

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 007 759**

51 Int. Cl.:

A61P 43/00	(2006.01) A61K 31/20	(2006.01)
A61K 33/00	(2006.01) A61K 31/325	(2006.01)
A61K 33/38	(2006.01) A61K 31/401	(2006.01)
A61P 27/02	(2006.01) A61K 31/575	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01) A61K 31/683	(2006.01)
A61K 47/06	(2006.01) A61K 33/04	(2006.01)
A61K 47/44	(2007.01) A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/095	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61K 31/19	(2006.01)	
A61K 31/198	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2016 PCT/IB2016/001510**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17055924**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2016 E 16850455 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2024 EP 3313413**

54 Título: **Agentes que contienen tiol y disulfuro para aumentar la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio**

30 Prioridad:

28.09.2015 US 201562233906 P
28.09.2015 US 201562233941 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2025

73 Titular/es:

AZURA OPHTHALMICS LTD (100.00%)
5 Droyanov Street
6314305 Tel Aviv, IL

72 Inventor/es:

AMSELEM, SHIMON;
ALSTER, YAIR;
FRIEDMAN, DORON y
RAFAELI, OMER

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 007 759 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agentes que contienen tiol y disulfuro para aumentar la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio

5 **Antecedentes**

Las glándulas de Meibomio son glándulas dispuestas verticalmente dentro del párpado cerca de las pestañas. La fuerza de un parpadeo del párpado provoca que se excrete aceite en el margen de párpado posterior. El aceite es el "poder de permanencia" de las lágrimas que ayuda a evitar la rápida evaporación de las lágrimas. En un paciente con disfunción de las glándulas de Meibomio (MGD, del inglés Meibomian gland dysfunction), la visión se ve afectada porque hay demasiado o muy poco aceite en la película lagrimal.

Las glándulas de Meibomio son grandes glándulas sebáceas ubicadas en los párpados y, a diferencia de la piel, no están asociadas con el cabello. Las glándulas de Meibomio producen la capa lipídica de la película lagrimal que la protege contra la evaporación de la fase acuosa. El orificio de la glándula de Meibomio está ubicado en el lado epitelial del margen de párpado y está a solo unos pocos cientos de micrómetros del lado de la mucosa. Las glándulas están ubicadas en los párpados superior e inferior, con mayores cantidades de las glándulas en el párpado superior. Una sola glándula de Meibomio está compuesta por grupos de acinos secretores que están dispuestos circularmente alrededor de un conducto central largo y conectados a este por conductos cortos. La parte terminal del conducto central está revestida por un crecimiento interno de la epidermis que cubre el margen de párpado libre y forma un conducto excretor corto que se abre como un orificio en la parte posterior del margen de párpado justo anterior a la unión mucocutánea cerca del borde de párpado interno. La secreción oleosa compuesta de lípidos se sintetiza dentro de los acinos secretores. La secreción lipídica es un líquido a casi la temperatura corporal y se administra a la piel del margen del párpado como un fluido transparente, llamado "meibum". Forma depósitos poco profundos en los márgenes superior e inferior del párpado y consiste en una mezcla compleja de colesterol, cera, ésteres de colesterol, fosfolípidos, con pequeñas cantidades de triglicéridos, triacilgliceroles e hidrocarburos. Las glándulas de Meibomio separadas están dispuestas en paralelo y en una sola fila a lo largo de la longitud de las placas tarsales en los párpados superior e inferior. La extensión de las glándulas corresponde aproximadamente a las dimensiones de las placas tarsales.

El margen del párpado es la fuente de secreción lipídica fisiológicamente importante, meibum. Las secreciones de las glándulas de Meibomio del párpado forman la capa externa de la película lagrimal. Las funciones que se han atribuido a esta capa lipídica de la película lagrimal son: (1) un lubricante que facilita el movimiento de los párpados durante un parpadeo, (2) una barrera que evita la evaporación del fluido lagrimal acuoso y (3) una barrera contra la entrada de microorganismos y materia orgánica tal como polen.

Los párpados en movimiento extienden el meibum a través de la superficie ocular y lo mezclan con lágrimas acuosas (AT, del inglés aqueous tears), que son producidas por las glándulas lagrimales. La mezcla y difusión de meibum y AT da como resultado una estructura casi continua llamada película lagrimal (TF, del inglés tear film), que cubre toda la superficie ocular y sirve para múltiples propósitos, incluyendo protección, lubricante, nutricional y antimicrobiano, entre otros. La TF también se ha vinculado a la agudeza visual porque proporciona una superficie ocular más suave que mejora las propiedades ópticas del ojo. Sin embargo, la TF no es homogénea, lo que no es sorprendente, teniendo en cuenta que los lípidos no forman fácilmente soluciones acuosas y tienden a separarse formando una subfase enriquecida en lípidos claramente hidrófoba. Una vista clásica de la estructura de TF supone una organización de tres capas de TF. Como los lípidos son, típicamente, menos densos que el agua, se acumulan en la superficie de la subfase acuosa formando así una capa más externa enriquecida en lípidos de TF (también llamada capa lipídica de película lagrimal, o TFLL, del inglés tear film lipid layer). Debajo de la TFLL hay una capa acuosa mucho más hidrófila enriquecida con proteínas solubles en agua, hidratos de carbono, sales y otros compuestos más o menos hidrófilos. Se cree que lo más cercano al epitelio corneal es una capa de glicocalix enriquecida en mucina relativamente hidrófila, que está formada principalmente por mucinas unidas a la membrana. Mediante el uso de interferometría, la profundidad de la TFLL se estimó en ~40-90 nanómetros, mientras que se descubrió que la capa acuosa era mucho más gruesa hasta aproximadamente 4 micrómetros. Es importante darse cuenta de que las tres capas son estructuras blandas y dinámicas, donde se producen cambios como resultado de numerosos factores que se manifiestan simultáneamente, por ejemplo, movimientos mecánicos de los párpados, secreción continua de meibum, lágrimas acuosas y mucinas y evaporación de AT y drenaje a través de conductos nasales. Si el ojo se ve obligado a permanecer abierto sin parpadear, la TF humana se deteriora rápidamente, se vuelve más delgada y se rompe, un fenómeno conocido como rotura de lágrima.

El tiempo de ruptura de lágrima (TBUT, del inglés tear break-up time) para humanos se mide en segundos. Durante mucho tiempo se ha considerado un parámetro de diagnóstico importante y objetivo en la evaluación de la salud de la superficie ocular. El TBUT se usa ampliamente en la práctica oftálmica para diagnosticar ojo seco, una afección (o enfermedad) multifactorial cuyo inicio y progreso está vinculado al deterioro de la TF en general y la TFLL en particular. Cuando se produce la ruptura, la córnea queda expuesta al aire, causando molestias al paciente. La cobertura incompleta de la superficie ocular con la TF también aumenta las posibilidades de daño a las células del epitelio corneal debido a deshidratación excesiva, abrasiones, irritación, inflamación, infecciones, etc. Otra causa de la inestabilidad de la TF son glándulas de Meibomio incapaces de secretar suficiente meibum de la calidad necesaria, por ejemplo,

debido a la MGD asociada con la inflamación y/u obstrucción de las glándulas de Meibomio.

Los lípidos producidos por las glándulas de Meibomio son el componente principal de la capa lipídica superficial de la película lagrimal que la protege contra la evaporación de la fase acuosa y se cree que también estabiliza la película lagrimal al reducir la tensión superficial. Las alteraciones de la fase lipídica apuntan con más frecuencia a MGD que las alteraciones en la fase acuosa aislada, como se informa en un estudio de Heiligenhaus et al. (Heiligenhaus et al., Therapie. von Benetzungstörungen. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1994, Vol. 204, páginas 162-168) donde se observó que se produjo una deficiencia de lípidos en el 76,7 % de los pacientes con ojo seco en comparación con solo el 11,1 % de aquellos con alteraciones aisladas de la fase acuosa. Por lo tanto, los lípidos de meibum son esenciales para el mantenimiento de la salud e integridad de la superficie ocular.

Los lípidos son los componentes principales del meibum (también conocido como "secreciones de las glándulas de Meibomio"). La composición bioquímica del meibum es extremadamente compleja y muy diferente de la del sebo. Los lípidos se reconocen universalmente como componentes principales del meibum humano y animal. En los seres humanos, se han identificado más de 90 proteínas diferentes en las secreciones de las glándulas de Meibomio. Un gran número de investigadores han intentado caracterizar el meibum y ha habido una gran variedad de cantidades de lípidos recuperados por los investigadores (tabla 1), siendo la causa probable el uso de diferentes técnicas de recopilación y análisis.

Tabla 1. Tipo y cantidad de cada lípido presente en el meibum.

Lípido	Polaridad	Cantidad
Ácidos grasos libres	No polar	0,0-10,4 %
Ésteres de cera	No polar	28,0-68,0 %
Ésteres de colesterol	No polar	0,0-39,0 %
Diésteres	No polar	2,3-17,6 %
Esteroles libres	No polar	Traza-30,0 %
Monoglicéridos	No polar	Traza-2,6 %
Diglicéridos	No polar	Traza-3,3 %
Triglicéridos	No polar	Traza-9,0 %
Amidas de ácidos grasos	No polar	Desconocido
Hidrocarburos	No polar	Traza-7,5 %
Fosfolípidos	Polar	0,0-14,8 %
Esfingolípidos	Polar	Desconocido
Ácidos grasos ω-hidroxi	Polar	Desconocido

En sujetos sin MGD, el lípido de meibum es un conjunto de aceite transparente. En la MGD, la cantidad, calidad y composición del material secretado están alteradas. Por lo tanto, la MGD se caracteriza por una deficiencia de lípidos. Además, en la MGD, la calidad de los lípidos expresados varía en apariencia desde un fluido claro, a un fluido viscoso que contiene material particulado y densamente opaco, material similar a la pasta de dientes. Los orificios de Meibomio pueden presentar elevaciones por encima del nivel de la superficie del párpado, que se denomina obstrucción o hinchazón y se debe a la obstrucción de los conductos terminales y a la extrusión de lípidos meibum de mayor viscosidad.

La deficiencia de lípidos y el aumento de la viscosidad del meibum son factores patogénicos importantes en la MGD y se observan en la mayoría de los casos de MGD obstructiva. Por lo tanto, es muy deseable potenciar la lipogénesis y la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, para superar la deficiencia de lípidos, así como para reducir la viscosidad de la composición de aceite de meibomio que permite la disolución de cualquier obstrucción de la glándula de Meibomio.

El meibum altamente viscoso se mezcla con material celular hiperqueratósico, como se observa en meibum humano patológico expresado preparado como frotis o en citología de impresión y en histopatología, como se ha verificado por biología molecular e inmunohistoquímica. También se ha observado una mayor viscosidad dentro de las glándulas obstruidas de modelos animales. Por lo tanto, es deseable ablandar y licuar los lípidos obstruidos para abrir el conducto y restaurar el flujo normal de los lípidos excretados.

La disfunción de la glándula de Meibomio o MGD, es uno de los principales contribuyentes del síndrome del ojo seco y, a menudo, se caracteriza por un suministro insuficiente de lípidos, por la glándula de Meibomio, a la superficie del ojo. La MGD, también denominada blefaritis posterior, es la forma más común de enfermedad del margen del párpado. En las primeras etapas, los pacientes a menudo son asintomáticos, pero si no se gestiona, la MGD puede causar o exacerbar los síntomas del ojo seco y la inflamación del párpado. Las glándulas sebáceas se bloquean con secreciones espesas. Las glándulas obstruidas crónicamente se vuelven finalmente incapaces de secretar aceite, lo que da como resultado cambios permanentes en la película lagrimal y ojos secos. Los síntomas de la MGD incluyen sequedad ocular, sensación de ardor, picazón, pegajosidad, lagrimeo, sensibilidad a la luz, ojos rojos y visión borrosa.

La MGD es un contribuyente principal del síndrome del ojo seco. La aparición del síndrome del ojo seco está muy

extendida y afecta a aproximadamente 20 millones de pacientes solo en los Estados Unidos. El síndrome del ojo seco es un trastorno de la superficie ocular que resulta de una producción inadecuada de lágrimas o de una evaporación excesiva de la humedad de la superficie del ojo. Las lágrimas son importantes para la salud de la córnea porque la córnea no contiene vasos sanguíneos y depende de las lágrimas para suministrar oxígeno y nutrientes. Las lágrimas y la película lagrimal están compuestas de lípidos, agua y moco, y la interrupción de cualquiera de estos puede causar ojo seco. La MGD no es sinónimo de blefaritis posterior, que describe afecciones inflamatorias del margen de párpado posterior. La MGD puede causar blefaritis posterior, pero la MGD no siempre puede asociarse a inflamación o blefaritis posterior. Los signos clínicos de la MGD incluyen el fracaso de las glándulas de Meibomio, alteración de la secreción de la glándula de Meibomio y cambios en la morfología del párpado.

La MGD obstructiva se caracteriza por todos o algunos de los siguientes: 1) malestar ocular crónico, 2) anomalías anatómicas alrededor del orificio de la glándula de Meibomio (que es una o más de las siguientes: congestión vascular, desplazamiento anterior o posterior de la unión mucocutánea, irregularidad del margen del párpado) y 3) obstrucción o cambios cualitativos o cuantitativos en la secreción glandular (disminución de la expresión de meibum por presión digital moderada).

Actualmente, el tratamiento estándar para la MGD está algo limitado a calentar los párpados para aumentar la producción de aceite y derretir el aceite que se ha solidificado en las glándulas mediante compresas calientes, aplicar una ligera presión en el margen del párpado cerca de la línea de las pestañas y eliminar manualmente las secreciones espesadas, así como tratamientos farmacológicos como antibióticos y agentes antiinflamatorios. Sin embargo, estos tratamientos pueden ser frustrantes para los pacientes y los oftalmólogos. El masaje del párpado proporciona solo un alivio parcial y temporal de la obstrucción de las glándulas de Meibomio y esto podría ser doloroso. Los enfoques convencionales para compresas calientes aplican calor a la superficie exterior del párpado; por lo tanto, el calor suele tener una eficacia limitada. Se ha demostrado que el uso de antibióticos y corticosteroides tópicos para suprimir la colonización bacteriana y la inflamación del margen del párpado asociado con la MGD es eficaz en el alivio de los síntomas y los signos de la MGD, sin embargo, el éxito de este tratamiento puede no tener nada que ver con el cambio de meibum. Los antibióticos, en particular las tetraciclinas (incluyendo doxiciclina, tetraciclina y minociclina) y azitromicina se usan para suprimir la colonización bacteriana y reducir la inflamación del margen del párpado; sin embargo, la intolerancia a los medicamentos y la terapia prolongada han limitado la aplicación clínica de los antibióticos orales.

