina, pero para los que 1,35 % p/v y 1,45 % p/v confieren los beneficios deseados en la mayoría de los sujetos.

Además, se descubre que el efecto clínico de la aceclidina al 1,35 % p/v puede mejorarse cuando se instila de la siguiente manera:

- 1) efecto basal: 1 gota en cada ojo.
- 2) efecto mejorado: 2 gotas en cada ojo.
- 3) mayor efecto: después de 2) arriba repite 1) arriba.
- 4) máximo efecto: después de 2) arriba repite 2) arriba.

Ejemplo 7 Uso de un caso específico para prolongar el uso de lentes de contacto. (Ejemplo de referencia)

Caso concreto:

Aceclidina 1,45 % p/v;
 Estearato de polioxilo 40 5,5 % p/v;
 0,037 % p/v de NaCl;
 0,80 % p/v de CMC;
 0,015 % p/v de EDTA;
 0,007 % p/v de BAK;
 Tampón fosfato o borato 5 mM;
 pH 7,0

Como referencia, el sujeto, que usaba normalmente lentes de contacto de uso prolongado (Air Optix®; Air Optix es una marca registrada de Novartis AG) sólo para uso diario, durmió con dichas lentillas toda la noche. Al levantarse cada mañana, la visión del sujeto era borrosa y era necesario retirar y limpiar las lentes de contacto de la película y los depósitos que se habían formado durante la noche. Visión promedio de lejos: 20,60; visión promedio de cerca en una tabla de agudeza de contraste de Michelson: 20,80.

Después, durante siete días consecutivos se instiló la formulación anterior entre las 7 y las 10 horas de cada día como dosis única. El sujeto llevó las lentes Air Optix® durante todo el día y durmió con ellas durante la noche. Al levantarse cada mañana, la visión de lejos del sujeto: 20.20+; visión de cerca 20,40 sin ayuda (consistente con la presbicia basal del sujeto cuando éste no llevaba las lentes durante la noche y, en cambio, se las colocaba al levantarse).

Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)

Tabla 6. Comparación de los efectos del estearato de polioxilo 40 y Captisol®.

	N.º 25	N.º 26	N.º 27	N.º 28	N.º 29	N.º 30	N.º 31	N.º 32	N.º 33
Aceclidina	1,35 %	1,35 %	1,35 %	1,35 %	1,35 %	1,35 %	1,35 %	1,35 %	1,35 %
Amida tropicamida	0,044 %	0,044 %	0,044 %	0,044 %	0,044 %	0,044 %	0,044 %	0,044 %	0,044 %
Estearato de polioxilo 40	5,5 %	5,5 %	5,5 %	5,5 %	5,5 %	5,5 %	5,5 %		
Captisol®								5,5 %	5,5 %
Cocamidopropil betaína							0,10 %		
EDTA			0,015 %	0,015 %	0,005 %	0,005 %	0,005 %	0,005 %	0,015 %
CMC 1 %=2.500 cps	0,80 %	0,80 %	0,80 %	0,80 %	0,80 %	0,80 %	0,80 %	0,80 %	0,80 %
NaCl	0,037 %	0,037 %	0,037 %	0,037 %	0,037 %	0,037 %	0,037 %	0,037 %	0,037 %
Manitol								4 %	4 %
BAK	0,007 %	0,007 %	0,007 %	0,007 %	0,007 %	0,007 %	0,007 %	0,007 %	0,007 %
Tampón borato (mM)	4		4		4	4	4	4	4
Tampón fosfato (mM)		4		4					
pH	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Enrojecimiento, 10 min	1,25	1,25	2	2	1,75	1,75	0	0	0
Enrojecimiento, 30 min	0	0	1,5	1,5	1,25	1,25	0	0	0
Pupila, 30 min (mm)	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<3
Desenfoque al instilar (s)	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Dolor	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Clasificación	4,00	4,00	2,00	2,00	2,50	2,50	1,00	5,00	TBD

