

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 894 916**

51 Int. Cl.:

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.01.2017** **PCT/US2017/014677**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.08.2017** **WO17132115**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2017** **E 17744748 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.08.2021** **EP 3407975**

54 Título: **Uso de antagonistas de prostaciclina para tratar la nocicepción de la superficie ocular**

30 Prioridad:

25.01.2016 US 201615006085

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

16.02.2022

73 Titular/es:

JENIVISION INC. (100.0%)
5270 California Ave, Suite 200
Irvine, CA 92617, US

72 Inventor/es:

WOODWARD, DAVID, FREDERICK y
WANG, WEIZHEN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 894 916 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

Uso de antagonistas de prostaciclina para tratar la nocicepción de la superficie ocular

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general al uso de composiciones y métodos para tratar los eventos nociceptivos que se producen en la superficie ocular.

10 Descripción de la técnica relacionada

Los eventos nociceptivos que pueden producirse localmente en la superficie ocular son bastante exclusivos del ojo y, en la mayoría de los casos, se describen mejor como irritación y molestia de la superficie ocular. Los síntomas exclusivos del ojo incluyen la sensación de cuerpo extraño, fotosensibilidad, fotofobia y una sensación real de sequedad del ojo. La sensación de cuerpo extraño es esencialmente idéntica a sentir "algo en el ojo", que puede presentarse en diversos grados, desde molesto pero tolerable hasta intolerable en casos extremos. Estas sensaciones de cuerpo extraño y otros eventos nociceptivos leves también promueven una tasa más rápida de parpadeo (nictación) y posiblemente lagrimeo. Esto puede ir acompañado de una sensación leve de escozor o ardor. La fotofobia y la fotosensibilidad son exclusivas del ojo y esta hipersensibilidad a la luz da como resultado entrecerrar los ojos y cerrarlos para aliviar esta sensación desagradable.

El tratamiento del dolor y de la molestia oculares inducidos por la enfermedad del ojo seco es una necesidad médica no cubierta. Para el alivio del dolor posquirúrgico, los tratamientos de referencia actuales son: (1) esteroides tópicos, pero su uso a largo plazo se asocia a efectos secundarios graves; (2) AINE, éstos tienen algunos efectos solamente sobre el dolor quirúrgico y son útiles como pretratamiento, pero son mucho menos eficaces para revertir las afecciones en curso. Esto se debe a que los AINE solamente bloquean la nueva síntesis de todos los prostanoïdes, dejando que los prostanoïdes oculares preexistentes en las afecciones médicas en curso sigan interactuando con sus receptores para provocar dolor e irritación. Por otro lado, un antagonista de IP podría tratar el dolor ocular bloqueando los receptores de IP, evitando la necesidad de atenuar la síntesis de prostanoïdes.

Los humectantes y lubricantes artificiales de la superficie ocular proporcionan cierto alivio de la molestia ocular. La persona afectada puede acudir al final a la consulta del médico para recibir tratamiento. No existe ninguna intervención terapéutica probada para atenuar la estimulación nociceptiva y la neurotransmisión en la superficie ocular y las sensaciones de molestia resultantes.

La modalidad terapéutica que proporcionó alivio a la molestia ocular descrita en el presente documento es un antagonista de receptores de prostaciclina (IP). En un modelo en el que la molestia de la superficie ocular producida por una abrasión leve de la córnea se reflejó como un aumento de la tasa de nictación, el postratamiento con un antagonista de receptores de IP prostanoïdes produjo esencialmente un alivio significativo de la molestia de la superficie ocular y redujo la tasa de nictación. También se considera que un antagonista de receptores de IP prostanoïdes puede combinarse con lubricantes de la superficie ocular para proporcionar un mayor alivio de la molestia de la superficie ocular.

Los nociceptores están situados en las terminaciones nerviosas y son el primer elemento en la comunicación de diversos estímulos químicos, térmicos y mecánicos al SNC (médula espinal y cerebro). Las funciones de los nociceptores son muy diferentes, con funciones que varían desde la detección de la presión arterial y los cambios de CO₂ hasta la mediación del dolor. El dolor sordo o el dolor agudo asociados a una lesión, inflamación, infección y cáncer se dividen en dos tipos. Éstos son un dolor somático que surge de los tejidos internos y un dolor visceral que surge de los órganos internos. En los órganos y tejidos internos, los elementos neuronales implicados en el inicio de las respuestas al dolor son nociceptores polimodales, que responden a neurotransmisores locales. La neurotransmisión inicial es transmitida entonces por los nervios para su procesamiento central y su traducción en una sensación percibida. La nocicepción periférica es una categoría adicional más. En la nocicepción periférica se producen sensaciones totalmente diferentes y únicas, que se limita a las superficies expuestas al entorno; la superficie ocular y la piel y los orificios (nasal y anal). Estas sensaciones únicas incluyen el picor y la percepción de frío y calor.

En el ámbito de la nocicepción periférica, hay más divergencia y diferenciación. El repertorio de estimulación-respuesta nociceptiva en la córnea posee atributos únicos. Los elementos neuronales de respuesta, la farmacología de la nocicepción de la córnea y la calidad y la gradación de las sensaciones percibidas después de una agresión de la córnea o estímulos perjudiciales, son únicos. Los eventos nociceptivos asociados a la córnea/superficie ocular son aquellos que provocan una sensación que puede ser molesta, irritante, pero dolorosa solamente en los casos más extremos. Estas respuestas siguen esencialmente una graduación que va desde molesta/irritante y tolerable hasta dolorosa e intolerable. La estimulación de los nociceptores de la córnea (mecanorreceptores, quimiorreceptores, termorreceptores) provocan sensaciones que no se producirían en otros tejidos.

A continuación se proporciona un compendio abreviado del espectro único de eventos asociados a la nocicepción de la córnea.

1. Sensaciones únicas experimentadas como resultado de la nocicepción de la córnea: fotosensibilidad, fotofobia, sequedad, sensación de cuerpo extraño y lagrimeo.

2. Terminaciones nerviosas sensoriales que originan sensaciones únicas en la córnea:

- (a) Quimiorreceptores; receptores de la córnea que median la molestia y la irritación provocadas por contaminantes ambientales (Belmonte *et al.*, 1999; Lang *et al.*, 2008; Callejo *et al.*, 2015);
- (b) Mecanorreceptores; receptores de la córnea que median una sensación de pinchazo (Belmonte *et al.*, 2015);
- (c) Termorreceptores (frío): receptores de la córnea que median la sensación de sequedad (Parra *et al.*, 2014), enfriamiento, irritación (Belmonte *et al.*, 1999);
- (d) Nociceptores polimodales; Median respuestas sensoriales de todos los estímulos irritantes/nocivos y median la hiperalgesia y el dolor (ardor, escozor) (Belmonte *et al.*, 2015).