La higiene del párpado se considera el tratamiento primario para la MGD y consta de tres componentes: 1) aplicación de calor, 2) masaje mecánico de los párpados y 3) limpieza del párpado. Los procedimientos de calentamiento de párpados mejoran la secreción de las glándulas de Meibomio fundiendo los lípidos de Meibomio patológicamente alterados. El calentamiento se logra mediante compresas o dispositivos calientes. La higiene mecánica del párpado incluye el uso de exfoliantes, expresión mecánica y limpieza con diversas soluciones de las pestañas y los márgenes del párpado. Los márgenes de los párpados también se limpian opcionalmente con jabón en barra hipoalérgico, champú infantil diluido o exfoliantes comerciales para párpados. La expresión física de las glándulas de Meibomio se realiza en el consultorio de un médico o la realiza el paciente en casa. La técnica varía desde un suave masaje de los párpados contra el globo ocular hasta apretar con fuerza los párpados entre sí o entre un objeto rígido en la superficie interior del párpado y un dedo, pulgar u objeto rígido (tal como una varilla de vidrio, un hisopo o una paleta de metal) en la superficie exterior del párpado. El objeto rígido en la superficie interna del párpado protege el globo ocular de las fuerzas transferidas a través del párpado durante la expresión y ofrece una resistencia estable, para aumentar la cantidad de fuerza que se aplica a las glándulas.

El calentamiento del párpado está limitado porque el calentamiento derrite los lípidos, pero no aborda el movimiento del material queratinizado. Además, el calentamiento del párpado induce una degradación visual transitoria debido a la distorsión corneal. La higiene mecánica del párpado también está limitada porque la fuerza necesaria para eliminar una obstrucción puede ser significativa, resultando en un dolor significativo para el paciente. La eficacia de la higiene mecánica del párpado está limitada por la capacidad del paciente para tolerar el dolor asociado durante el procedimiento. Otros tratamientos para la MGD son limitados.

La apertura física de la obstrucción de las glándulas de Meibomio por la expresión de las glándulas de Meibomio es un procedimiento aceptable para mejorar la secreción de las glándulas de Meibomio y los síntomas del ojo seco. Además, se ha utilizado el sondeo del canal de la glándula de Meibomio para abrir el canal obstruido. Ambos procedimientos, expresión y sondeo, son limitados, sin embargo, por el dolor inducido por el procedimiento, la posible agresión física a las estructuras de la glándula y el canal y su efecto de corta duración estimado en días y semanas.

En resumen, cada uno de estos tratamientos tiene una deficiencia diferente y el tratamiento de la MGD sigue siendo un desafío. Por lo tanto, se necesitan procedimientos para mejorar la comodidad del paciente, que no causen daño a las glándulas y canales de Meibomio, que reduzcan la dependencia de las visitas frecuentes al consultorio y que mejoren la secreción de meibum.

Los tratamientos emergentes para la MGD incluyen el uso de agentes mucolíticos y/o queratolíticos. El objetivo de la terapia mucolítica es facilitar la eliminación fisiológica optimizando la viscoelasticidad del moco, mientras que la terapia queratolítica tiene como objetivo ablandar la queratina, un componente principal de la piel.

La acetilcisteína, también conocida como N-acetilcisteína o N-acetil-L-cisteína (abreviada NAC, del inglés N-acetylcysteine), es un fármaco farmacéutico y un suplemento nutricional utilizado principalmente como agente mucolítico. La acetilcisteína es un derivado acetilado de L-cisteína donde un grupo acetilo está unido al átomo de nitrógeno, conocido por tener propiedades mucolíticas, anti-colagenolíticas y antioxidantes. Se usa como medicamento para la tos, ya que rompe los enlaces disulfuro en el moco y lo licua, haciendo que sea más fácil toser. También es esta acción de romper los enlaces disulfuro lo que la hace útil para diluir el moco anormalmente espeso en pacientes con fibrosis quística y pulmonar. Akyol-Salman et al., (J. Ocul. Pharmacol. Ther., 2010, Vol. 26(4), páginas 329-33) evalúa la eficacia de la terapia tópica con N-acetil-cisteína (NAC) en pacientes con disfunción de las glándulas de Meibomio (MGD). Qiao y Yan (Clinical Ophthalmology 2013, Vol. 7, páginas 1797-1803) revisa varias opciones de tratamiento emergentes para la MGD, incluyendo NAC.

A pesar de las posibles opciones de tratamiento para la MGD, aún es difícil obtener un alivio completo de los signos y síntomas.

Sumario de la invención

Un primer aspecto de la invención un agente seleccionado de:

captopril, bucilamina y disulfiram;
para su uso en un procedimiento para aumentar la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumentar la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, mediante administración tópica en el margen del párpado del paciente.

En una realización, el agente es captopril.

En una realización, el agente es bucilamina.

En una realización, el agente es disulfiram.

Un segundo aspecto de la invención un agente seleccionado de:

captopril, bucilamina y disulfiram;
para su uso en un procedimiento de tratamiento de la disfunción de las glándulas de Meibomio (MGD), mediante administración tópica en el margen del párpado del paciente.

En una realización, el agente es captopril.

En una realización, el agente es bucilamina.

En una realización, el agente es disulfiram.

En una realización, la disfunción de la glándula de Meibomio se caracteriza por la obstrucción de una glándula de Meibomio.

En una realización, la administración tópica del agente en el margen del párpado del paciente se repite hasta que se elimina sustancialmente la obstrucción de la glándula de Meibomio.

En una realización, en donde la administración tópica del agente en el margen del párpado del paciente se repite periódicamente para evitar la formación de una obstrucción de la glándula de Meibomio.

Breve descripción

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. El término "realización" como se usa en el presente documento no implica necesariamente que su materia objeto sea parte de la invención.

Las referencias a procedimientos de tratamiento mediante terapia o cirugía o procedimiento de diagnóstico *in vivo* en esta descripción han de interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para su uso en esos procedimientos.

En el presente documento se describen procedimientos para potenciar la lipogénesis y/o la secreción de lípidos desde las glándulas de Meibomio hasta el párpado. Sin desear estar vinculado por ninguna teoría o mecanismo, se especula que la lubricación mejorada del margen del párpado por lípidos naturales que son los principales constituyentes del meibum mejoraría la MGD y/o los síntomas relacionados.

La presente divulgación se basa en el descubrimiento inesperado de que los fármacos que contienen tiol, - que

contienen SeH y/o que contienen disulfuro son capaces de aumentar la producción de lípidos en las glándulas de Meibomio y/o aumentar la secreción de lípidos de las glándulas de Meibomio al párpado. Esta capacidad puede ser eficaz para prevenir, tratar y/o mejorar ciertas afecciones adversas del párpado, tal como MGD.

5 En el presente documento se describe un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesita una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente comprende un grupo sulfhidrilo o un disulfuro.

10 También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio (MGD), que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesita una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente, en donde el agente se selecciona del grupo que consiste en captopril, zofenopril, tiopronina, penicilamina, glutatión, ditiotretitol, tirofano, cisteamina, bucilamina, dimercaprol, 1,1-etanoditiol, ácido dimercaptosuccínico, furan-2-iltetanotiol, omapatrilato, ovotiol A, pantetefina, rentiapril, ácido tiosalicílico, tixocortol, micotiol, coenzima A y coenzima B, o en donde el agente comprende un disulfuro.

15 También se describe en el presente documento un procedimiento para reducir el punto de fusión de los lípidos secretados por una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesita una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente comprende un grupo sulfhidrilo o un disulfuro

20 También se describe en el presente documento un procedimiento para reducir la viscosidad de los lípidos secretados por una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesita una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente comprende un grupo sulfhidrilo o un disulfuro

25 En determinadas realizaciones de la invención, el agente comprende un grupo tiol y es captopril o bucilamina.

30 En determinadas realizaciones de la invención, el agente comprende un enlace disulfuro y es disulfiram.

35 En determinadas realizaciones, el vehículo oftálmicamente aceptable comprende al menos un excipiente oftálmicamente aceptable.

40 En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente comprenden, además, la etapa de administrar al paciente un agente queratolítico. En determinadas realizaciones, el agente queratolítico se selecciona del grupo que consiste en peróxido de benzoilo, alquitrán, ditranol, ácido salicílico, disulfuro de selenio, alfa-hidroxi ácido, urea, ácido bórico, ácido retinoico, ácido láctico, tioglicolato de sodio o alantoína.

45 En determinadas realizaciones, la disfunción de la glándula de Meibomio se caracteriza por la obstrucción de una glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, la administración tópica del agente en el margen del párpado del paciente se repite hasta que se elimina sustancialmente la obstrucción de la glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, la administración tópica del agente en el margen del párpado del paciente se repite periódicamente para evitar la formación de una obstrucción de la glándula de Meibomio.

50 **Breve descripción de los dibujos**

Las características novedosas de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en la que se utilizan los principios de la invención y los dibujos adjuntos de los cuales:

La figura 1 es una ilustración de la tinción Oil-red-0 en epitelio de sebocitos 3D para el control.

La figura 2 es una ilustración de la tinción Oil-red-0 en epitelio de sebocitos 3D para ácido 12-mercaptododecanoico 1,0 micromolar.

60 La figura 3 es una ilustración de la tinción Oil-red-0 en epitelio de sebocitos 3D para ácido 12-mercaptododecanoico 0,1 micromolar.

La figura 4 proporciona procedimientos sintéticos ilustrativos para preparar los lípidos que contienen tiol y disulfuro empleados en los procedimientos descritos en el presente documento.

65 La figura 5 proporciona procedimientos sintéticos ilustrativos para preparar los lípidos que contienen tiol y disulfuro empleados en los procedimientos descritos en el presente documento.

La figura 6 proporciona procedimientos sintéticos ilustrativos para preparar los lípidos que contienen tiol y disulfuro

empleados en los procedimientos descritos en el presente documento.

La figura 7 proporciona procedimientos sintéticos ilustrativos para preparar los lípidos que contienen tiol y disulfuro empleados en los procedimientos descritos en el presente documento.

5 La figura 8 proporciona procedimientos sintéticos ilustrativos para preparar los lípidos que contienen tiol y disulfuro empleados en los procedimientos descritos en el presente documento.

Descripción detallada

10 De nuevo, la invención se define por las reivindicaciones adjuntas. El término "realización" como se usa en el presente documento no implica necesariamente que su materia objeto sea parte de la invención.

De nuevo, las referencias a procedimientos de tratamiento mediante terapia o cirugía o procedimientos de diagnóstico *in vivo* en esta descripción deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para su uso en esos procedimientos.

15 La presente invención se refiere al descubrimiento de agentes no hormonales útiles para potenciar la secreción de los lípidos de meibum *in vivo*.

20 Más específicamente, se describen en el presente documento procedimientos para potenciar la lipogénesis y/o la secreción de lípidos mediante la administración de un agente que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro que aumenta la producción de lípidos en las glándulas de Meibomio, aumenta la cantidad de lípidos secretados por las glándulas de Meibomio y/o altera la composición de los lípidos secretados por las glándulas de Meibomio. Los agentes descritos en el presente documento incluyen agentes para terapias agudas, para su uso, por ejemplo, por un médico u otro especialista capacitado, y agentes para terapias crónicas, por ejemplo, ya sea por un

25 médico u otro especialista capacitado, o por el paciente. En el presente documento se describen ciertos agentes potenciadores de la lipogénesis y la secreción de lípidos; se proporcionan adicionalmente en el presente documento procedimientos para preparar una composición que comprende agentes que potencian la lipogénesis y la secreción de lípidos que contienen tiol, - que contienen SeH o que contienen disulfuro, así como su uso en procedimientos de tratamiento de pacientes.

30 Los términos "disfunción de la glándula de Meibomio" y "MGD" como se usan indistintamente en el presente documento, se refieren a anomalía crónica, difusa de las glándulas de Meibomio, que se caracteriza por obstrucción del conducto terminal o cambios cualitativos o cuantitativos en la secreción glandular, o ambos. La MGD puede resultar en la alteración de la viscosidad de la película lagrimal, síntomas de irritación ocular, inflamación o enfermedad de la superficie ocular. Los aspectos más destacados de la MGD son la obstrucción de los orificios de las glándulas de Meibomio y los conductos terminales y los cambios en las secreciones de las glándulas de Meibomio. La MGD también se refiere a anomalías funcionales de la glándula de Meibomio, mientras que la "enfermedad de las glándulas de Meibomio" describe una amplia gama de trastornos de las glándulas de Meibomio, que incluye neoplasia y enfermedad congénita.

40 Como se describe en el presente documento, los fármacos o agentes que contienen tiol, - que contienen SeH o que contienen disulfuro que inducen la lipogénesis y la secreción de lípidos de meibum, pueden usarse, por ejemplo, como tratamiento para la MGD a través de mecanismos de sobresecreción de lípidos mediados por tiol. También como se describe en el presente documento, los fármacos que contienen disulfuro, como el disulfiram, presentan radicales tiol o sulfhidrilo una vez que el enlace disulfuro se escinde dentro del cuerpo mediante enzimas o reacciones químicas.

50 La activación inducida por fármacos de la lipogénesis celular representa, por lo tanto, un nuevo enfoque para el tratamiento terapéutico de la disfunción de las glándulas de Meibomio a través de una síntesis mejorada de colesterol y una mayor producción de ácidos grasos y triglicéridos que conducen a alteraciones en la composición de los lípidos de meibum, al disminuir el punto de fusión y la viscosidad de los lípidos de meibum, lo que da como resultado una apariencia más fluida de los lípidos de meibum.

Los agentes que mejoran la lipogénesis y la secreción de lípidos que contienen tiol, que contienen SeH o que contienen disulfuro descritos en el presente documento son útiles como terapia aguda (por ejemplo, por un especialista o médico capacitado) o como terapia crónica (por ejemplo, en manos de un paciente o, como alternativa, por un especialista o médico capacitado). Los agentes se prueban, en determinadas realizaciones, usando los ensayos y procedimientos descritos en el presente documento (por ejemplo, como se describe en los ejemplos).

60 Se ha informado anteriormente que los fármacos que tienen grupos tiol o radicales sulfhidrilo provocan una sobreproducción de sebo. También se ha informado que los fármacos que contienen grupos tiol o radicales sulfhidrilo causan pénfigo, una enfermedad de la piel que se asemeja a la dermatitis seborreica, caracterizada por piel grasa. La xantina oxidoreductasa (XOR) es una enzima esencial para la secreción de gotitas de lípidos de la leche y se sabe que existe en dos formas enzimáticas distintas e interconvertibles, una forma reducida de tiol (XD) y una forma oxidada de tiol (XO), que difieren en sus propiedades enzimáticas y conformaciones. Se ha demostrado que el tejido mamario y las membranas de glóbulos de grasa de leche (MFGM, del inglés milk fat globule membranes) contienen una tiol oxidasa que es capaz de convertir XD en XO. La asociación entre XOR y la membrana plasmática apical está mediada

por procesos dependientes de tiol que implican la formación de enlaces cruzados de enlaces disulfuro con la proteína butirofilina (la proteína más abundante en MFGM, también esencial para la secreción de gotitas de lípidos en la glándula mamaria), ADPH u otras proteínas de membrana y/o cambios conformacionales en XOR. Los niveles de expresión y la localización de la membrana apical de XOR son propiedades cruciales de las células epiteliales mamarias secretoras y la asociación de membrana de XOR regula el acoplamiento de las gotitas de lípidos citoplasmáticos a la membrana plasmática apical durante la secreción de lípidos.

También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesita una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente comprende un grupo sulfhidrilo, - grupo SeH o un disulfuro.

También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesita una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente comprende un grupo sulfhidrilo, - grupo SeH o un disulfuro.

También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesita una composición oftálmica que consiste en un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente comprende un grupo sulfhidrilo, - grupo SeH o un disulfuro.