Como se observa en la Tabla 6, cuando se utiliza estearato de polioxilo 40 como tensioactivo, la exclusión del EDTA da lugar a una reducción del enrojecimiento y a la mejor calificación global entre las composiciones de estearato de polioxilo 40 (fórmulas n.º 25 y n.º 26). La adición de cocamidopropil betaína ("CAPB") reduce aún más el enrojecimiento, pero provoca un dolor importante (fórmula n.º 31). Sustituyendo el estearato de polioxilo 40 por Captisol® y añadiendo manitol se consiguen resultados similares en la reducción del enrojecimiento que con la adición de CAPB al estearato de polioxilo 40, pero sin el dolor concomitante, lo que da lugar a la calificación global más alta entre las composiciones de aceclidina (Fórmula n.º 32). Tras varias semanas, las formulaciones con Captisol® tenían un tono anaranjado, posiblemente indicativo de oxidación.

Ejemplo 9 Uso de una composición específica

Composición probada:

aceclidina a una concentración de aproximadamente 0,5 % p/v; y
 poloxámero 188 a aproximadamente 0,1 % p/v;
 poloxámero 407 a aproximadamente 0,2 % p/v;
 estearato de polioxilo a aproximadamente 5 % p/v;
 aceite de ricino polioxilo 35 a aproximadamente 0,25 % p/v;
 carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente 0,80 % a aproximadamente 0,85 % p/v;
 cloruro sódico a una concentración de aproximadamente 0,25 % p/v;
 opcionalmente, BAK a una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v;
 tampón citrato a una concentración de aproximadamente 0,02 %;

con y sin guanfacina a una concentración de aproximadamente 0,03 % p/v; y
en donde dicha composición tiene un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0; y, preferentemente, de
aproximadamente 5,9 a aproximadamente 6,2; y
en donde p/v significa peso en volumen

- 5 La composición como se ha descrito anteriormente se administró a un sujeto de 61 años y se reinstaló al cabo de 1 hora. Se obtuvieron pupilas de 1,6 mm ao, 20,20 + visión de lectura, y 20,20 + visión de lejos No se produjo espasmo ciliar ni pérdida de visión de lejos. Se observó un enrojecimiento transitorio de aproximadamente 2+ /de 4 durante aproximadamente 20 minutos sin guanfacina, mientras que con guanfacina se observó un enrojecimiento transitorio
- 10 de aproximadamente 0,5+/de 4 que duró menos de 5 minutos; por lo demás, los resultados clínicos fueron idénticos. La presencia o ausencia de BAK no tuvo ningún efecto clínico y se usó para proporcionar un conservante opcional.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftalmológica que comprende aceclidina para su uso en el tratamiento de la presbicia, en donde la aceclidina tiene una concentración de aproximadamente 1,25 % a aproximadamente 1,85 % p/v, en donde
5 p/v denota peso por volumen y en donde aproximadamente es +/- 10 % del valor particular que modifica.
2. La composición para su uso de la reivindicación 1, en donde la composición comprende un potenciador de la viscosidad y un tensioactivo no iónico.
- 10 3. La composición para su uso de la reivindicación 2, en donde el tensioactivo no iónico se selecciona entre ciclodextrinas, entre alquil polioxilos, entre poloxámeros o entre combinaciones de los mismos, y puede incluir además combinaciones con otros tensioactivos no iónicos tales como polisorbatos.
4. La composición para su uso de cualquier reivindicación anterior, que comprende además un ajustador de la tonicidad
15 y un conservante.
5. La composición para su uso de la reivindicación 4, en donde el ajustador de la tonicidad se selecciona entre el grupo que consiste en cloruro sódico, cloruro de potasio, manitol y glicerina.
- 20 6. La composición para su uso de la reivindicación 4, en donde el conservante se selecciona entre el grupo que consiste en cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, ácido etilendiaminotetraacético disódico, nitrato fenilmercúrico, perborato y alcohol bencílico.

FIG. 1