3. Farmacología de los receptores de la nocicepción de la superficie de la córnea: Los receptores Piezo 2 median respuestas a fuerzas mecánicas; los receptores TRPV1/TPRPA1 median respuestas a los estímulos térmicos y químicos; los receptores TRPM8 median la respuesta al frío; el receptor ASIC media la respuesta a los ácidos (Callejo *et al.*, 2015; Belmonte *et al.*, 2015). Los agentes antiinflamatorios no esteroideos ejercen la analgesia de la córnea al inhibir los nociceptores (Chen *et al.*, 1997; Acosta *et al.*, 2007).

La nocicepción de la córnea es única a todos los niveles. Por esta razón, en una letanía de afecciones dolorosas somáticas y viscerales citadas en diversas patentes, la nocicepción de la córnea no se menciona y la nocicepción periférica prácticamente se ignora (Patente de los EE.UU. N.º 6.184.242; documento US 6.596.876; documento US 6.693.200; y documento US 7.141.584). Esto se debe probablemente a la posible implicación de mecano y quimionociceptores, además de los nociceptores polimodales, en la nocicepción periférica. Se ignora la nocicepción nasal y anal, y la nocicepción cutánea solamente se incluye como psoriasis, donde el dolor psoriásico se manifiesta con la artritis reumatoide (Chang *et al.*, 2011). Las listas no incluyen el dolor ocular, la molestia u otras afecciones nociceptivas originadas en la córnea/superficie ocular. Se omiten a pesar del hecho de que la conjuntivitis, una afección bien conocida y común del tejido de la conjuntiva, se cita en dichas citas de patentes. La conjuntivitis se incluye en un párrafo dedicado a los usos de antagonistas de IP prostanoideos para el tratamiento del dolor inflamatorio (documento US 7.141.584). Por lo tanto, se ha definido de este modo como dolor somático.

La conjuntiva es uno de los tejidos ubicados anatómicamente más próximos a la córnea. Mientras que la córnea es transparente y no tiene riego sanguíneo, la conjuntiva es un tejido vascularizado que puede inflamarse e hincharse en respuesta a estímulos alérgicos y otros estímulos inflamatorios. Aunque el origen de las conjuntivitis alérgicas e infecciosas es el tejido de la conjuntiva, en la conjuntivitis puede haber sintomatología sensorial en todo el segmento anterior ocular, similar al dolor referido que puede producirse con el dolor visceral. Por lo tanto, la conjuntivitis también podría considerarse como un dolor no solamente somático, sino también un dolor visceral, de acuerdo con este criterio.

Las manifestaciones sintomáticas de las enfermedades de la superficie ocular y del segmento anterior ocular son complejas y exclusivas del ojo en muchos aspectos. Esto es coherente con los elementos receptivos sensoriales que se adaptan y difieren de acuerdo con la función del tejido. Las enfermedades alérgicas e infecciosas por lo general se originan en la conjuntiva. El picor y el dolor son síntomas prominentes de la conjuntivitis alérgica e infecciosa y estos fenómenos neurosensoriales probablemente provienen de la conjuntiva. Sin embargo, los estudios sobre la neurotransmisión conjuntival son muy escasos. Las dificultades técnicas para definir los campos receptivos sensoriales y aislar las fibras nerviosas que emanan de la conjuntiva no pueden superarse. En resumen, los seres humanos pueden describir sus sensaciones percibidas, pero no puede medirse la conducción nerviosa, y en los animales de laboratorio ocurre lo contrario. A partir de estos estudios limitados, parece que las poblaciones de nociceptores de la córnea y la conjuntiva pueden mediar modalidades sensoriales bastante diferentes. En un estudio sobre la percepción del frío, la conjuntiva solamente percibió una sensación de enfriamiento, mientras que la correspondiente sensación de la córnea incluyó la irritación (Acosta *et al.*, 2001). Esto delimita claramente las funciones de los nociceptores en la córnea y la conjuntiva.

Determinadas sensaciones son, sin embargo, comunes a las enfermedades de la córnea y la conjuntiva. Éstas son la sensación de cuerpo extraño y la fotosensibilidad/fotofobia. Ambos son síntomas totalmente exclusivos del ojo. La sensación de cuerpo extraño es omnipresente y puede describirse como abrasión, arenilla o una sensación de "algo en el ojo". La sensación de cuerpo extraño es molesta y provoca el deseo de frotar, limpiar, cerrar y/o irrigar el ojo. Una respuesta involuntaria es aumentar la tasa de parpadeo (nictación). Si es grave, la sensación de cuerpo extraño puede ser intolerablemente incómoda.

Las manifestaciones neurosensoriales de la superficie ocular pueden estratificarse como sigue.

1. Molestia/irritación de la superficie ocular. Esto es muy común y afecta a una proporción muy significativa de la población. La molestia de la superficie ocular parece provenir predominantemente de la córnea. La capa epitelial de la córnea está densamente innervada y se activa fácilmente ante las agresiones físicas y químicas a la superficie de la córnea y a la película lagrimal subyacente. Esta irritación de la córnea puede surgir de la desecación de la película lagrimal o de una secreción lagrimal inadecuada, de la enfermedad del ojo seco de base inmunitaria y de

los contaminantes y la polución ambientales. Esto agrede la superficie epitelial de la córnea y estimula las poblaciones de nociceptores que dan como resultado la sensación de sequedad, la sensación de cuerpo extraño, la irritación y una molestia general resultante. Este grado de nocicepción puede describirse como tolerable. La sequedad continuada o las agresiones ambientales pueden agravar la afección al dañar el epitelio de la córnea. Las personas que experimentan molestia en la superficie ocular normalmente encuentran cierto alivio usando lubricantes artificiales. Un fármaco analgésico que mejore la activación neurosensorial y la molestia asociada sería deseable para conseguir una terapia más sostenida.