También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesita una composición oftálmica que consiste en un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente comprende un grupo sulfhidrilo, - grupo SeH o un disulfuro, y en donde el vehículo oftálmicamente aceptable comprende al menos un excipiente oftálmicamente aceptable.

También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesita una composición oftálmica que consiste en un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente comprende un grupo sulfhidrilo, - grupo SeH o un disulfuro, y en donde el vehículo oftálmicamente aceptable comprende no más de dos excipientes oftálmicamente aceptables.

También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesita una composición oftálmica que consiste en un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente comprende un grupo sulfhidrilo, - grupo SeH o un disulfuro, y en donde el vehículo oftálmicamente aceptable comprende no más de tres excipientes oftálmicamente aceptables.

También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesita una composición oftálmica que consiste en un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente comprende un grupo sulfhidrilo, - grupo SeH o un disulfuro, y en donde el vehículo oftálmicamente aceptable comprende no más de cuatro excipientes oftálmicamente aceptables.

También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio (MGD), que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesita una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente, en donde el agente se selecciona del grupo que consiste en captopril, zofenopril, tiopronina, penicilamina, glutatión, ditiotreitól, tiorfano, cisteamina, bucilamina, dimercaprol, 1,1-etanoditiol, ácido dimercaptosuccínico, furan-2-iltetanotiól, omapatrilato, ovotiól A, pantetina, rentiapril, ácido tiosalicílico, tixocortol, micotiól, coenzima A y coenzima B, o en donde el agente comprende un disulfuro.

También se describe en el presente documento un procedimiento para reducir el punto de fusión de los lípidos secretados por una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesita una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente comprende un grupo sulfhidrilo, -

grupo SeH o un disulfuro

5 También se describe en el presente documento un procedimiento para reducir la viscosidad de los lípidos secretados por una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesita una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente comprende un grupo sulfhidrilo, - grupo SeH o un disulfuro.

10 En determinadas realizaciones de la invención, el agente comprende un grupo tiol y es captopril o bucilamina.

En determinadas realizaciones de la invención, el agente comprende un enlace disulfuro y es disulfiram.

15 En determinadas realizaciones, el vehículo oftálmicamente aceptable comprende al menos un excipiente oftálmicamente aceptable.

20 En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente comprenden, además, la etapa de administrar al paciente un agente queratolítico. En determinadas realizaciones, el agente queratolítico se selecciona del grupo que consiste en peróxido de benzoilo, alquitrán, ditranol, ácido salicílico, disulfuro de selenio, alfa-hidroxi ácido, urea, ácido bórico, ácido retinoico, ácido láctico, tioglicolato de sodio o alantoína.

25 En determinadas realizaciones, la disfunción de la glándula de Meibomio se caracteriza por la obstrucción de una glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, la administración tópica del agente en el margen del párpado del paciente se repite hasta que se elimina sustancialmente la obstrucción de la glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, la administración tópica del agente en el margen del párpado del paciente se repite periódicamente para evitar la formación de una obstrucción de la glándula de Meibomio.

30 En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente dan como resultado un aumento terapéuticamente eficaz en la cantidad de lípidos producidos por la glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente dan como resultado un aumento terapéuticamente eficaz en la cantidad de lípidos secretados por la glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente dan como resultado una alternancia de la composición de los lípidos secretados por la glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente dan como resultado una alternancia, preferentemente reducción, de la viscosidad de los lípidos secretados por la glándula de Meibomio.

35 En algunas realizaciones, los agentes activos se formulan y aplican de manera que sean aceptables para la superficie del ojo (es decir, que no causen irritación o alteración indebidas en la superficie epitelial del ojo) y no comprometan a las células productoras de lípidos en contacto con la composición.

40 En algunas realizaciones, la composición se aplica durante una duración y frecuencia que sea aceptable y práctica para el médico o paciente que administra el agente. Por ejemplo, un médico aplica una composición descrita en el presente documento semanalmente o dos veces por semana durante varias semanas para inducir un aumento en la cantidad de lípidos secretados por la glándula de Meibomio y el paciente aplica una composición diferente diariamente o el paciente usa una composición más potente diariamente durante varias semanas y luego, posteriormente, utiliza una composición menos potente de forma diaria a partir de entonces. En algunas realizaciones, el paciente aplica la composición diariamente una o varias veces al día.

50 En algunas realizaciones, el procedimiento de aplicación varía, dependiendo de la concentración del agente y/o del grado de deficiencia de lípidos. En otras realizaciones, el procedimiento de aplicación de la composición se adapta para mejorar la penetración o el tiempo de residencia en el tejido objetivo para mejorar el efecto del tratamiento. En otras realizaciones, el procedimiento de aplicación de la composición se varía para mejorar la penetración o el tiempo de residencia en el tejido objetivo para minimizar la cantidad de tiempo de aplicación necesario. En otras realizaciones, la composición se formula (por ejemplo, ajustando la viscosidad y/o la adhesividad a la piel) para aumentar el contacto con el tejido objetivo mientras se minimiza el contacto con tejidos no objetivo, incluyendo el ojo y, de este modo, se reduce o limita cualquier actividad colateral no deseada.

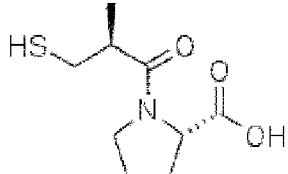
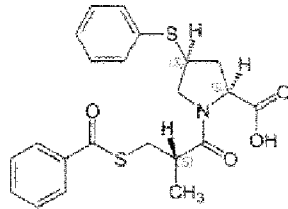
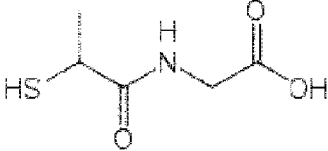
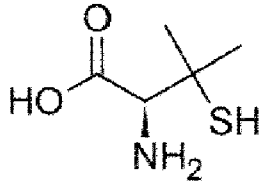
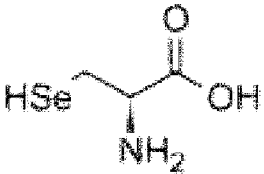
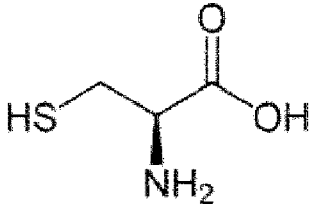
55 En determinadas realizaciones, la concentración del agente y de los excipientes se optimiza para administrar la concentración efectiva mínima del agente para lograr el beneficio terapéutico mientras se minimiza cualquier irritación o alteración ocular o irritación o alteración de los tejidos oculares circundantes.

60 Los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento son medios para aumentar la cantidad de lípidos secretados por las glándulas de Meibomio, alterar la composición de los lípidos secretados por las glándulas de Meibomio y/o reducir la viscosidad de los lípidos secretados por las glándulas de Meibomio, potenciando así la disolución de cualquier obstrucción de la glándula de Meibomio y mejorando el tiempo de ruptura lagrimal (TBUT, del inglés tear breakup time).

65

5 Las composiciones descritas en el presente documento incluyen al menos un agente potenciador de la lipogénesis y de la secreción de lípidos que contiene tiol o que contiene disulfuro que es captopril, bucilamina o disulfiram. En algunas realizaciones, el agente es un fármaco que contiene tiol que es captopril bucilamina. También se describen en el presente documento, pero no forman parte de la invención, captopril, zofenopril, tiopronina, penicilamina, L-cisteína, selenocisteína, glutatión, ditioneitol, tiorfano, cisteamina, bucilamina, dimercaprol, 1,1-etanoditiol, ácido dimercaptosuccínico, furan-2-ilmetanotiol, omapatrilato, ovotiol A, panteteína, rentiapril, ácido tiosalicílico, tioxocortol, micotiol, coenzima A, coenzima B. Sus estructuras químicas se presentan en la tabla 2.

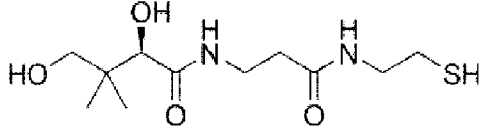
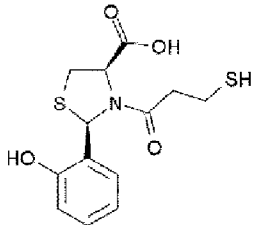
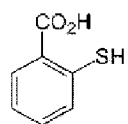
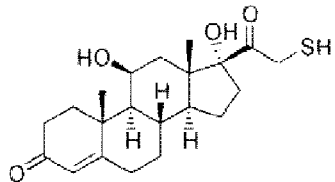
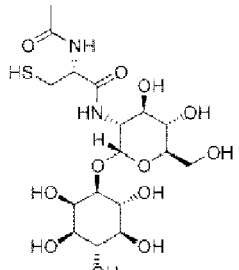
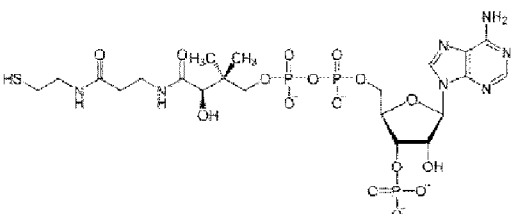
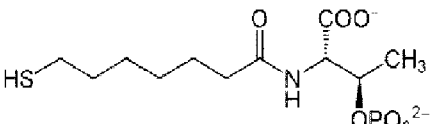
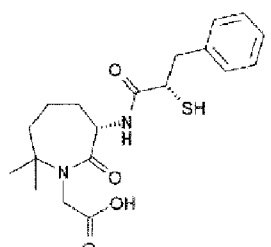
Tabla 2. Estructuras químicas de ciertos fármacos que contienen tiol o que contienen -SeH.

Captopril	
Zofenopril	
Tiopronina	
Penicilamina	
Selenocisteína	
L-cisteína	

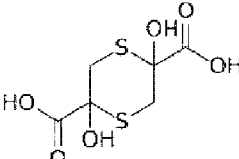
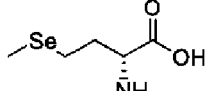
(continuación)

Glutati3n	
Ditiotreit3l	
Tiorfano	
Cisteamina	
Bucilamina	
Dimercaprol	
1,1-etanoditi3l	
3cido dimercaptosucc3nico	
Furan-2-ilmetanoti3l	
Omapatrilato	
Ovoti3l A	

(continuación)

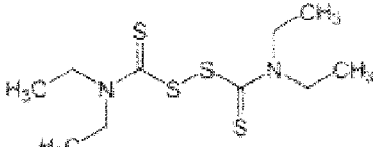
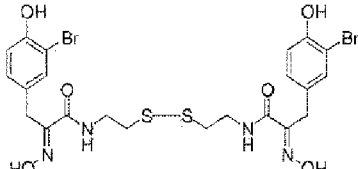
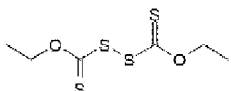
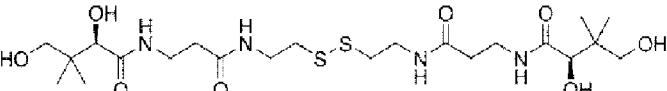
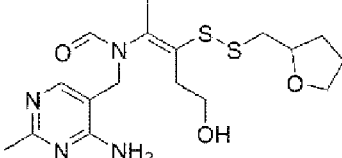
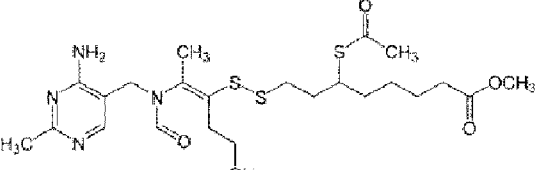
Panteteína	
Rentiapril	
Ácido tiosalicílico	
Tixocortol	
Micotiol	
Coenzima A	
Coenzima B	
Gemopatrilato	

(continuación)

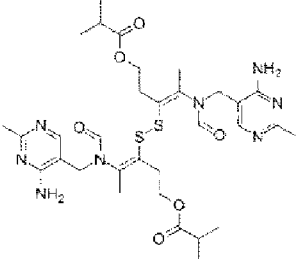
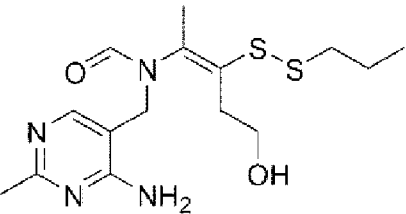
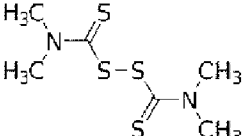
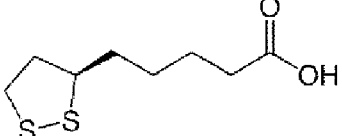
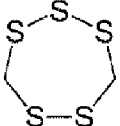
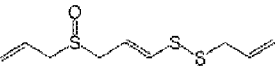
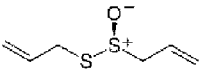
Sulfanegen	
Selenio D-metionina	

5 En algunas realizaciones de la invención, el agente es un fármaco que contiene disulfuro que es disulfiram. También se describen en el presente documento, pero no forman parte de la invención, psammaplina A, dixantógeno, pantetina, fursultiamina, octotiamina, sulbutiamina, prosultiamina, tiram, ácido lipoico, lentionina, ajoene, alicina, gemopatrilato y sulfanegen. Sus estructuras químicas se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Estructuras químicas de fármacos que contienen disulfuro.

Disulfiram	
Psammaplina A	
Dixantógeno	
Pantetina	
Fursultiamina	
Octotiamina	

(continuación)

<p>Sulbutiamina</p>	
<p>Prosultiamina</p>	
<p>Tiram</p>	
<p>Ácido lipoico</p>	
<p>Lentionina</p>	
<p>Ajoene</p>	
<p>Alicina</p>	

5 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesite una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente es captopril.

10 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesite una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente es bucilamina.

15 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesite una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente es disulfiram.

20

La presente invención se refiere al descubrimiento de que los derivados de lípidos que contienen grupos sulfhidrilo y/o disulfuros son útiles para potenciar la secreción de los lípidos de meibum in vivo y en el tratamiento de la disfunción de las glándulas de Meibomio (MGD).

5 Más específicamente, también se describen en el presente documento procedimientos para potenciar la lipogénesis en las glándulas de Meibomio, para reducir el punto de fusión de los lípidos secretados por las glándulas de Meibomio, para reducir la viscosidad de los lípidos secretados por las glándulas de Meibomio y para reducir la viscosidad de los lípidos en los márgenes de los párpados, administrando derivados lipídicos que contienen tiol o que contienen disulfuro. Los derivados de lípidos descritos en el presente documento incluyen derivados de lípidos para terapias
10 agudas, para su uso, por ejemplo, por un médico u otro especialista capacitado y derivados de lípidos para terapias crónicas, por ejemplo, ya sea por un médico u otro especialista capacitado, o por el paciente. Ciertos derivados de lípidos se describen en el presente documento; se proporcionan adicionalmente en el presente documento procedimientos para preparar derivados de lípidos, así como su uso en procedimientos de tratamiento de pacientes.