2 Dolor ocular. Éste se definiría mejor como análogo al dolor asociado a enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, trastornos degenerativos tales como artrosis y el cáncer. Un nivel de dolor ocular similar o mayor sería el provocado por quemaduras con álcalis o ácidos, lesiones de la córnea penetrantes o graves, infección microbiana grave o enfermedades del segmento anterior ocular tales como la uveítis o la hipertensión ocular grave. La persona afectada normalmente acudiría a la consulta del médico o al servicio de urgencias en 24 horas. Sería aplicable una descripción de intolerable al dolor ocular.

3 Picor. Se limita a la conjuntiva y es una sensación independiente. En todos los episodios, excepto en los transitorios, el individuo busca tratamiento médico.

Con la excepción del tratamiento de la inflamación y el dolor posquirúrgicos, todo el espectro de los trastornos neurosensoriales de la córnea representa una necesidad médica no satisfecha para la que no hay fármacos disponibles en el mercado.

Se han propuesto varios neurotransmisores como mediadores nociceptivos de la córnea. Los receptores TRPV1 se han considerado ampliamente como transductores de los eventos nociceptivos de la córnea. Varias pruebas respaldarían esto. Los receptores TRPV1 son abundantes en la córnea (Murata *et al.*, 2006), aunque no todos se asocian a nociceptores polimodales (Chen *et al.*, 1997). El estimulante del receptor TRPV1, capsaicina, activa las unidades neurosensoriales de la córnea (Chen *et al.*, 1997) y produce una respuesta conductual (limpiarse los ojos) en los roedores de laboratorio indicativa de una sensación nociceptiva (Gonzalez *et al.*; Bates *et al.*, 2010). En los seres humanos, la capsaicina induce una sensación de dolor agudo (Dupuy *et al.*, 1988). También se ha publicado que los antagonistas del calcio reducen el dolor ocular inducido por la capsaicina (González *et al.*, 1993). Independientemente de estas pruebas, los antagonistas de TRPV1, tales como la capsazepina, y los bloqueantes de los canales de Ca^{2+} , ampliamente disponibles, tales como el diltiazem, no se usan clínicamente para tratar el dolor y la molestia de la superficie ocular. La inactivación de TRPV1 por resiniferatoxina (Bates *et al.*, 2010) no ha recibido aceptación clínica para el tratamiento de las afecciones neurosensoriales de la córnea. Otros supuestos mediadores nociceptores, tales como las aminas biógenas y los neuropéptidos, se han implicados en el dolor de la córnea, pero esto no se ha traducido en una utilidad clínica hasta ahora.

Se usan anestésicos locales para aliviar el dolor de la córnea, pero se emplean con moderación para obtener un alivio rápido pero temporal. La razón es que los anestésicos locales impiden cualquier sensación de daño real o de cuerpos extraños en el exterior del ojo y deprimen los reflejos de la córnea y el parpadeo. Una materia sólida no detectada en la superficie de la córnea provocaría o exacerbaría la abrasión de la córnea y aumentaría la actividad nociceptiva de la córnea. Esto sería potencialmente catastrófico.

La única otra modalidad terapéutica que ha encontrado una utilidad limitada en el tratamiento de la nocicepción de la superficie ocular son los inhibidores de la ciclooxigenasa (COXIB). Los inhibidores de la ciclooxigenasa (COXIB) son fármacos similares a la aspirina y se usan ampliamente para tratar la inflamación, el dolor y la hiperpirexia. Sus acciones terapéuticas se deben a la inhibición de la biosíntesis de prostanoïdes. Los COXIB se usan ampliamente para tratar la analgesia y la hiperpirexia y se administran casi invariablemente por vía oral. El espectro de utilidad terapéutica de los COXIB en el ojo es mucho más limitado y la vía de administración no es la oral.

En el ojo, los COXIB se usan como agentes antiinflamatorios quirúrgicos con propiedades analgésicas y como complementos de la terapia con esteroides en el tratamiento de la uveítis. La práctica oftalmológica del uso de los COXIB difiere un poco de la seguida en la terapéutica general. Esto es a pesar del hecho de que la utilidad de los COXIB administrados por vía oral para el tratamiento del dolor es incontrovertible. En oftalmología, los COXIB se aplican casi invariablemente por vía tópica en la superficie ocular y no se administran por vía oral para tratar la inflamación y el dolor posquirúrgicos. Esto es a pesar del hecho de que los COXIB están disponibles "sin receta" y son eminentemente asequibles. La base mecánica de la analgesia ocular inducida por COXIB parece divergir notablemente de la asociada al tratamiento sistémico típico. Esto explica la preferencia de la administración tópica en oftalmología.

La eficacia clínica de los COXIB utilizados con fines oftalmológicos se ha cuestionado por su eficacia limitada y su inicio lento (Coppens *et al.*, 2002). Desde la perspectiva de la inhibición de la ciclooxigenasa, las prostaglandinas (PG) son componentes endógenos de la córnea (Urquhart *et al.*, 2015). Además, la córnea no tiene capacidad para inactivar metabólicamente las PG (Cheng-Bennett *et al.*, 1990) y, puesto que la córnea es un tejido avascular, tiene muy poca capacidad para retirar las PG del tejido de la córnea. Esto daría como resultado tiempos de residencia de PG muy largos en la córnea. Puesto que los efectos de los COXIB dependen de la prevención de la biosíntesis de PG, la eficacia de los COXIB no debería ser necesariamente evidente hasta que las PG endógenas sean reemplazadas por las PG sintetizadas nuevamente. Los efectos de los COXIB en el ojo son, por lo tanto, más evidentes en el

pretratamiento terapéutico y la intervención subcrónica durante días para el traumatismo quirúrgico. Los estudios de mecanismo sobre los efectos de los COXIB sobre la nocicepción de la córnea respaldarían la afirmación intuitiva de que debe existir un mecanismo analgésico alternativo. En la córnea, se ha publicado que los COXIB presentan un mecanismo de acción analgésico alternativo que es independiente de la inhibición de la ciclooxigenasa y de la biosíntesis de PG. Los COXIB ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno y nepafenaco (Chen *et al.*, 1997; Acosta *et al.*, 2007) atenuaron directamente la capacidad de respuesta de las fibras nociceptoras polimodales de la córnea. Además, el diclofenaco y el flurbiprofeno inhiben directamente la transmisión neurosensorial inducida por ASIC (Voilley *et al.*, 2001). Esto es importante puesto que los nociceptores ASIC están implicados en el dolor (Wemmie *et al.*, 2013) y en la molestia de la superficie ocular (Callejo *et al.*, 2015). La inhibición de la nocicepción de la superficie ocular puede representar efectos que se manifiestan después de que se hayan superado ampliamente las concentraciones tisulares suficientes para inhibir las enzimas ciclooxigenasas. No obstante, las dosis utilizadas en los estudios de nocicepción oftalmológica reflejan aquellas utilizadas clínicamente y, por lo tanto, probablemente representen la situación clínica en la vida. La inhibición directa de los nociceptores TRP y ASIC por los COXIB parece una explicación de mecanismo más plausible que la inhibición de la biosíntesis de prostanoïdes.

Considerando las PG preformadas y residentes como un impedimento para el tratamiento satisfactorio de la nocicepción de la córnea mediante la inhibición de ciclooxigenasas usando fármacos COXIB, este mecanismo de acción terapéutico merece ser considerado seriamente. La identidad de los receptores de PG posiblemente implicados en la nocicepción de la córnea no se ha dilucidado sistemáticamente. Los COXIB tienen la ventaja de que suprimen la biosíntesis de PG y, por lo tanto, producen una inhibición global de los efectos de las PG en la córnea. Sin embargo, puesto que las PG existen preformadas en la córnea y los efectos de los COXIB dependen del bloqueo de la biosíntesis *de novo* de las PG, la prevención de la estimulación de los receptores de PG puede representar una estrategia terapéutica mejor. Reformulado de otra manera, un antagonista de receptores de prostanoïdes puede bloquear la actividad de las prostaglandinas preformadas en la córnea bloqueando directamente su interacción con sus receptores diana. La farmacología de los receptores de prostanoïdes se analiza a continuación.

Los prostanoïdes son ácidos grasos oxigenados con actividades biológicas potentes y diversas. Son biosintetizados a partir del ácido araquidónico por las enzimas ciclooxigenasas, convirtiéndose después los endoperóxidos intermedios en una gama de prostanoïdes diferentes por enzimas prostaglandina sintasa específicas. Los prostanoïdes biológicamente activos principales son las prostaglandinas D₂, E₂ y F_{2α}, prostaciclina (PGI₂) y tromboxano A₂. Estos prostanoïdes ejercen sus efectos biológicos mediante la interacción con una serie de proteínas receptoras, que interactúan preferentemente con uno de los principales prostanoïdes, como sigue. Por lo tanto, la prostaglandina D₂ interactúa preferentemente con los receptores DP₁ y DP₂, la prostaglandina E₂ con los receptores EP₁₋₄, la prostaglandina F_{2α} con los receptores FP, la prostaciclina con los receptores IP y el tromboxano A₂ con los receptores TP (Woodward *et al.*, 2011).

Todos los prostanoïdes principales se han implicado en el dolor y la inflamación (Kawakami *et al.*, 2001; Ueno *et al.*, 2001; Kunori *et al.*, 2009; Woodward *et al.*, 2011; Gatta *et al.*, 2012; Kanda *et al.*, 2013). Esto puede explicar por qué los inhibidores de las enzimas ciclooxigenasa 1 y 2 se usan ampliamente como analgésicos y los antagonistas selectivos del receptor no. Aunque durante muchos años se han desarrollado antagonistas potentes y selectivos para cada uno de los receptores de prostanoïdes individuales, ninguno ha sido favorecido como analgésico clínicamente útil. De hecho, el receptor EP₁ de prostanoïdes se consideró inicialmente como el nociceptor más probablemente implicado en el dolor (Woodward *et al.*, 2011) y se desarrollaron y estudiaron clínicamente fármacos antagonistas de EP₁ selectivos. Estos no han encontrado utilidad clínica como analgésicos.

La consideración de la prostaciclina y su receptor diana receptor de (IP) como mediador en el dolor podría considerarse contraintuitiva debido a su semivida biológica excepcionalmente corta (Cho y Allen, 1978). Los antagonistas de IP se han estudiado en tres de las cuatro categorías de "dolor", en concreto, somático, visceral, periférico y neuropático. Existen ensayos experimentales de su papel en el dolor inflamatorio somático, el dolor visceral, la nocicepción inducida por neuropatía y la hiperalgesia. No es evidente la inclusión de la nocicepción periférica. En modelos de dolor inflamatorio, la supresión génica y los antagonistas de receptores de IP se han publicado como analgésicos eficaces (Bley *et al.*, 2006; Woodward *et al.*, 2011). En los ratones con inactivación de receptor de IP, el dolor asociado a la respuesta de retorcimiento al ácido acético se redujo drásticamente (Murata *et al.*, 1997). Esto significa un papel en el dolor visceral (Ohishi *et al.*, 1999; Huang *et al.*, 2010). Además de la actividad analgésica en modelos agudos, el antagonismo de receptores de IP también reduce el dolor y la inflamación en modelos de hiperalgesia y artritis crónica (Pulichino *et al.*, 2006). La prostaciclina también se ha implicado en el procesamiento central de la neurotransmisión (Doi *et al.*, 2002; Nakae *et al.*, 2005; Schuh *et al.*, 2014). En un estudio, sin embargo, aunque el agonista de receptores de IP iloprost indicó un papel funcional de la prostaciclina en la excitación de ganglios de la raíz dorsal, prácticamente todos los receptores de prostanoïdes sensibilizaron los ganglios de la raíz dorsal de rata (Nakae *et al.*, 2005). No obstante, dicha nocicepción producida por agonistas de IP en estudios en roedores celulares y en animales vivos sería complementaria a los estudios de antagonistas de IP. Un análisis anatómico detallado de la prostaciclina en la transmisión del dolor es difícil porque todos los informes realizados hasta la fecha no distinguen entre la transmisión central o local de las respuestas nociceptivas. Todos estos estudios se realizaron en ratones o ratas, que varios autores reconocen en los títulos de sus artículos. Es importante destacar que, en un estudio clínico en sujetos humanos con artritis reumatoide, se descubrió que el agonista de receptores de IP iloprost mejoraba los marcadores de inflamación y reducía la hinchazón del dolor articular, la sensibilidad y el dolor (Gao *et al.*, 2002). Esto constituye una contradicción

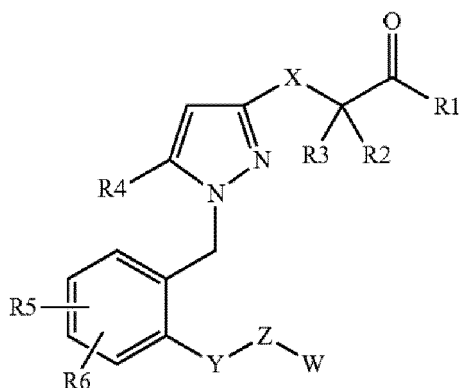
absoluta de los resultados obtenidos en los estudios en ratas y ratones y podría decirse que hace que los modelos de dolor en roedores no sean fiables. El valor predictivo limitado de los ratones y las ratas en comparación con los primates es una preocupación documentada con respecto a la traducción clínica (Vierboom *et al.*, 2008). Por las razones descritas anteriormente y las cualidades nociceptivas únicas de la superficie ocular que se describen a continuación, se eligieron primates no humanos como especie de elección a efectos de fiabilidad de la traducción. Por otra parte, se replicó una afección clínica conocida en los monos, en concreto, la abrasión leve de la córnea.