15 Como se describe en el presente documento, derivados de lípidos que contienen tiol o que contienen disulfuro que inducen la lipogénesis y la secreción de lípidos de meibum, pueden usarse, por ejemplo, como tratamiento para la MGD a través de mecanismos de sobresecreción de lípidos mediados por tiol. También como se describe en el presente documento, los derivados lipídicos que contienen disulfuro, presentan radicales tiol o sulfhidrilo una vez que el enlace disulfuro se escinde dentro del cuerpo mediante enzimas o reacciones químicas.

20 La activación de la lipogénesis celular inducida por derivados de lípidos representa, por lo tanto, un nuevo enfoque para el tratamiento terapéutico de la MGD a través de una síntesis mejorada de colesterol y una mayor producción de ácidos grasos y triglicéridos que conducen a alteraciones en la composición de los lípidos de meibum, al disminuir el punto de fusión y la viscosidad de los lípidos de meibum, lo que da como resultado una apariencia más fluida de los lípidos de meibum.

25 Los derivados lipídicos potenciadores de la lipogénesis y de la secreción de lípidos descritos en el presente documento son útiles como terapia aguda (por ejemplo, por un especialista o médico capacitado) o como terapia crónica (por ejemplo, en manos de un paciente o, como alternativa, por un especialista o médico capacitado). Los agentes se prueban, en determinadas realizaciones, usando los ensayos y procedimientos descritos en el presente documento (por ejemplo, como se describe en los ejemplos).

30 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesite una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un derivado lipídico que comprende un grupo sulfhidrilo o un disulfuro.

35 También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la MGD, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesite una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado lipídico que comprende un grupo sulfhidrilo o un disulfuro.

40 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la producción de lípidos en una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesite una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un derivado lipídico que comprende un grupo sulfhidrilo o un disulfuro.

45 También se describe en el presente documento un procedimiento para reducir el punto de fusión de los lípidos secretados por una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesite una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un derivado lipídico que comprende un grupo sulfhidrilo o un disulfuro.

50 También se describe en el presente documento un procedimiento para reducir la viscosidad de los lípidos secretados por una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesite una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un derivado lipídico que comprende un grupo sulfhidrilo o un disulfuro.

55 También se describe en el presente documento un procedimiento para reducir la viscosidad de los lípidos en el margen de un párpado, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesite una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un derivado lipídico que comprende un grupo sulfhidrilo o un disulfuro.

60 En determinadas realizaciones, el derivado de lípido es un derivado de un lípido seleccionado del grupo que consiste en un ácido graso, un glicerolípido, un glicerofosfolípido, un esfingolípido, un lípido de esteroil, un lípido de prenol, un sacarolípido, un policétido y cualquier combinación de estos. Cada posibilidad representa una realización separada. En determinadas realizaciones, el derivado de lípido es un derivado de un lípido que se encuentra naturalmente en el

meibum.

En algunas realizaciones, el derivado lipídico es un lípido que contiene un -S-H o disulfuro tal como tiofosfolípido, tiocolesterol, ácido 12-mercaptododecanoico o ácido 23-(9-mercaptononil)-3,6,9,12,15,18,21-heptaotricosanoico.

5 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesite una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente es tioetanol.

15 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesite una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un agente que aumenta la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumenta la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, en donde el agente es disulfuro de selenio.

20 En determinadas realizaciones, el lípido se selecciona del grupo que consiste en un ácido graso, un éster de cera, un éster de colesterol, un triglicérido, un diglicérido, un monoglicérido, un fosfolípido, un diéster, una amida de ácido graso, escualeno, una ceramida, un esfingolípido, un ácido graso ω -hidroxi, colesterol y epóxidos de este. Cada posibilidad representa una realización separada.

25 En determinadas realizaciones, el ácido graso tiene una fórmula molecular seleccionada del grupo que consiste en: (i) $C_nH_{2n}O_2$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 12, 14-18 y 20-29; (ii) $C_nH_{2n-2}O_2$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 16-18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 y 32; y (iii) $C_nH_{2n-4}O_2$, en donde n es 18. En determinadas realizaciones, el ácido graso se selecciona del grupo que consiste en ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico y ácido oleico. Cada posibilidad representa una realización separada.

30 En determinadas realizaciones, el éster de cera es un éster de ácido oleico de un ácido grado saturado C_{18-30} . En determinadas realizaciones, el éster de colesterol es un éster de colesterol de un ácido graso C_{16-34} . Cada posibilidad representa una realización separada.

35 En determinadas realizaciones, el triglicérido tiene una fórmula molecular seleccionada del grupo que consiste en: (i) $C_nH_{2n-8}O_6$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 55 y 57; (ii) $C_nH_{2n-10}O_6$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 55 y 57; y (iii) cadenas de ácidos grasos asociadas con los triglicéridos: C14:0, C15:0, C16:0, C16:1, C17:0, C18:0, C18:1, C18:2,9. Cada posibilidad representa una realización separada.

40 En determinadas realizaciones, el fosfolípido se selecciona del grupo que consiste en fosfatidilcolina (PC, del inglés phosphatidylcholine), fosfatidiletanolamina (PE del inglés phosphatidylethanolamine), alquilacilfosfatidilcolina, esfingomielina, dihidroesfingomielina, dimetilfosfatidiletanolamina, difosfatidilglicerol (cardiolipina), plasmalógeno de etanolamina, plasmalógeno de lisoetanolamina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilserina, ácido fosfatídico, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y fosfatidilserina. Cada posibilidad representa una realización separada.

45 En determinadas realizaciones, la amida de ácido graso se selecciona del grupo que consiste en oleamida, miristamida, palmitamida, estearamida y erucamida. Cada posibilidad representa una realización separada.

50 En determinadas realizaciones, el ácido graso ω -hidroxi tiene una fórmula molecular seleccionada del grupo que consiste en: (i) $C_nH_{2n-7}O_4$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 46-52; (ii) $C_nH_{2n-4}O_4$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 42-50; (iii) $C_nH_{2n-6}O_4$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 42, 44, 46 y 48-52; (iv) $C_nH_{2n-8}O_4$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 48, 50 y 52; y (v) $C_nH_{2n-10}O_4$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 50 y 52. Cada posibilidad representa una realización separada.

55 En determinadas realizaciones, el derivado de lípido es polar. En determinadas realizaciones, el derivado de lípido es no polar. En determinadas realizaciones, el derivado de lípido comprende un grupo sulfhidrilo. En determinadas realizaciones, el derivado de lípido comprende un disulfuro.

60 En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente comprenden, además, la etapa de administrar al paciente un agente queratolítico. En determinadas realizaciones, el agente queratolítico se selecciona del grupo que consiste en peróxido de benzoilo, alquitrán, ditranol, ácido salicílico, disulfuro de selenio, alfa-hidroxi ácido, urea, ácido bórico, ácido retinoico, ácido láctico, tioglicolato de sodio o alantoína. Cada posibilidad representa una realización separada.

65 En determinadas realizaciones, la disfunción de la glándula de Meibomio se caracteriza por la obstrucción de una glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, la administración tópica del derivado lipídico en el margen del párpado del paciente se repite hasta que se elimina sustancialmente la obstrucción de la glándula de Meibomio. En

determinadas realizaciones, la administración tópica del derivado lipídico en el margen del párpado del paciente se repite periódicamente para evitar la formación de una obstrucción de la glándula de Meibomio.

5 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesite una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un derivado lipídico que comprende un grupo sulfhidrilo o un disulfuro.

10 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, en donde el derivado de lípido es un derivado de un lípido seleccionado del grupo que consiste en un ácido graso, un glicerolípido, un glicerofosfolípido, un esfingolípido, un lípido de esterol, un lípido de prenol, un sacarolípido, un policétido y cualquier combinación de estos.

15 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, en donde el derivado de lípido es un derivado de un lípido que se encuentra naturalmente en el meibum.

20 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, en donde el lípido se selecciona del grupo que consiste en un ácido graso, un éster de cera, un éster de colesterol, un triglicérido, un diglicérido, un monoglicérido, un fosfolípido, un diéster, una amida de ácido graso, escualeno, una ceramida, un esfingolípido, un ácido graso ω -hidroxi, colesterol y epóxidos de este.

25 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio en donde el lípido es un ácido graso y el ácido graso tiene una fórmula molecular seleccionada del grupo que consiste en: (i) $C_nH_{2n}O_2$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 12, 14-18 y 20-29; (ii) $C_nH_{2n-2}O_2$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 16-18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 y 32; y (iii) $C_nH_{2n-4}O_2$, en donde n es 18.

30 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio en donde el lípido es un ácido graso y el ácido graso se selecciona del grupo que consiste en ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico y ácido oleico.

35 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio en donde el lípido es un éster de cera y el éster de cera es un éster de ácido oleico de un ácido graso saturado C_{18-30} .

40 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio en donde el lípido es un éster de colesterol y el éster de colesterol es un éster de colesterol de un ácido graso C_{16-34} .

45 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio en donde el lípido es un triglicérido y el triglicérido tiene una fórmula molecular seleccionada del grupo que consiste en: (i) $C_nH_{2n-6}O_6$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 55 y 57; (ii) $C_nH_{2n-10}O_6$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 55 y 57; y (iii) cadenas de ácidos grasos asociadas con los triglicéridos: C14:0, C15:0, C16:0, C16:1, C17:0, C18:0, C18:1, C18:2,9.

50 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio en donde el lípido es un fosfolípido y el fosfolípido se selecciona del grupo que consiste en fosfatidilcolina (PC, del inglés phosphatidylcholine), fosfatidiletanolamina (PE del inglés phosphatidylethanolamine), alquilacilfosfatidilcolina, esfingomielina, dihidroesfingomielina, dimetilfosfatidiletanolamina, difosfatidilglicerol (cardiolipina), plasmalógeno de etanolamina, plasmalógeno de lisoetanolamina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilserina, ácido fosfatídico, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y fosfatidilserina.

55 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio en donde el lípido es una amida de ácido graso y la amida de ácido graso se selecciona del grupo que consiste en oleamida, miristamida, palmitamida, estearamida, erucamida y ceramida.

60 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio en donde el lípido es un ácido graso ω -hidroxi y el ácido graso ω -hidroxi tiene una fórmula molecular seleccionada del grupo que consiste en: (i) $C_nH_{2n-7}O_4$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 46-52; (ii) $C_nH_{2n-4}O_4$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 42-50; (iii) $C_nH_{2n-6}O_4$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 42, 44, 46 y 48-52; (iv) $C_nH_{2n-8}O_4$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 48, 50 y 52; y (v) $C_nH_{2n-10}O_4$, en donde n es cualquier número entero seleccionado de 50 y 52.

65 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio en donde el derivado de lípido es polar. Otra realización pone a disposición el procedimiento en

donde el derivado de lípido es no polar. Otra realización pone a disposición el procedimiento en donde el derivado de lípido comprende un grupo sulfhidrilo. Otra realización pone a disposición el procedimiento en donde el derivado de lípido comprende un disulfuro.

- 5 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio en donde el vehículo oftálmicamente aceptable comprende al menos un excipiente oftálmicamente aceptable.

- 10 También se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesite una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un derivado lipídico que comprende un grupo sulfhidrilo o un disulfuro, en donde el procedimiento comprende, además, la etapa de administrar al paciente un agente queratolítico. Otra realización pone a disposición el procedimiento en donde el agente queratolítico se selecciona del grupo que consiste en sulfuro de selenio, ditranol, peróxido de benzoílo, urea, ácido salicílico, ácido bórico, ácido láctico, ácido retinoico y un alfa-hidroxiácido.

- 15 También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio (MGD), que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesite una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado lipídico que comprende un grupo sulfhidrilo o un disulfuro.

- 20 También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio (MGD), en donde el derivado de lípido es un derivado de un lípido seleccionado del grupo que consiste en un ácido graso, un glicerolípido, un glicerofosfolípido, un esfingolípido, un lípido de esterol, un lípido de prenol, un sacarolípido, un policétido y cualquier combinación de estos.

- 25 También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio (MGD), en donde el derivado de lípido es un derivado de un lípido que se encuentra naturalmente en el meibum.

- 30 También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio (MGD), que comprende administrar tópicamente al margen del párpado del paciente que lo necesite una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado lipídico que comprende un grupo sulfhidrilo o un disulfuro, en donde el procedimiento comprende, además, la etapa de administrar al paciente un agente queratolítico. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio (MGD) en donde el agente queratolítico se selecciona del grupo que consiste en sulfuro de selenio, ditranol, peróxido de benzoílo, urea, ácido salicílico, ácido bórico, ácido láctico, ácido retinoico y un alfa-hidroxiácido. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de la glándula de Meibomio (MGD) en donde la disfunción de la glándula de Meibomio se caracteriza por la obstrucción de una glándula de Meibomio. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de la glándula de Meibomio (MGD) en donde la administración tópica del derivado lipídico al margen del párpado del paciente se repite hasta que se elimina sustancialmente la obstrucción de la glándula de Meibomio. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de la glándula de Meibomio (MGD) en donde la administración tópica del derivado lipídico al margen del párpado del paciente se repite periódicamente para evitar la formación de una obstrucción de la glándula de Meibomio. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de la glándula de Meibomio (MGD) en donde el vehículo oftálmicamente aceptable comprende al menos un excipiente oftálmicamente aceptable.

- 35 En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente dan como resultado un significativo, de manera preferente estadísticamente significativo, aumento en la cantidad de lípidos producidos por la glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente dan como resultado un significativo, de manera preferente estadísticamente significativo, aumento en la cantidad de lípidos secretados por la glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente dan como resultado una significativa, de manera preferente estadísticamente significativa, alternancia de la composición de lípidos secretados por la glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente dan como resultado una significativa, de manera preferente estadísticamente significativa, alternancia, preferentemente reducción, del punto de fusión de los lípidos secretados por la glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente dan como resultado una significativa, de manera preferente estadísticamente significativa, alternancia, preferentemente reducción, de la viscosidad de los lípidos secretados por la glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente dan como resultado una significativa, de manera preferente estadísticamente significativa, alternancia, preferentemente reducción, de la viscosidad de los lípidos en el margen del párpado.

- 60 En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente dan como resultado un aumento terapéuticamente eficaz en la cantidad de lípidos producidos por la glándula de Meibomio. En determinadas

realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente dan como resultado un aumento terapéuticamente eficaz en la cantidad de lípidos secretados por la glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente dan como resultado una alternancia terapéuticamente eficaz de la composición de lípidos secretados por la glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente dan como resultado una alternancia terapéuticamente efectiva, preferentemente reducción, del punto de fusión de los lípidos secretados por la glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente dan como resultado una alternancia terapéuticamente efectiva, preferentemente reducción, de la viscosidad de los lípidos secretados por la glándula de Meibomio. En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos anteriormente dan como resultado una alternancia terapéuticamente efectiva, preferentemente reducción, de la viscosidad de los lípidos en el margen del párpado.

En algunas realizaciones, los agentes activos se formulan y aplican de manera que sean aceptables para la superficie del ojo (es decir, que no causen irritación o alteración indebidas en la superficie epitelial del ojo) y no comprometan a las células productoras de lípidos en contacto con la composición.

En algunas realizaciones, la composición se aplica durante una duración y frecuencia que sea aceptable y práctica para el médico o paciente que administra el agente. Por ejemplo, un médico aplica una composición descrita en el presente documento semanalmente o dos veces por semana durante varias semanas para inducir un aumento en la cantidad de lípidos secretados por la glándula de Meibomio y el paciente aplica una composición diferente diariamente o el paciente usa una composición más potente diariamente durante varias semanas y luego, posteriormente, utiliza una composición menos potente de forma diaria a partir de entonces. En algunas realizaciones, el paciente aplica la composición diariamente una o varias veces al día.