La implicación propuesta de los receptores de IP prostanoideos en la mediación y el procesamiento de las respuestas inflamatorias al dolor tiene su origen en modelos de inflamación en roedores. Estos modelos dan como resultado un dolor inflamatorio que presenta determinadas características similares a las que se encuentran con frecuencia en la artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, la presión sobre la zona o la extremidad afectada exacerba y/o crea dolor. La aplicación de presión por estar de pie sobre la una o más extremidades de carga afectadas es dolorosa y se han inventado dispositivos para controlar automáticamente la presión aplicada por las almohadillas de los animales pequeños a una placa sensible al tacto; aplicándose menor presión por la extremidad hinchada y/o dolorida. El movimiento de las extremidades afectadas exacerba o crea dolor local, éste con frecuencia puede ser grave hasta el punto de que el miedo al movimiento se convierte en un factor muy angustioso en las personas con dolor inflamatorio y neuropático.

Los eventos nociceptivos en la superficie ocular producen un repertorio totalmente diferente de comportamientos y sensaciones a aquellos descubiertos en el dolor inflamatorio de, por ejemplo, afecciones reumatoideas. Apretar y/o presionar el ojo de hecho alivia el dolor ocular. También se produce un aumento de la tasa de nictación. También se frotan los ojos para retirar el cuerpo extraño percibido, especialmente en animales en los que la sensación de cuerpo extraño no puede interpretarse como un síndrome "fantasma". La córnea es un tejido avascular, por lo tanto, la inflamación tisular y la infiltración de leucocitos no contribuyen a las respuestas nociceptivas, como sería el caso en los tejidos sólidos vascularizados y en las articulaciones.

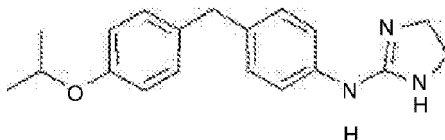
Las prostaglandinas participan en la inflamación asociada a la cirugía de cataratas y en el dolor asociado a la cirugía refractiva de la córnea. Los inhibidores de la ciclooxigenasa (COXIB), tales como el ketorolaco, se usan como complementos quirúrgicos y para fotorradialqueratotomía (PRK), mientras que no se han empleado antagonistas selectivos de los receptores de prostanoideos para estas indicaciones terapéuticas. Los inhibidores de ciclooxigenasas (COXIB) no se han utilizado ampliamente para los trastornos de la superficie ocular, más allá de usarse como complementos posquirúrgicos. Un factor que puede influir en el uso de los COXIB en los trastornos de la superficie ocular es la larga duración de la residencia de los prostanoideos en la córnea; la córnea tiene poca capacidad para desactivar enzimáticamente las prostaglandinas (Cheng-Bennett *et al.*, 1990) y la córnea es avascular. Por lo tanto, una vez biosintetizadas en la córnea, las prostaglandinas tienen un tiempo de residencia muy largo. De ello se deduce que la utilidad de los inhibidores de ciclooxigenasas puede verse comprometida en las pautas de dosificación postratamiento, donde las prostaglandinas ya residen a niveles elevados en la córnea: estos fármacos pueden impedir la biosíntesis de prostanoideos pero no pueden afectar a la actividad de los prostanoideos ya formados y presentes. Por el contrario, un antagonista de los receptores puede competir directamente con las prostaglandinas ya residentes en la córnea por sus receptores y revertir de este modo sus efectos. Esta es una consideración terapéutica importante. El paciente por lo general acude a la consulta del médico o al servicio de urgencias con una afección preexistente que afecta al bienestar ocular. Es, por lo tanto, de considerable importancia terapéutica que un antagonista de receptores de IP prostanoideos pueda realmente revertir la nocicepción en un modelo en primates de molestia/irritación continua.

El documento US 2013/0165665 A1 (Kangasmetsa *et al.*, 27 de junio de 2013) describe determinados compuestos de la siguiente fórmula que supuestamente tratan enfermedades o afecciones mediadas por los receptores DP1, PF, EP1, TP y/o EP4. En el párrafo [0239] del mismo se describe cómo los compuestos "pueden administrarse como complemento quirúrgico en oftalmología para la extracción de cataratas y la inserción de lentes artificiales, procedimientos de implante ocular, queratotomía radial fotorrefractiva y otros procedimientos oftalmológicos con láser o como complemento quirúrgico en un procedimiento que implique incisiones en la piel, alivio del dolor e inflamación y formación de cicatrices/queloides posquirúrgicos, para tratar lesiones deportivas y dolores musculares y articulares en general".

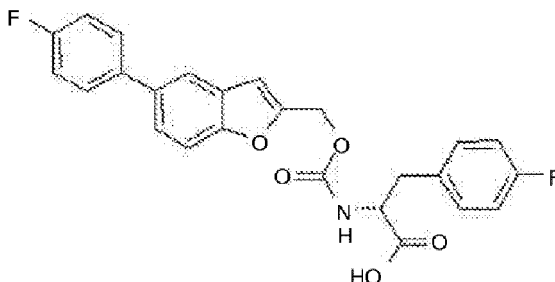


Bley *et al.*, Brit. J. Pharmacology, 2006, Vol. 147, N.º 3, págs. 335-345, describe la caracterización de dos antagonistas de receptores de IP (prostaciclina) denominados RO1138452 y RO3244794 (véanse las Figuras 1(a) y 1(b) del mismo, respectivamente).

a

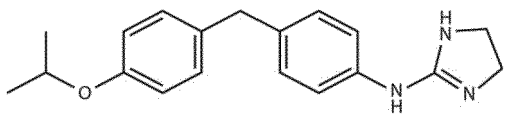


b



Sumario de la invención

La presente invención es un compuesto



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de la nocicepción de la córnea en un paciente, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto se administra al menos en un ojo del paciente en una formulación oftálmica tópica que tiene una concentración del 0,01 % (% p/v) al 10 % (p/v).

En una realización, el compuesto se administra en una formulación oftálmica tópica en uno o ambos ojos del paciente una vez al día. En una realización, la formulación oftálmica tópica es una seleccionada del grupo que consiste en una solución, una emulsión, una dispersión, una suspensión, una pomada y un gel.

En una realización, el uso da como resultado una reducción significativa de la nocicepción de la córnea. En una realización, la nocicepción de la córnea se asocia a la superficie ocular.

En una realización, la nocicepción de la córnea es producida por uno seleccionado del grupo que consiste en ojo seco

inducido por el entorno o una enfermedad, lesión de la superficie ocular, ulceración, contaminación ambiental y cirugía ocular.

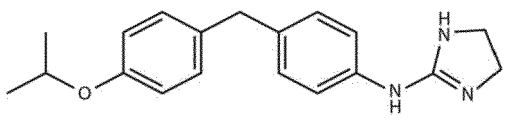
En una realización, el compuesto interactúa con los receptores del factor activador de plaquetas (PAF).

En una realización, la nocicepción de la córnea es una seleccionada del grupo que consiste en dolor ocular y molestia ocular.

Breve descripción

En el presente documento se describe un método de tratamiento o alivio de los síntomas de la nocicepción ocular en un paciente que comprende administrar en al menos un ojo del paciente un compuesto que es un antagonista de IP prostanoide.

En todas las realizaciones, el antagonista de IP prostanoide es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos también interactúan con receptores del factor activador de plaquetas (PAF).

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los resultados del dolor/molestia ocular inducido por la abrasión de la córnea en macacos cangrejeros desde el día 1 hasta el día 5 y los datos son % de parpadeo, con el nivel de tasa de nictación justo antes del tratamiento farmacológico normalizado y fijado en el 100 %.

La Figura 2 muestra la Figura 1 desde el Día 4 hasta el Día 5, que son los días que muestran efectos del tratamiento farmacológico.

Descripción detallada

Las expresiones "alrededor de", "aproximado" y "aproximadamente" se usan en el presente documento para modificar un valor numérico e indicar un intervalo definido en torno a ese valor. Si "X" fuera el valor, "aproximadamente X" o "aproximadamente igual a X" indicarían en general un valor de 0,90X a 1,10X. Cualquier referencia a "aproximadamente X" indica mínimamente los valores X, 0,90X, 0,91X, 0,92X, 0,93X, 0,94X, 0,95X, 0,96X, 0,97X, 0,98X, 0,99X, 1,01X, 1,02X, 1,03X, 1,04X, 1,05X, 1,06X, 1,07X, 1,08X, 1,09X y 1,10X. Por lo tanto, "aproximadamente X" tiene por objeto desvelar, por ejemplo, "0,98X". Cuando se aplica "aproximadamente" al principio de un intervalo numérico, se aplica a ambos extremos del intervalo. Por lo tanto, "de aproximadamente 6 a 8,5" equivale a "de aproximadamente 6 a aproximadamente 8,5". Cuando se aplica "aproximadamente" al primer valor de un conjunto de valores, se aplica a todos los valores de ese conjunto. Por lo tanto, "aproximadamente el 7, el 9 o el 11 %" equivale a "aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 9 % o aproximadamente el 11 %". Aproximadamente también puede referirse a un número cercano al número citado que daría lugar a un efecto terapéutico bioequivalente por parte de una agencia reguladora tal como la FDA o la EMEA.

Las expresiones "principio activo", "agente activo", "principio activo farmacéutico", "PAF" y "fármaco" se refieren al principio activo de una composición. Un PAF es normalmente una sustancia química o una mezcla de sustancias químicas. Dichas sustancias tienen por objeto proporcionar una actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, la curación, la mitigación, el tratamiento o la prevención de enfermedades del ojo.

"Quimiorreceptor" se refiere a una célula u órgano sensorial que responde a estímulos químicos.

La expresión "a diario" significa todos los días y puede referirse a una vez al día o a varias veces al día, tal como la dosificación DVD o TVD.

Las expresiones "cantidad eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de un agente activo eficaz para tratar el dolor ocular o la molestia ocular u otras enfermedades oftálmicas, incluyendo una gama de efectos, desde una cantidad detectable de mejoría hasta un alivio/mejora sustancial de los síntomas o una curación de la enfermedad o afección. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para sus usos terapéuticos es la cantidad de la composición que