En algunas realizaciones, el procedimiento de aplicación varía, dependiendo de la concentración del derivado lipídico y/o del grado de deficiencia de lípidos. En otras realizaciones, el procedimiento de aplicación de la composición se adapta para mejorar la penetración o el tiempo de residencia en el tejido objetivo para mejorar el efecto del tratamiento. En otras realizaciones, el procedimiento de aplicación de la composición se varía para mejorar la penetración o el tiempo de residencia en el tejido objetivo para minimizar la cantidad de tiempo de aplicación necesario. En otras realizaciones, la composición se formula (por ejemplo, ajustando la viscosidad y/o la adhesividad a la piel) para aumentar el contacto con el tejido objetivo mientras se minimiza el contacto con tejidos no objetivo, incluyendo el ojo y, de este modo, se reduce o limita cualquier actividad colateral no deseada.

En determinadas realizaciones, la concentración del derivado lipídico y de los excipientes se optimiza para administrar la concentración mínima eficaz del derivado lipídico para lograr el beneficio terapéutico mientras se minimiza cualquier irritación o alteración ocular o irritación o alteración de los tejidos oculares circundantes.

Los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento son medios para aumentar la cantidad de lípidos secretados por las glándulas de Meibomio, alterar la composición de los lípidos secretados por las glándulas de Meibomio y/o reducir la viscosidad de los lípidos secretados por las glándulas de Meibomio, potenciando así la disolución de cualquier obstrucción de la glándula de Meibomio y mejorando el tiempo de ruptura lagrimal (TBUT, del inglés tear breakup time).

En algunas realizaciones, administración tópica de al menos un derivado de lípido dos veces por semana. En algunas realizaciones, la administración tópica de al menos un derivado de lípido se produce cada dos días. En algunas realizaciones, la administración tópica de al menos un derivado de lípido se produce todos los días. En algunas realizaciones, la administración tópica de al menos un derivado de lípido se produce varias veces al día.

En algunas realizaciones, la composición para administración tópica es un líquido o un semisólido. En algunas realizaciones, la composición para administración tópica es una emulsión semisólida. En algunas realizaciones, la composición para administración tópica es una crema. En algunas realizaciones, la composición para administración tópica es una pomada. En algunas realizaciones, el derivado de lípido se suspende o dispersa dentro de la composición. En algunas realizaciones, la composición para administración tópica es una loción. En algunas realizaciones, la composición para administración tópica es un gel.

También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la MGD en un paciente que lo necesite mediante la administración tópica de una composición que comprende al menos un derivado de lípido, en donde el tratamiento da como resultado un aumento terapéuticamente relevante en la cantidad de lípidos producidos por la glándula de Meibomio. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la MGD en un paciente que lo necesite mediante la administración tópica de una composición que comprende al menos un derivado de lípido, en donde el tratamiento da como resultado un aumento terapéuticamente relevante en la cantidad de lípidos secretados por la glándula de Meibomio. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la MGD en un paciente que lo necesite mediante la administración tópica de una composición que comprende un derivado de lípido, en donde el tratamiento da como resultado un aumento terapéuticamente relevante de la producción de meibum. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la MGD en un paciente que lo necesite mediante la administración tópica de una composición que comprende un derivado de lípido, en donde el tratamiento da como resultado un cambio terapéuticamente relevante en la composición de los lípidos del meibum.

También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la MGD en un paciente que lo necesite mediante la administración tópica de una composición que comprende un derivado de lípido, en donde el tratamiento da como resultado una disminución terapéuticamente relevante en el punto de fusión de los lípidos secretados por la glándula de Meibomio. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la MGD en un paciente que lo necesite mediante la administración tópica de una composición que comprende un derivado de lípido, en donde el tratamiento da como resultado una disminución terapéuticamente relevante en la viscosidad de los lípidos secretados por la glándula de Meibomio. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la MGD en un paciente que lo necesite mediante la administración tópica de una composición que comprende un derivado de lípido, en donde el tratamiento da como resultado una disminución terapéuticamente relevante en la viscosidad de los lípidos en el margen del párpado.

En cualquiera de las formas de realización mencionadas anteriormente, la composición comprende, además, un vehículo oftálmicamente aceptable. En una realización adicional, el vehículo oftálmicamente aceptable comprende un excipiente oftálmicamente aceptable. En determinadas realizaciones, el vehículo oftálmicamente aceptable comprende una pluralidad de excipientes oftálmicamente aceptables. Dichos excipientes se describen, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21.^a Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

También se describe en el presente documento un procedimiento para potenciar la lipogénesis y la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio en un paciente que lo necesite mediante la administración de una composición tópica que comprende un derivado de lípido, en donde la composición comprende 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,5 %, 5 % o 10 % del derivado lipídico. En algunas realizaciones, la composición se formula como una suspensión, emulsión, crema, loción, gel o pomada. En algunas realizaciones, la composición se aplica como una capa fina para limpiar la piel inicialmente una vez al día en días alternos y luego se aumenta gradualmente hasta dos veces al día a medida que se desarrolla la tolerancia. En algunas realizaciones, la composición es una pomada o pasta. En algunas realizaciones, la composición se inicia como una pomada al 0,1 %. Después de 7 días, la concentración puede aumentarse al 0,25 % y, posteriormente, duplicarse, si es necesario, a intervalos semanales hasta una resistencia máxima del 2 %. En algunas realizaciones, se aplica una fina capa de pomada una vez al día en las áreas afectadas durante 2-4 semanas. En algunas realizaciones, la pomada se deja en su lugar durante 10 a 20 minutos antes de enjuagar bien el área. En algunas realizaciones, la concentración de fármaco o agente farmacéutico que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos que contiene tiol o que contiene disulfuro se aumenta gradualmente hasta un máximo del 5% y el tratamiento se continúa durante el tiempo que sea necesario.

En algunas realizaciones, la administración tópica de la composición que comprende un derivado de lípido se produce una vez a la semana. En algunas realizaciones, la administración tópica de la composición que comprende un derivado lipídico se produce dos veces por semana. En algunas realizaciones, la administración tópica de la composición que comprende un derivado de lípido se produce cada dos días. En algunas realizaciones, la administración tópica de la composición que comprende un derivado de lípido se produce todos los días. En algunas realizaciones, la administración tópica de la composición que comprende un derivado de lípido se produce varias veces al día.

En alguna realización, el procedimiento comprende el tratamiento en un escenario de tratamiento agudo. En otra realización, el procedimiento comprende el tratamiento de un paciente que no ha recibido un tratamiento similar o idéntico. En otra realización, el procedimiento comprende el tratamiento en un escenario de tratamiento crónico. En otra realización, el procedimiento comprende el tratamiento en un escenario de terapia de mantenimiento. En un escenario de tratamiento agudo, la dosis administrada de derivados de lípidos puede ser mayor que la dosis administrada de derivados de lípidos empleada en un escenario de tratamiento crónico o un escenario de terapia de mantenimiento. En un escenario de tratamiento agudo, los derivados de lípidos pueden ser diferentes de los derivados de lípidos empleados en un escenario de tratamiento crónico. En algunas realizaciones, el curso de la terapia comienza en la fase inicial de la terapia como un escenario de tratamiento agudo y luego pasa a un escenario de tratamiento crónico o un escenario de terapia de mantenimiento.

En algunas realizaciones, el agente es el agente activo responsable de aumentar la cantidad de lípidos secretados por la glándula de Meibomio, alterar la composición de los lípidos secretados por la glándula de Meibomio y/o reducir la viscosidad de los lípidos secretados por la glándula de Meibomio, potenciando así la disolución de cualquier obstrucción de la glándula de Meibomio.

En algunas realizaciones, la administración tópica de al menos un agente se produce dos veces por semana. En algunas realizaciones, la administración tópica de al menos un agente se produce cada dos días. En algunas realizaciones, la administración tópica de al menos un agente se produce todos los días. En algunas realizaciones, la administración tópica de al menos un agente se produce varias veces al día.

En algunas realizaciones, la composición para administración tópica es un líquido o un semisólido. En algunas realizaciones, la composición para administración tópica es una emulsión semisólida. En algunas realizaciones, la composición para administración tópica es una crema. En algunas realizaciones, la composición para administración tópica es una pomada. En algunas realizaciones, el agente se suspende o dispersa dentro de la composición. En algunas realizaciones, la composición para administración tópica es una loción. En algunas realizaciones, la

composición para administración tópica es un gel.

Se preparan composiciones tópicas farmacéuticamente aceptables que contienen el fármaco o agente que contiene tiol, que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos. Los geles son principalmente hidrófilos y, opcionalmente, contienen un agente de suspensión, agente dispersante, agentes solubilizantes, agente emulsionante, agente espesante, conservante, antioxidante a las concentraciones aceptables deseadas para preparaciones oftálmicas. Las pomadas oftálmicas son principalmente anhidras y contienen aceite mineral y vaselina blanca como ingredientes base. La base de vaselina se puede hacer más miscible con componentes acuosos mediante la adición de lanolina. Las formulaciones potenciadoras de la lipogénesis y la secreción de lípidos ilustrativas descritas en el presente documento contienen, además, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes o agentes espesantes.

Agentes de suspensión: un agente de suspensión ayuda a reducir la velocidad de sedimentación de las partículas en suspensión. Estas son partículas insolubles que se dispersan en un vehículo líquido. El agente de suspensión funciona aumentando la viscosidad del vehículo líquido y, por lo tanto, ralentizando la sedimentación de acuerdo con la Ley de Stokes. La mayoría de los agentes de suspensión realizan dos funciones. Además de actuar como agente de suspensión, también imparten viscosidad a la solución. Los agentes de suspensión forman una película alrededor de la partícula y disminuyen la atracción entre partículas. Los agentes de suspensión también actúan como agentes espesantes. Aumentan la viscosidad de la solución, lo que es necesario para evitar la sedimentación de las partículas suspendidas y, por lo tanto, la agregación o el apelmazamiento de las partículas. Un ejemplo de agentes de suspensión son los derivados de celulosa (CMC, HPMC, HEC), carbómeros (carbopol, poliacrílico), gomas, alginatos, gelatina o dióxido de silicio coloidal.

Agentes emulsionantes: un agente emulsionante ayuda a mantener la dispersión de gotitas de líquido finamente divididas en un vehículo líquido. Las emulsiones están hechas de dos o más líquidos no miscibles, como agua y un aceite, y pueden ser un líquido o un semisólido, como una crema o loción. Los agentes emulsionantes pueden ser de origen natural, como las lecitinas (fosfolípidos) o sintético, como los tensioactivos iónicos (SLS) o no iónicos (cremóforos, polisorbatos, poloxámeros).

Agentes solubilizantes: se usa un agente solubilizante para potenciar la solubilidad y aumentar la biodisponibilidad de un fármaco escasamente soluble. Los agentes solubilizantes pueden ser disolventes alcohólicos miscibles en agua como (polietilenglicol, propilenglicol, glicerol), agentes complejantes, tales como las ciclodextrinas o polímeros sintéticos solubles en agua, como la povidona (PVP) o el alcohol polivinílico (PVA).

Agentes espesantes: se añade un agente espesante para aumentar la viscosidad de la suspensión. Todos los ingredientes se mezclan mediante agitación mecánica para obtener una dispersión/suspensión/solución estable y homogénea del fármaco o agente farmacéutico que mejora la lipogénesis activa y la secreción de lípidos que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro en la pomada o gel con la ayuda de los agentes de suspensión, solubilizantes, emulsionantes o espesantes.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 10 % de fármaco o agente farmacéutico que contienen tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 1,0 % de fármaco o agente farmacéutico que contienen tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden de aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 3,0 % de fármaco o agente farmacéutico que contienen tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden de aproximadamente el 3,0 % a aproximadamente el 5,0 % de fármaco o agente farmacéutico que contienen tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden de aproximadamente el 5,0 % a aproximadamente el 10,0 % de fármaco o agente farmacéutico que contienen tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden desde aproximadamente el 1,0 % de fármaco o agente farmacéutico que contienen tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden desde aproximadamente el 1,5 % de fármaco o agente farmacéutico que contienen tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden desde aproximadamente el 2,0 % de fármaco o agente farmacéutico que contienen tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden desde aproximadamente el 2,5 % de fármaco o agente farmacéutico que contienen tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden desde aproximadamente el 3,0 % de fármaco o agente farmacéutico que contienen tiol, - que contiene

SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden desde aproximadamente el 3,5 % de fármaco o agente farmacéutico que contienen tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden desde aproximadamente el 4,0 % de fármaco o agente farmacéutico que contienen tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden desde aproximadamente el 4,5 % de fármaco o agente farmacéutico que contienen tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden desde aproximadamente el 5,0 % de fármaco o agente farmacéutico que contienen tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos.

También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio en un paciente que lo necesite mediante la administración tópica de una composición que comprende al menos un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, da como resultado un aumento terapéuticamente relevante en la cantidad de lípidos secretados por la glándula de Meibomio. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio en un paciente que lo necesite mediante la administración tópica de una composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el agente farmacéutico potenciador de la lipogénesis y la secreción de lípidos es una composición farmacéutica que comprende sulfuro de selenio. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de la glándula de Meibomio en un paciente que lo necesite mediante la administración tópica de una composición que comprende un agente farmacéutico potenciador de la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el agente farmacéutico potenciador de la lipogénesis y la secreción de lípidos es una composición farmacéutica que comprende un fármaco que contiene un tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio en un paciente que lo necesite mediante la administración tópica de una composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, provoca una mayor producción de meibum. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio en un paciente que lo necesite mediante la administración tópica de una composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro es un agente que provoca pénfigo. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio en un paciente que lo necesite mediante la administración tópica de una composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el agente farmacéutico potenciador de la lipogénesis y la secreción de lípidos es capaz de aumentar la cantidad de lípidos del meibum secretados por la glándula de meibomio y alterar la composición de lípidos del meibum, permitiendo así la disolución de la obstrucción de la glándula de Meibomio. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio en un paciente que lo necesite mediante la administración tópica de una composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, es capaz de aumentar la cantidad de lípidos del meibum secretados por la glándula de Meibomio tras la aplicación en los márgenes del párpado, en virtud de su contacto con el contenido del orificio de la glándula de Meibomio.

También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio mediante la administración tópica de una composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el agente farmacéutico potenciador de la lipogénesis y la secreción de lípidos es una composición farmacéutica en la que al menos un agente es capaz de aumentar la cantidad de lípidos de meibum secretados por la glándula de Meibomio. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de la glándula de Meibomio en un paciente que lo necesite mediante la administración tópica de una composición que comprende un agente farmacéutico potenciador de la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el agente farmacéutico potenciador de la lipogénesis y la secreción de lípidos es una composición farmacéutica que comprende sulfuro de selenio. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio mediante la administración tópica de una composición que comprende un agente farmacéutico potenciador de la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el agente farmacéutico potenciador de la lipogénesis y la secreción de lípidos es una composición farmacéutica en donde el al menos un agente capaz de aumentar la cantidad de lípidos del meibum secretados por la glándula de Meibomio es un fármaco que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas

de Meibomio mediante la administración tópica de una composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, es una composición farmacéutica en donde el al menos un agente capaz de
 5 aumentar la cantidad de lípidos del meibum secretados por la glándula de Meibomio provoca una sobreproducción de sebo. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio mediante la administración tópica de una composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la
 10 lipogénesis y la secreción de lípidos, es una composición farmacéutica en donde el al menos un agente capaz de aumentar la cantidad de lípidos del meibum secretados por la glándula de Meibomio es un agente que provoca pénfigo. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio mediante la administración tópica de una composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, es una composición farmacéutica en donde el al menos un agente capaz de
 15 aumentar la cantidad de lípidos del meibum secretados por la glándula de meibomio reduce el punto de fusión de los lípidos de meibomio, reduciendo así la viscosidad de los lípidos del meibum y permitiendo la disolución de cualquier obstrucción de la glándula de Meibomio. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio mediante la administración tópica de una composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, es una composición farmacéutica en donde al menos un agente es capaz de aumentar la cantidad de lípidos del meibum secretados por la glándula de
 20 Meibomio tras la aplicación a los márgenes del párpado, en virtud de su contacto con el contenido del orificio de la glándula de Meibomio.

También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio mediante la administración tópica de una composición que comprende un agente farmacéutico potenciador de la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el agente farmacéutico potenciador de la lipogénesis y la secreción de lípidos es un fármaco que contiene un grupo tiol o disulfuro. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio mediante la administración tópica de una composición que comprende un agente farmacéutico potenciador de la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el fármaco que contiene tiol se selecciona del grupo que consiste en captopril, zofenopril, tiopronina, penicilamina, L-cisteína, selenocisteína, glutatión, ditiotreitól, tiorfano, cisteamina, bucilamina, dimercaprol, 1,1-etanoditiol, ácido dimercaptosuccínico, furan-2-ilmetanotiol, omapatrilato, ovotiol A, panteteína, rentiapril, ácido tiosalicílico, tixocortol, micotiol, coenzima A y coenzima B.
 30

También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio mediante la administración tópica de una composición que comprende un agente farmacéutico potenciador de la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde el fármaco que contiene disulfuro se selecciona del grupo que consiste en disulfiram, psammaplina A, dixantógeno, pantetina, fursultiamina, octotiamina, sulbutiamina, prosultiamina, tiram, ácido lipoico, lentionina, ajoene, alicina, gemopatrilato y sulfanegen.
 40

En cualquiera de las formas de realización mencionadas anteriormente, la composición comprende, además, un vehículo oftálmicamente aceptable. En una realización adicional, el vehículo oftálmicamente aceptable comprende un excipiente oftálmicamente aceptable.
 45

En determinadas realizaciones, el fármaco o agentes farmacéuticos que contienen tiol, - que contienen SeH o que contienen disulfuro, que mejoran la lipogénesis y la secreción de lípidos, usados en los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento se usan opcionalmente en un entorno de terapia de mantenimiento. En determinadas realizaciones, el fármaco o agentes farmacéuticos que contienen tiol, - que contienen SeH o que contienen disulfuro, que mejoran la lipogénesis y la secreción de lípidos, usados en un entorno de terapia de mantenimiento incluyen bajas concentraciones de un agente farmacéutico potenciador de la lipogénesis y la secreción de lípidos.
 50
 55

La expresión "terapia de mantenimiento" o "régimen de dosificación de mantenimiento" se refiere a un programa de tratamiento para un sujeto o paciente diagnosticado con un trastorno/enfermedad, por ejemplo, la MGD, para permitirles mantener su salud en un estado dado, por ejemplo, remisión.
 60

En una realización, el fármaco o agentes farmacéuticos que contienen tiol, - que contienen SeH, que mejoran la lipogénesis y la secreción de lípidos, utilizados en el entorno de terapia de mantenimiento se seleccionan del grupo que consiste en captopril, zofenopril, tiopronina, penicilamina, L-cisteína, selenocisteína, glutatión, ditiotreitól, tiorfano, cisteamina, bucilamina, dimercaprol, 1,1-etanoditiol, ácido dimercaptosuccínico, furan-2-ilmetanotiol, omapatrilato, ovotiol A, panteteína, Rentiapril, ácido tiosalicílico, tixocortol, micotiol, coenzima A y coenzima B.
 65

En una realización, el fármaco o agente farmacéutico que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos que contiene disulfuro utilizado en el entorno de la terapia de mantenimiento se selecciona del grupo que consiste en disulfiram, psammaplina A, dixantógeno, pantetina, fursultiamina, octotiamina, sulbutiamina, prosultiamina, tiram, ácido lipoico, lentionina, ajoene, alicina, gemopatrilato y sulfanegen.

5 También se describe en el presente documento un procedimiento para potenciar la lipogénesis y la secreción de lípidos, de la glándula de Meibomio, en un paciente que lo necesite mediante la administración de una composición tópica que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, en donde la composición comprende 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 10 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,5 %, 5 % o 10 % de fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos. En algunas realizaciones, la composición se formula como una suspensión, emulsión, crema, loción, gel o pomada. En algunas realizaciones, la composición se aplica como una capa fina para limpiar la piel inicialmente una vez al día en días alternos y luego se aumenta gradualmente hasta dos veces al día a medida que se desarrolla la tolerancia. En algunas realizaciones, la composición es una pomada o pasta. En algunas realizaciones, la composición se inicia como una pomada al 0,1 %. Después de 7 días, la concentración puede aumentarse al 0,25 % y, posteriormente, duplicarse, si es necesario, a intervalos semanales hasta una resistencia máxima del 2 %. En algunas realizaciones, se aplica una fina capa de pomada una vez al día en las áreas afectadas durante 2-4 semanas. En algunas realizaciones, la pomada se deja en su lugar durante 10 a 20 minutos antes de enjuagar bien el área. En algunas realizaciones, la concentración de fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, se aumenta gradualmente hasta un máximo del 5%, y el tratamiento se continúa durante el tiempo que sea necesario.

25 En otras realizaciones, las composiciones tópicas descritas en el presente documento se combinan con un vehículo farmacéuticamente adecuado o aceptable (por ejemplo, un excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable) o vehículo fisiológicamente adecuado (o aceptable). Se describen excipientes a modo de ejemplo, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21.^a Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

30 También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de la glándula de Meibomio mediante la administración de una composición tópica que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar la disfunción de la glándula de Meibomio mediante la administración de una composición tópica que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, combinado con un agente queratolítico.

40 En algunas realizaciones, la administración tópica de la composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene un tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, se produce una vez a la semana. En algunas realizaciones, la administración tópica de la composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene un tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, se produce dos veces por semana. En algunas realizaciones, la administración tópica de la composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene un tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, se produce cada dos días. En algunas realizaciones, la administración tópica de la composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene un tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, se produce todos los días. En algunas realizaciones, la administración tópica de la composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene un tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, se produce varias veces al día.

55 En alguna realización, el procedimiento comprende el tratamiento en un escenario de tratamiento agudo. En otra realización, el procedimiento comprende el tratamiento de un paciente que no ha recibido un tratamiento similar o idéntico. En otra realización, el procedimiento comprende el tratamiento en un escenario de tratamiento crónico. En otra realización, el procedimiento comprende el tratamiento en un escenario de terapia de mantenimiento. En un escenario de tratamiento agudo, la dosis administrada de fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, puede ser mayor que la dosis de fármaco o agente farmacéutico administrada que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, empleada en un escenario de tratamiento crónico o un escenario de terapia de mantenimiento. En un escenario de tratamiento agudo, el fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, puede ser diferente del fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, empleado en un escenario de tratamiento crónico. En algunas realizaciones, el curso de la terapia comienza en la fase inicial de la terapia como un escenario de tratamiento agudo y luego pasa a un escenario de tratamiento crónico o un escenario de terapia de mantenimiento.

En ciertas presentaciones clínicas, los pacientes pueden requerir un tratamiento inicial administrado por un médico o profesional sanitario, ya sea colocando una composición más altamente concentrada de uno de los agentes terapéuticos descritos en el presente documento. En el caso de que se requieran composiciones de mayor concentración, la aplicación de éstas puede requerir protección ocular u otra actividad para minimizar el impacto de la irritación o alteración de la superficie ocular o los tejidos circundantes. Siguiendo un procedimiento de este tipo, a un paciente se le puede dar una composición diferente de agente activo para llevar a casa y aplicarla periódicamente en el margen del párpado para mantener la permeabilidad de la glándula de Meibomio. Dicha aplicación puede ocurrir dos veces al día, una vez al día, semanal o mensualmente, dependiendo de la actividad de la composición y del perfil de producto deseado de la terapia.

Una característica de los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento es la ubicación de la administración tópica de la composición. En una realización, la composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, se administra de manera que no se produzca irritación ocular. En una realización, la composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, se administra al margen del párpado.

Una realización adicional de los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento es el uso de un elemento protector proporcionado al ojo para evitar la irritación del ojo. Aunque las composiciones descritas en el presente documento generalmente no son irritantes, en algunas realizaciones (por ejemplo, alta concentración de agente o cuando se usa en un ojo sensible) un elemento protector proporciona una capa adicional de seguridad y comodidad para el paciente. En una realización, la composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, se administra mientras se coloca un protector ocular en el ojo para reducir el contacto del agente con la córnea y/o conjuntiva de tal manera que se produce una irritación ocular reducida. En algunas realizaciones, el protector ocular es una lente de contacto o una cubierta ocular. En algunas realizaciones, la cubierta ocular comprende un autoadhesivo. En una realización, la composición que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, se administra mientras el párpado se retira del globo para reducir el contacto del agente con la córnea y/o conjuntiva de tal manera que se produce una irritación ocular reducida.

Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un/uno", "y" y "el" o "la", incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de dichos agentes, y la referencia a "la célula" incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y equivalentes de las mismas conocidos para los expertos en la técnica, etc. Cuando se usan en el presente documento intervalos para las propiedades físicas, tales como el peso molecular, o las propiedades químicas, tales como las fórmulas químicas, se pretende que se incluyan todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas en éstos. El término "aproximadamente" cuando hace referencia a un número o un intervalo numérico, significa que el número o intervalo numérico al que hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro de un error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o intervalo numérico puede variar entre el 1 % y el 15 % del número o intervalo numérico indicado. La expresión "que comprende" (y expresiones relacionadas tales como "comprender" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que, en otras ciertas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, procedimiento o proceso, o similares, descritos en el presente documento, pueda "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

La expresión "vehículo oftálmicamente aceptable" como se usa en el presente documento se refiere a un vehículo que no causa irritación significativa en el ojo de un organismo cuando se aplica de acuerdo con las enseñanzas descritas en el presente documento y no anula la actividad farmacológica y las propiedades de un agente transportado con el mismo.

Los vehículos oftálmicamente aceptables son en general estériles, esencialmente libres de partículas extrañas y, en general, tienen un pH en el intervalo de 5-8. Preferentemente, el pH es lo más cercano posible al pH del fluido lagrimal (7,4). Los vehículos oftálmicamente aceptables son, por ejemplo, soluciones isotónicas estériles, tales como soluciones isotónicas de cloruro de sodio o ácido bórico. Tales vehículos son típicamente soluciones acuosas que contienen cloruro de sodio o ácido bórico. También son útiles las soluciones salinas tamponadas con fosfato (PBS).

El término "cantidad efectiva" como se usa en el presente documento se refiere a la cantidad que se necesita para lograr una condición particular, tal como aumentar la secreción de lípidos de una glándula de Meibomio, reducir el punto de fusión de los lípidos secretados por una glándula de Meibomio o reducir la viscosidad de los lípidos secretados por una glándula de Meibomio.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad de un compuesto terapéuticamente eficaz o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz para tratar, prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad. La expresión "compuesto terapéuticamente eficaz" se refiere a un compuesto que es eficaz para tratar, prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad.

ES 3 007 759 T3

El término "grupo sulfhidrilo" como se usa en el presente documento se refiere al grupo funcional -SH.

5 El término "grupo tiol" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -C-SH o R-SH, donde R representa un alcano, alqueno u otro grupo de átomos que contiene carbono.

El término "disulfuro" como se usa en el presente documento se refiere a un par enlazado de átomos de azufre.

10 El término "enlace disulfuro" como se usa en el presente documento se refiere a un enlace covalente, generalmente derivado por el acoplamiento de dos grupos tiol, la conectividad general es, por lo tanto, -S-S-. El enlace también se denomina enlace SS o puente disulfuro.

15 La expresión "excipiente oftálmicamente aceptable" como se usa en el presente documento se refiere a un excipiente que no causa irritación significativa en el ojo de un organismo cuando se aplica de acuerdo con las enseñanzas descritas en el presente documento y no anula la actividad farmacológica y las propiedades de un agente transportado con el mismo.

20 El término "agente queratolítico" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que afloja y elimina el estrato córneo de la piel o altera la estructura de las capas de queratina de la piel.

25 Los términos "tratar", "que trata", o "tratamiento" como se usan en el presente documento, incluyen reducir, aliviar, remitir, mejorar, aliviar o disminuir los síntomas asociados con la MGD en un escenario terapéutico crónico o agudo. En una realización, el tratamiento incluye un aumento en la producción de lípidos. En una realización, el tratamiento incluye un aumento en la secreción de lípidos. En una realización, el tratamiento incluye una disminución en la viscosidad de los lípidos secretados.

El término "recurrencia", o "reducir la recaída" se refiere al retorno de los síntomas de MGD en un escenario terapéutico crónico.

30 El término "abertura" se refiere a la limpieza (al menos en parte) de un canal u orificio de la glándula de Meibomio obstruido y/o al mantenimiento de la permeabilidad del canal u orificio de la glándula de Meibomio.

35 El término "fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos" como se usa en el presente documento se refiere a un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro que aumenta la diferenciación de meibocitos o aumenta la proliferación de meibocitos o aumenta la cantidad de lípidos secretados por las glándulas de Meibomio o altera la composición de los lípidos del meibum.

40 El término "lípidos de meibum" como se usa en el presente documento se refiere a lípidos secretados por la glándula de meibomio.

El término "loción" describe una forma de dosificación líquida de emulsión. Esta forma de dosificación es generalmente para aplicación externa a la piel (US FDA Drug Nomenclature Monograph, número C-DRG-00201).

45 El término "crema" describe una forma de dosificación semisólida en emulsión, que normalmente contiene >20 % de agua y volátiles y/o <50 % de hidrocarburos, ceras o polioles como vehículo. Una crema es más viscosa que una loción. Esta forma de dosificación es generalmente para aplicación externa a la piel (US FDA Drug Nomenclature Monograph, número C-DRG-00201).

50 El término "pomada" describe una forma de dosificación semisólida, que normalmente contiene <20 % de agua y volátiles y/o >50 % de hidrocarburos, ceras o polioles como vehículo. Esta forma de dosificación es generalmente para aplicación externa sobre la piel o membranas mucosas (US FDA Drug Nomenclature Monograph, número C-DRG-00201).

55 El término "solución" describe una forma de dosificación líquida homogénea clara, que contiene una o más sustancias químicas disueltas en un disolvente o mezcla de disolventes mutuamente miscibles (US FDA Drug Nomenclature Monograph, número C-DRG-00201).