- comprende un agente como se establece en el presente documento, necesaria para proporcionar una disminución clínicamente significativa de una enfermedad oftálmica. Por ejemplo, para el aspecto dado (por ejemplo, la longitud de la incidencia), una cantidad terapéuticamente eficaz mostrará un aumento o disminución de al menos el 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % o 100 %. La eficacia terapéutica también puede expresarse como aumento o disminución "del número de veces". Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede tener al menos 1,2 veces, 1,5 veces, 2 veces, 5 veces o más de efecto en comparación con un control. Una cantidad "eficaz" adecuada en cualquier caso individual puede determinarse usando técnicas, tales como un estudio de aumento escalonado de la dosis.
- 10 "Emulsión" significa, pero sin limitación, una emulsión de aceite en agua, una emulsión de agua en aceite, una microemulsión referida a tamaños de partícula de 10^{-9} .
- "Formulación" y "composición", se entienden como equivalentes y se refieren a una composición de materia apta para su uso farmacéutico (es decir, que produce un efecto terapéutico y posee propiedades farmacocinéticas y toxicológicas aceptables).
- 15 "Mecanorreceptor" se refiere a un órgano o célula sensorial que responde a estímulos mecánicos tales como el tacto o el sonido.
- 20 "Nociceptor polimodal" se refiere a un receptor que responde a varias formas diferentes de estimulación sensorial (tal como calor, tacto y productos químicos)
- "Molestia ocular" es una sensación molesta de la superficie ocular que es tolerable
- "Dolor ocular" es una sensación desagradable e intolerable ubicada en el globo ocular y en la cuenca del ojo
- "Superficie ocular" es la córnea y la esclerótica y su conjuntiva bulbar asociada
- 25 "Lesión de la superficie ocular" se refiere al daño de la superficie de la córnea provocado por una lesión física o una enfermedad.
- "Composición oftálmica aceptable" es una composición que puede administrarse en el ojo.
- 30 "Farmacéuticamente aceptable" se usa como equivalente a fisiológicamente aceptable. En determinadas realizaciones, una composición o preparación farmacéuticamente aceptable incluirá agentes para el tamponamiento y la conservación en el almacenamiento, y puede incluir tampones y vehículos para una entrega apropiada, dependiendo de la vía de administración.
- 35 El "dolor posquirúrgico" es el dolor resultante de la cirugía ocular.
- Los términos "sujeto", "paciente", "individuo", no tienen por objeto ser limitantes y, en general, pueden intercambiarse. Es decir, un individuo descrito como "paciente" no tiene necesariamente una enfermedad determinada, sino que simplemente puede buscar atención médica. El término "sujeto", como se usa en el presente documento, incluye todos los miembros del reino animal propensos a sufrir el trastorno indicado. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero y, en algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.
- 40 "Reducción significativa del dolor ocular" se refiere a una reducción estadísticamente significativa de acuerdo con el ensayo t de Student para muestras independientes, que es un ensayo estadístico que compara las poblaciones de la muestra y determina si existe una diferencia significativa entre sus medias. Por ejemplo, la reducción del dolor/molestia ocular puede medirse por la reducción del porcentaje de parpadeo del ojo entre los grupos tratados y sin tratar. La reducción es significativa cuando el valor p de acuerdo con el ensayo t es inferior o igual a 0,05.
- 45 Los "termorreceptores" son receptores sensoriales, por lo general una terminación nerviosa en la piel, que se estimulan con el calor o el frío.
- 50 "Tratar" o "tratamiento" como se usan en el presente documento también incluyen ampliamente cualquier enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados en la afección de un sujeto, incluyendo los resultados clínicos. Los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir, pero sin limitación, el alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, la disminución del grado de una enfermedad o tratamiento del dolor ocular o de la molestia ocular, la estabilización (es decir, no empeoramiento) de la patología, el retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, la mejora, la disminución de la reaparición de la enfermedad. El tratamiento puede evitar que se produzca la enfermedad; aliviar los síntomas de la enfermedad, eliminar total o parcialmente la causa subyacente de la enfermedad, acortar la duración de una enfermedad o hacer una combinación de lo anterior.
- 55 "Tratar" y "tratamiento" como se usan en el presente documento también pueden incluir el tratamiento profiláctico. Los métodos de tratamiento incluyen administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo. La etapa de administración puede consistir en una única administración o puede incluir una serie de administraciones. La duración del período de tratamiento depende de diversos factores, tales como la gravedad de la afección, la edad del paciente, la concentración de agente activo, la actividad de las composiciones utilizadas en el tratamiento o una combinación de las mismas. También se apreciará que la dosis eficaz de un agente utilizado para el tratamiento o la
- 60
- 65

profilaxis puede aumentar o disminuir en el transcurso de un tratamiento o régimen de profilaxis particular. Pueden producirse cambios en la dosificación y hacerse evidentes mediante ensayos de diagnóstico convencionales conocidos en la técnica. En algunos casos, puede ser necesaria la administración crónica. Por ejemplo, las composiciones se administran al sujeto en una cantidad y durante un tiempo suficientes para tratar al paciente.

5 Como se usan en el presente documento, "tópico", "aplicación tópica", "administración tópica" y "administración tópica" se usan indistintamente en el presente documento e incluyen la administración en la parte frontal del ojo de un sujeto. La aplicación o administración tópica puede dar como resultado la entrega de un agente activo en el ojo.

10 "Formulación tópica" y "composición farmacéutica tópica" se usan indistintamente en el presente documento e incluyen una formulación que es adecuada para la aplicación tópica en el ojo. Una formulación tópica puede, por ejemplo, usarse para conferir un beneficio terapéutico a su usuario.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales del uno o más compuestos activos que poseen la misma actividad farmacológica que el uno o más compuestos activos y que no son indeseables desde el punto de vista biológico o de otro tipo. Se puede formar una sal con, por ejemplo, ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos no limitantes de ácidos adecuados incluyen ácido acético, ácido acetilsalicílico, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido bisulfónico, ácido bórico, ácido butírico, ácido alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido carbónico, ácido cítrico, 20 ácido ciclopentanopropiónico, ácido diglucónico, ácido dodecilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glicérico, ácido glicerofosfórico, glicina, ácido glucoheptanoico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicólico, ácido hemisulfónico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mícico, ácido naftilanosulfónico, ácido naftílico, ácido nicotínico, ácido 25 nitroso, ácido oxálico, pelargónico, ácido fosfórico, ácido propiónico, sacarina, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido tioglicólico, ácido tiosulfúrico, ácido tosílico, ácido undecilénico, aminoácidos naturales y sintéticos.

30 Los ejemplos no limitantes de sales de base incluyen sales de amonio; sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales con bases orgánicas, tales como sales de dicitclohexilamina; metil-D-glucamina; y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina, etc. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, 35 laurilo, miristilo y estearilo; haluros de asma, tales como bromuros de bencilo y fenetilo; y otros.

Las composiciones pueden administrarse antes, simultáneamente y/o después del desarrollo de molestia ocular o dolor ocular o cualquier otra enfermedad o afección del ojo. Las composiciones pueden administrarse durante un período de tiempo necesario para conseguir los resultados deseados, que puede ser de varios días a varios meses o 40 de forma continua. Las composiciones pueden administrarse una o varias veces (2, 3, 4 o más veces) al día, dependiendo del efecto deseado. En determinadas realizaciones, las composiciones pueden administrarse cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 y 30 días o hasta que desaparezca el dolor o la molestia oculares. En otra realización, las composiciones pueden administrarse una o más veces cada 1, 2, 3 o 4 semanas. La administración puede ser ocasional, tal como mensual o bimensual, o cuando el 45 paciente lo necesite. Además, las composiciones pueden administrarse durante 1, 2, 3, 6, 9 o 12 meses o de forma continua. En determinadas realizaciones, las composiciones pueden administrarse de forma continua para mantener el resultado deseado. Las composiciones pueden administrarse una vez al día, dos veces al día, tres veces al día y hasta cuatro veces al día.