60 El término "suspensión" se refiere a una mezcla heterogénea que contiene partículas sólidas que son suficientemente grandes para la sedimentación.

65 El término "derivado de lípido", como se usa en el presente documento, generalmente se refiere a moléculas hidrófobas o anfífilas que comprenden al menos un grupo sulfhidrilo o al menos un disulfuro. El término "derivado de lípido" se refiere además a moléculas hidrófobas o anfífilas que comprenden al menos un grupo sulfhidrilo y al menos un disulfuro. El término "derivado de lípido" se refiere, además, a combinaciones y mezclas de derivados de lípidos.

Los lípidos o "derivados de lípidos" que contienen tiol y/o que contienen disulfuro descritos en el presente documento son altamente heterogéneos en términos de estructura y niveles de derivación. Como ejemplos, lípidos, tales como colesterol, pueden tener una pluralidad de diferentes derivados que contienen tiol (figura 4). Los procedimientos para sintetizar compuestos de tiol graso se describieron previamente (J. Org. Chem., 1958, Vol. 23, páginas 1525-1530), produciendo una pluralidad de lípidos unidos por un disulfuro (figura 5). También se han descrito previamente procedimientos para sintetizar lípidos que contienen disulfuro (figura 6), así como procedimientos para sintetizar lípidos que contienen múltiples tiol, tal como escualeno (figura 7). Los mono, los di- y triglicéridos también se convirtieron en sus derivados que contienen tiol (figura 8). En resumen, los lípidos pueden derivarse para producir una amplia gama de derivados que contienen tiol y/o que contienen disulfuro mediante procedimientos que son bien conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplos

Ejemplo 1: evaluación in vivo del efecto de compuestos que contienen tiol o disulfuro sobre la síntesis de lípidos en un cultivo de modelo 3D de sebocitos

Dado que las células secretoras (meibocitos) de las glándulas de Meibomio, comparten similitudes con las células secretoras (sebocitos) de las glándulas sebáceas, como puede validarse a partir de su estructura similar, función similar y su desarrollo embriológico conjunto (Knop 2011_IOVS), el efecto de los lípidos que contienen tiol sobre la producción de lípidos se puede evaluar en un cultivo de modelo 3D de sebocitos. Véase también: Barrault 2012, Immortalized sebocytes can spontaneously differentiate into a sebaceous-like phenotype when cultured as a 3D epithelium, Exp. Derm, 21:299-319.

Se evaluó el efecto de diferentes compuestos sobre la síntesis de lípidos, en un cultivo de modelo de 3D de sebocitos. Los fármacos candidatos eran fármacos que contenían S-H o disulfuro: disulfuro de selenio (SeS_2 dispersado en carboximetilcelulosa -CMC) como control positivo, selenocisteína, captopril, disulfiram y lípidos que contienen S-H o disulfuro: tioetanol, ácido 12-mercaptododecanoico. Dado que la diferenciación de sebocitos está asociada con una mayor síntesis y acumulación de lípidos, la evaluación de la proliferación y diferenciación se realizó cuantificando la acumulación de lípidos en el cultivo de sebocitos 3D (línea celular humana - SEBO662). La acumulación de lípidos se evaluó mediante tinción de lípidos con tinción de aceite rojo.

Los sebocitos SEBO662 se cultivaron en un epitelio tridimensional (3D) y se diferenciaron a un fenotipo de tipo sebáceo. Los sebocitos se trataron o no (control) con los compuestos de ensayo y se incubaron durante 14 días. Todos los experimentos se realizaron 3 veces. Después de la incubación, los tejidos se congelaron instantáneamente. Las secciones criogénicas fijadas con formaldehído se tiñeron con una solución de Oil-red-O y se contratiñeron con hematoxilina. Para cada condición de prueba, las secciones se observaron usando un microscopio óptico equipado con una cámara. Se tomaron cinco fotografías por réplica, haciendo 15 valores por condición de tratamiento. El contenido de lípidos en cada muestra se cuantificó mediante el cálculo del área superficial de las gotitas de lípidos. Se realizó una comparación cuantitativa de todos los puntos de datos entre el área superficial de gotitas de lípidos de los compuestos probados frente al control.

Resultados:

La figura 1 es una ilustración de la tinción Oil-red-0 en epitelio de sebocitos 3D para el control.

La figura 2 es una ilustración de la tinción Oil-red-0 en epitelio de sebocitos 3D para ácido 12-mercaptododecanoico 1,0 micromolar.

La figura 3 es una ilustración de la tinción Oil-red-0 en epitelio de sebocitos 3D para ácido 12-mercaptododecanoico 0,1 micromolar.

Comparación cuantitativa

Disulfuro de selenio (SeS_2), a 0,01 μM y 0,1 μM , indujo un aumento estadísticamente significativo de la acumulación de lípidos, en la región superior de los sebocitos 3D, a ambas concentraciones de prueba (282% y 348% del control, respectivamente).

Selenocisteína, probado a 1 μM y 10 μM . A una concentración de 1 μM , el compuesto indujo un aumento estadísticamente significativo en la acumulación de lípidos en los sebocitos 3D (296% del control). A 10 μM , no se encontró ningún efecto de estimulación.

Captopril, probado a 1,0 μM y 10 μM , indujo un aumento estadísticamente significativo de la acumulación de lípidos, a ambas concentraciones de prueba (240% y 173% del control, respectivamente).

Disulfiram, probado a 100 μM y 1000 μM . A una concentración de 100 μM se estimuló un aumento estadísticamente significativo en la acumulación de lípidos en los sebocitos 3D (199% del control). A 1000 μM , no se encontró ningún

efecto de estimulación.

Tioetanol, probado a 0,1 y 1 μM , estimuló un aumento estadísticamente significativo de la acumulación de lípidos, a ambas concentraciones de prueba (251% y 228% del control, respectivamente).

5 Ácido 12-mercaptododecanoico, probado a 0,1 μM y 1 μM , indujo un aumento estadísticamente significativo de la acumulación de lípidos en sebocitos 3D. Este efecto fue similar en ambas concentraciones (385% y 349% en comparación con el control, respectivamente)

10 Conclusiones:

disulfuro de selenio, selenocisteína, tioetanol, captopril, disulfiram y ácido 12-mercaptododecanoico, que son compuestos que contienen S-H o disulfuro, tuvieron un efecto estimulante significativo sobre la síntesis de lípidos en el modelo de sebocitos 3D.

15 Ejemplo 2: preparación de una composición farmacéutica que comprende un fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos.

20 Se mezclan 2,5 gramos de ácido 12-mercaptododecanoico con 10 gramos de parafina líquida y 87,5 gramos de vaselina blanda blanca y se calientan a $\sim 60^\circ\text{C}$ con agitación constante hasta que se obtiene una mezcla homogénea y se enfría a temperatura ambiente.

25 2,5 gramos de ácido 12-mercaptododecanoico se mezclan con 2,5 gramos de colesterol, 10 gramos de vaselina líquida y 85 gramos de vaselina. La mezcla se calienta mientras se mezcla hasta que todos los ingredientes se funden $\sim 80^\circ\text{C}$ y se obtiene homogeneidad y luego se enfría a temperatura ambiente.

Se mezclan 2,5 gramos de ácido 12-mercaptododecanoico con 5 gramos de escualeno y 97,5 gramos de vaselina y se calientan a $\sim 60^\circ\text{C}$ con mezcla para obtener homogeneidad y luego se enfrían a temperatura ambiente.

30 2,5 gramos de ácido 12-mercaptododecanoico se mezclan con 10 gramos de aceite mineral, 10 gramos de escualeno, 10 gramos de triglicérido cáprico/caprílico, 10 gramos de cera microcristalina, 10 gramos de aceite vegetal hidrogenado y 3 gramos de lanolina y vaselina a 100 gramos. La mezcla se calienta a $\sim 80^\circ\text{C}$ - 90°C con mezcla hasta que se obtiene homogeneidad y se enfría a temperatura ambiente.

35 Se mezclan 2,5 gramos de tiocolesterol con 10 gramos de aceite mineral, 10 gramos de escualeno, 10 gramos de triglicérido cáprico/caprílico, 10 gramos de cera microcristalina, 10 gramos de aceite vegetal hidrogenado y 3 gramos de lanolina y vaselina a 100 gramos. La mezcla se calienta a $\sim 80^\circ\text{C}$ - 90°C con mezcla hasta que se obtiene homogeneidad y se enfría a temperatura ambiente.

40 Se mezclan 2,5 gramos de tiofosfolípido con 10 gramos de aceite mineral, 10 gramos de escualeno, 10 gramos de triglicérido cáprico/caprílico, 10 gramos de cera microcristalina, 10 gramos de aceite vegetal hidrogenado y 3 gramos de lanolina y vaselina a 100 gramos. La mezcla se calienta a $\sim 80^\circ\text{C}$ - 90°C con mezcla hasta que se obtiene homogeneidad y se enfría a temperatura ambiente.

45 Se mezclan 2,5 gramos de ácido 23-(9-mercaptononil)-3,6,9,12,15,18,21-heptaotricosanoico con 10 gramos de aceite mineral, 10 gramos de escualeno, 10 gramos de triglicérido cáprico/caprílico, 10 gramos de cera microcristalina, 10 gramos de aceite vegetal hidrogenado y 3 gramos de lanolina y vaselina a 100 gramos. La mezcla se calienta a $\sim 80^\circ\text{C}$ - 90°C con mezcla hasta que se obtiene homogeneidad y se enfría a temperatura ambiente.

50 Se mezclan 2,5 gramos de disulfiram con 10 gramos de aceite mineral, 10 gramos de escualeno, 10 gramos de triglicérido cáprico/caprílico, 10 gramos de cera microcristalina, 10 gramos de aceite vegetal hidrogenado y 3 gramos de lanolina y vaselina a 100 gramos. La mezcla se calienta a $\sim 80^\circ\text{C}$ - 90°C con mezcla hasta que se obtiene homogeneidad y se enfría a temperatura ambiente.

55 Se mezclan 2,5 gramos de tiofosfolípidos con 3 gramos de colesterol y 10 gramos de fosfolípidos y se disuelven en una mezcla de etanol y acetona. La mezcla se seca al vacío y se mezcla con 1000 ml de solución salina con agitación vigorosa seguido de homogeneización a alta presión para producir una dispersión de liposomas muy fina.

60 Se mezclan 2,5 gramos de disulfiram con 5 gramos de aceite vegetal hidrogenado y 5 gramos de aceite mineral y se calienta a $\sim 80^\circ\text{C}$ con agitación hasta que se funden todos los ingredientes. Se añaden 87,5 gramos de solución de agua calentada previamente a 80°C que comprende 1 % de tween80 y 2 % de fosfolípidos con mezcla vigorosa y homogeneización de alto cizallamiento. Se añaden 0,8 gramos de goma xantana (Xantural 3000™) a través de mezcla vigorosa y la mezcla se enfría a temperatura ambiente para obtener una dispersión lipídica sólida.

65 Se disuelven 2,5 gramos de captopril en agua estéril para inyección, se añaden 1,2 gramos de goma xantana y 0,8 gramos de cloruro de sodio y la mezcla se agita para producir un gel transparente.

Ejemplo 3: aumento de la producción de lípidos en las glándulas de Meibomio.

El objetivo del estudio es evaluar el efecto de unas formulaciones potenciadoras de la lipogénesis y la secreción de lípidos al aumentar la cantidad de lípidos producidos por las glándulas de Meibomio.

Una capa ligera de fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis o la secreción de lípidos, se aplica al párpado inferior de un sujeto y se mide la cantidad de lípidos producidos por la glándula de Meibomio antes y después de la aplicación del fármaco o agente. Un procedimiento a modo de ejemplo para determinar el nivel de producción de lípidos en la glándula de Meibomio es mediante el cultivo de células epiteliales de glándulas de Meibomio humanas con y sin fármaco o agente farmacéutico que contienen tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro durante 1, 3, 5 y 7 días y luego determinar la magnitud de la acumulación de lípidos celulares y lisosomas tiñendo las células con tinción de lípido neutro verde LipidTOX y LysoTracker® Red DND-99 (una técnica fluorescente diseñada para marcar lisosomas). Además, examinando si el fármaco que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro aumenta la síntesis de especies lipídicas polares y neutras en células epiteliales de glándulas de Meibomio humanas, cultivando células en medios con o sin grupos de fármacos que contienen tiol, - que contienen SeH o que contienen disulfuro durante 7 días y procesando entonces las células para la identificación de fosfolípidos y ésteres de cera y colesterol. Estas últimas 2 especies son los lípidos predominantes en el meibum humano. Los análisis implican el uso de cromatografía de capa fina de alto rendimiento y la cuantificación de las intensidades de tinción con colorante ImageJ. Otro procedimiento alternativo conocido utiliza la tinción con Oil red O y rojo Nilo. El grado de acumulación de lípidos se determina mediante el uso de colorante rojo Nilo. Este tinte dará una señal fluorescente que es proporcional a la cantidad de lípidos que se han acumulado.

Ejemplo 4: aumento de la secreción de lípidos de las glándulas de Meibomio.

El objetivo del estudio es evaluar el efecto de unas formulaciones potenciadoras de la lipogénesis y la secreción de lípidos al aumentar la cantidad de lípidos secretados por las glándulas de Meibomio.

Una capa ligera de fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro se aplica sobre el párpado inferior de un sujeto y se mide la cantidad de lípidos secretados por la glándula de Meibomio antes y después de la aplicación del fármaco o agente. Un procedimiento a modo de ejemplo para determinar el nivel de secreción de lípidos de la glándula de Meibomio es usar un instrumento "meibómetro" para cuantificar los lípidos de Meibomio en el margen del párpado, que es un espectrofotómetro óptico que tiene cintas que se colocan contra el margen del párpado para medir la cantidad de meibum que se secreta (Chew et al., Current Eye Research, vol. 12 (3), páginas 247-254, 1993).

Ejemplo 5: reducir el punto de fusión de los lípidos secretados por las glándulas de Meibomio.

El objetivo del estudio es evaluar el efecto de unas formulaciones potenciadoras de la lipogénesis y la secreción de lípidos sobre la reducción del punto de fusión de los lípidos secretados por las glándulas de Meibomio.

Una capa ligera de fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro se aplica sobre el párpado inferior de un sujeto y se mide el punto de fusión de los lípidos secretados por la glándula de Meibomio antes y después de la aplicación del fármaco o agente. Un procedimiento a modo de ejemplo para determinar el punto de fusión de la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio es pesar una cantidad de 100 miligramos de lípidos de meibomio y disolverlos en una mezcla de disolventes de cloroformo-metanol (3 : 1). Se retiran pequeñas porciones de la mezcla anterior y se colocan en una bandeja de calorímetro de barrido diferencial (DSC) previamente pesada. Posteriormente, el disolvente se evapora bajo una corriente de nitrógeno para obtener una muestra uniformemente mezclada. Las bandejas de DSC se pesan de nuevo para determinar el peso exacto de los lípidos. Las muestras se analizan posteriormente por triplicado usando el DSC y se procesan de -50 °C a 100 °C a una velocidad de 5 °C/minuto. Los componentes singulares también se ejecutan en condiciones similares como referencia para identificarlos en mezclas. Los componentes separados se ejecutan tal cual, así como después de disolverse en mezclas de cloroformo-metanol y después de la evaporación de los disolventes. Los puntos de fusión se registran como picos en los termogramas de DSC.

Ejemplo 6: reducción de la viscosidad de los lípidos secretados por las glándulas de Meibomio.

El objetivo del estudio es evaluar el efecto de unas formulaciones potenciadoras de la lipogénesis y la secreción de lípidos en la reducción de la viscosidad de los lípidos secretados por las glándulas de Meibomio.

Una capa ligera de fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis y la secreción de lípidos, se aplica sobre el párpado inferior de un sujeto y se mide la viscosidad de los lípidos secretados por la glándula de Meibomio antes y después de la aplicación del fármaco o agente. Un procedimiento ilustrativo para determinar la viscosidad de la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio es mediante el uso del viscosímetro de cono/placa Brookfield de geometría especial que proporciona a los investigadores un instrumento sofisticado para determinar de forma rutinaria la viscosidad absoluta de los fluidos en pequeños

- 5 volúmenes de muestra. El viscosímetro de cono/placa Brookfield proporciona una amplia variedad de tasas de cizallamiento y rangos de viscosidad, que puede extenderse aún más mediante el uso de husillos de cono intercambiables. Se pueden seleccionar diferentes modelos para cumplir con el intervalo específico de viscosidades y velocidades de cizallamiento requeridas. El pequeño volumen de muestra requerido permite realizar evaluaciones reológicas en materiales donde la disponibilidad de muestras es limitada, tales como fluidos biológicos y muestras de meibum.

Ejemplo 7: tratamiento de pacientes con MGD.

- 10 El objetivo del estudio es evaluar el efecto de unas formulaciones potenciadoras de la lipogénesis y la secreción de lípidos en el tratamiento de la MGD o al menos uno de sus síntomas.

- 15 Una capa ligera de fármaco o agente farmacéutico que contiene tiol, - que contiene SeH o que contiene disulfuro, que mejora la lipogénesis o la secreción de lípidos se aplica sobre el párpado inferior de un paciente con MGD, y se mide la gravedad de la MGD o al menos uno de sus síntomas antes y después de la aplicación del fármaco o agente. Los procedimientos a modo de ejemplo para evaluar y monitorizar la gravedad de la MGD o al menos uno de sus síntomas incluyen, pero no se limitan, a cuestionarios de pacientes, expresión de la glándula de Meibomio, la estabilidad al desgarro de la película lagrimal y la determinación del número de glándulas permeables como se ve por expresión digital. Otros procedimientos para evaluar los síntomas de MGD, incluyen, pero sin limitación, prueba de Shirmer,
- 20 tinción de la superficie ocular, análisis de morfología del párpado, meibografía, meibometría, interferometría, evaporimetría, análisis de composición de lípidos lagrimales, fluorofotometría, meiscometría, análisis de osmolaridad, índices de la dinámica de la película lagrimal, evaporación y recambio lagrimal.

REIVINDICACIONES

1. Un agente seleccionado de:
- 5 captopril, bucilamina y disulfiram;
para su uso en un procedimiento para aumentar la lipogénesis en la glándula de Meibomio o aumentar la secreción de lípidos de la glándula de Meibomio, mediante administración tópica en el margen del párpado del paciente.
- 10 2. Un agente para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente es captopril.
3. Un agente para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente es bucilamina.
4. Un agente para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente es disulfiram.
- 15 5. Un agente para usar de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4, en donde la administración tópica es la administración tópica de una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del agente.
- 20 6. Un agente seleccionado de:
- captopril, bucilamina y disulfiram;
para su uso en un procedimiento de tratamiento de la disfunción de las glándulas de Meibomio (MGD), mediante administración tópica en el margen del párpado del paciente.
- 25 7. Un agente para usar de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente es captopril.
8. Un agente para usar de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente es bucilamina.
- 30 9. Un agente para usar de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente es disulfiram.
10. Un agente para usar de acuerdo con una de las reivindicaciones 7-9, en donde la disfunción de la glándula de Meibomio se caracteriza por la obstrucción de una glándula de Meibomio.
- 35 11. Un agente para usar de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la administración tópica del agente en el margen del párpado del paciente se repite hasta que se elimina sustancialmente la obstrucción de la glándula de Meibomio.
- 40 12. Un agente para usar de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la administración tópica del agente en el margen del párpado del paciente se repite periódicamente para evitar la formación de una obstrucción de la glándula de Meibomio.
- 45 13. Un agente para usar de acuerdo con una de las reivindicaciones 6-12, en donde la administración tópica es la administración tópica de una composición oftálmica que comprende un vehículo oftálmicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del agente.

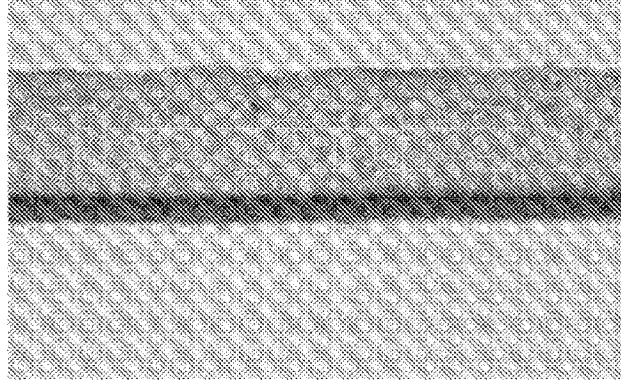


FIG. 1

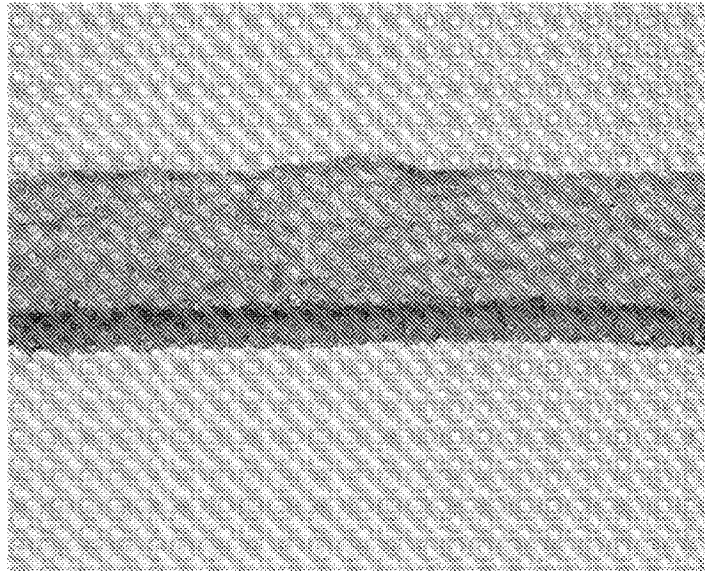


FIG. 2

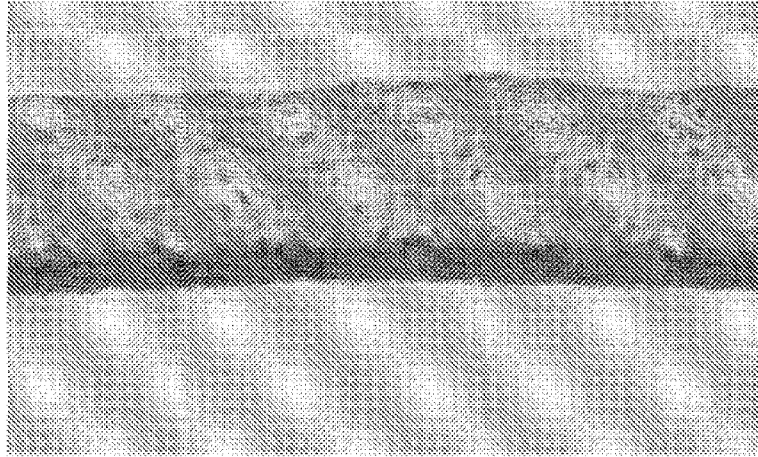


FIG. 3

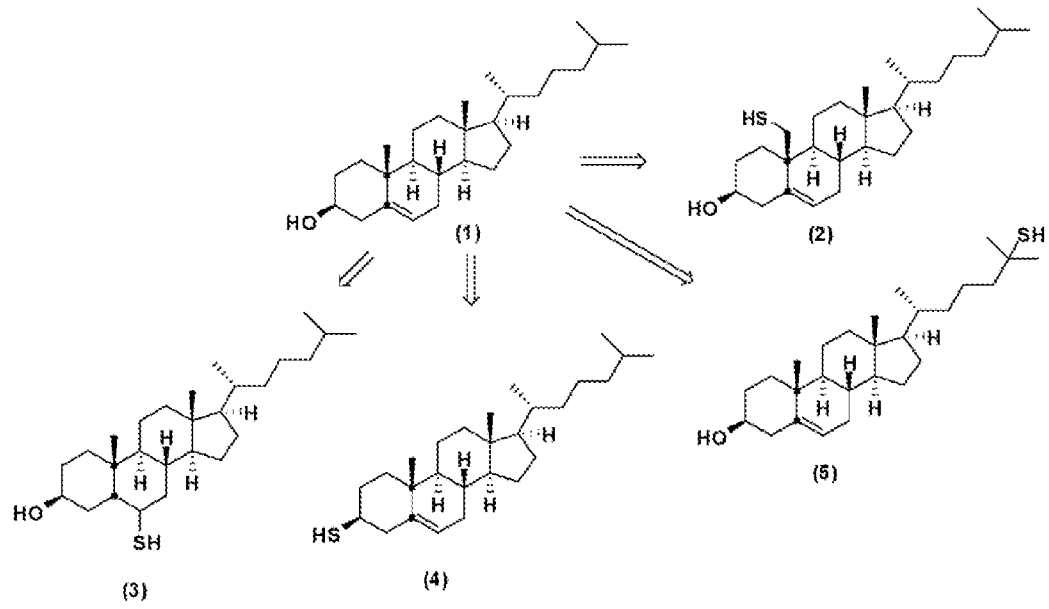


FIG. 4

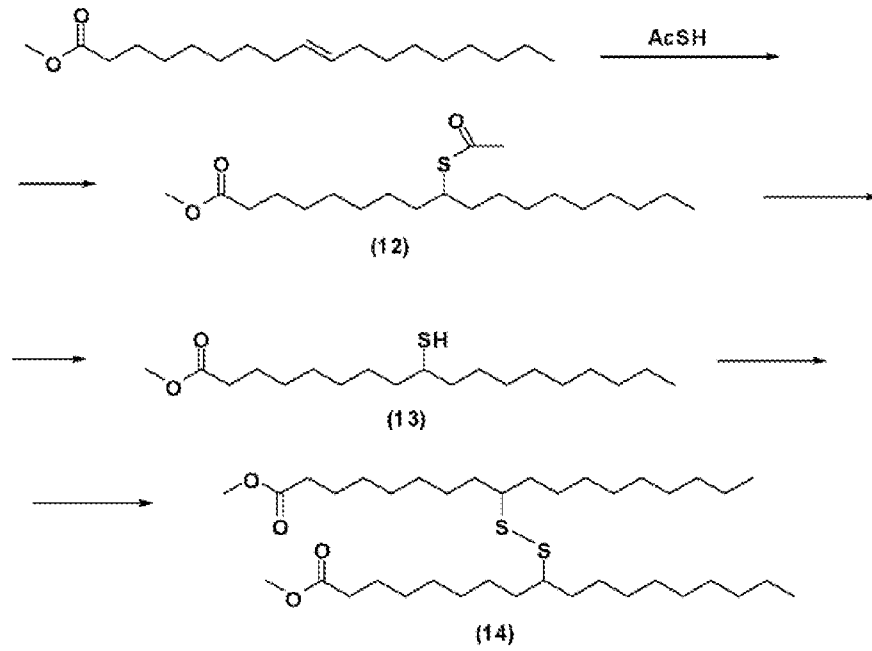


FIG. 5

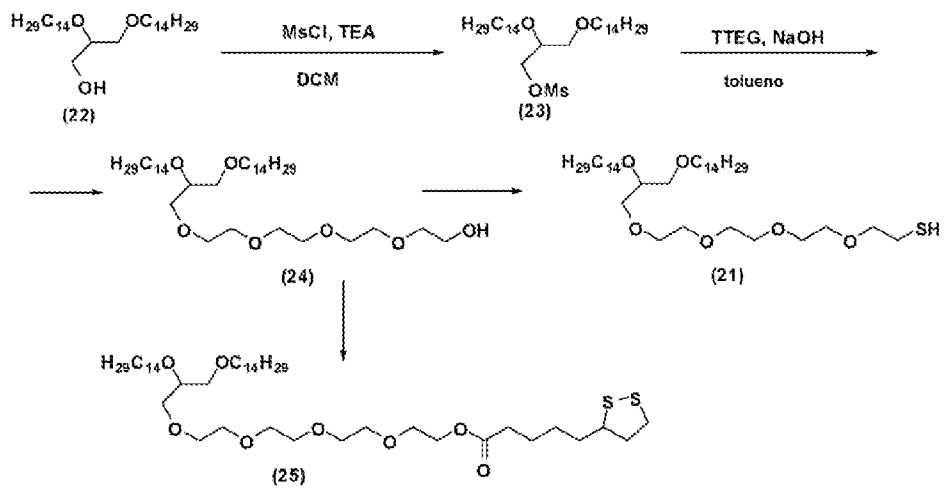


FIG. 6

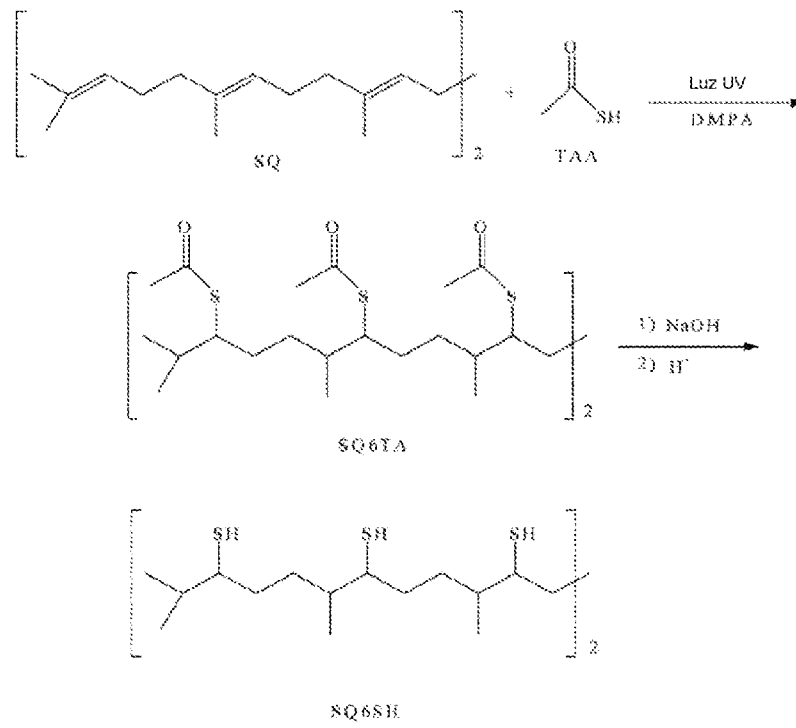


FIG. 7