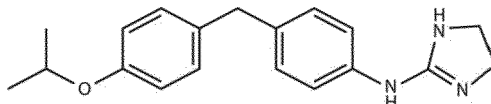
50 Los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento pueden administrarse al menos en la dosis mínima necesaria para conseguir el efecto terapéutico deseado. En general, dichas dosis pueden estar en el intervalo de 50-100 µl/día o por dosis o aproximadamente 0,005 mg/día a aproximadamente 1 mg/día. En otra realización de ejemplo, el compuesto o los agentes activos pueden estar presentes en una composición o formulación en un intervalo de aproximadamente 50-1000 µl/semana o 0,005-10 mg/semana. Sin embargo, la cantidad real del compuesto que se 55 ha de administrarse en un caso dado será determinada por un médico teniendo en cuenta las circunstancias pertinentes, tales como la edad y el peso del paciente, el estado físico general del paciente, la gravedad del dolor ocular o de otra afección o enfermedad del ojo. En algunos casos, la dosificación se evalúa caso por caso.

60 El pH de las composiciones desveladas puede ser de aproximadamente 3 a aproximadamente 8,0, o de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5. En determinadas realizaciones, el pH de la formulación es de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,4 o de aproximadamente 7,1 a aproximadamente 7,3.

Adicionalmente, las composiciones pueden diseñarse para retrasar la liberación del compuesto durante un período de tiempo dado, tal como en un implante ocular, o para controlar cuidadosamente la cantidad de compuesto liberado en 65 un momento dado durante el curso del tratamiento.

También se describen en el presente documento métodos de tratamiento de la nocicepción de la superficie ocular mediante el uso de determinados antagonistas de los receptores de IP prostanoideos. Uno de estos antagonistas de receptores de IP prostanoideos es 4,5-dihidro-N-[4-[[4-(1-metiletoxi)fenil]metil]fenil]-1H-imadazol-2-amina (RO-1138452, CAY 10441):

5

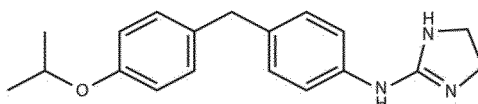


y sus sales fisiológicamente aceptables.

- 10 Éste es un antagonista de PI que también reconoce receptores del factor activador de plaquetas (PAF) (Woodward *et al.*, 2011). La 4,5-dihidro-N-[4-[[4-(1-metiletoxi)fenil]metil]fenil]-1H-imadazol-2-amina y sus congéneres se desvelan en las Patentes de los EE.UU. N.º 6.184.242; 6.472.536; 6.596.876; 6.693.200; y 7.141.584.

- 15 La invención se refiere a la sintomatología de la molestia de la superficie ocular producida por el ojo seco inducido por el entorno o una enfermedad, lesión de la superficie ocular, ulceración, infección, alergia, contaminación ambiental y cirugía ocular. Esta sintomatología, por ejemplo, incluye, de forma variable, una sensación de sequedad y/o arenilla, sensación de cuerpo extraño, ardor y escozor y fotosensibilidad. Por otra parte, el uso de un antagonista de receptores de IP permite revertir un trastorno ocular preexistente y su sintomatología ocular asociada.

- 20 En el presente documento también se describe un método de tratamiento de la nocicepción ocular en un paciente que comprende administrar en los ojos del paciente el siguiente compuesto:



- 25 El compuesto se administra en una composición oftalmológicamente aceptable.

La composición oftalmológicamente aceptable puede ser una seleccionada del grupo que consiste en una solución, una emulsión, una dispersión, una suspensión, una pomada y un gel.

- 30 La composición oftalmológicamente aceptable puede ser un implante ocular.

La composición oftalmológicamente aceptable puede ser una solución seleccionada de las formulaciones y composiciones de las Tablas 1 y 2.

- 35 El método puede dar como resultado una reducción significativa de la nocicepción ocular.

La nocicepción ocular puede estar asociada a la superficie ocular.

El compuesto puede interactuar con receptores de IP prostanoideos.

40

La nocicepción ocular puede ser producida por uno seleccionado del grupo que consiste en el ojo seco inducido por el entorno o una enfermedad, lesión de la superficie ocular, ulceración, infección, alergia, contaminación ambiental, cirugía ocular.

- 45 El compuesto puede interactuar con receptores de PAF.

El método puede dar como resultado una reducción significativa del dolor ocular y/o la molestia ocular.

La composición puede tratar o aliviar el dolor y/o la molestia asociada al ojo seco.

50

La composición puede tratar tanto el ojo seco como el dolor asociado al mismo.

El ojo seco puede seleccionarse del grupo que consiste en el ojo seco positivo autoinmunitario, el ojo seco con deficiencia de lágrima acuosa y el ojo seco evaporativo.

55

El dolor ocular o la molestia ocular pueden estar asociados a lo siguiente: dolor posquirúrgico, ojo seco, quemadura por álcali, quemadura por ácido, lesión penetrante de la córnea, lesión grave de la córnea, infección microbiana grave o enfermedades del segmento anterior ocular tales como la uveítis o la hipertensión ocular grave.

El dolor puede ser uno seleccionado del grupo que consiste en dolor somático, visceral, periférico y neuropático.

El compuesto puede revertir los efectos de las prostaglandinas residentes en la córnea.

5 La reversión de los efectos de las prostaglandinas residentes en la córnea puede reducir el dolor y la molestia ocular del paciente.

10 La cirugía ocular puede seleccionarse del grupo que consiste en cirugía refractiva, cirugía ocular por láser, cirugía de cataratas, cirugía de glaucoma, canaloplastia, cirugía refractiva, cirugía de la córnea, cirugía vitrorretiniana, cirugía del músculo ocular, cirugía oculoplástica, cirugía de párpados, cirugía orbital y cirugía del aparato lagrimal.

15 La cirugía ocular puede ser una cirugía de cataratas seleccionada del grupo que consiste en facoemulsificación, cirugía de cataratas extracapsular y cirugía de cataratas intracapsular.

La cirugía ocular puede ser una cirugía de glaucoma seleccionada del grupo que consiste en cirugía por láser y cirugía convencional.

20 La cirugía ocular puede ser una cirugía refractiva y se selecciona del grupo que consiste en queratomileusis, queratoplastia lamelar automatizada, queratomileusis *in situ* asistida por láser, queratomileusis subepitelial asistida por láser, queratectomía fotorrefractiva, queratoplastia térmica con láser, queratoplastia conductiva, incisiones limbares relajantes, queratotomía astigmática, queratotomía transversal, queratotomía radial, minikeratotomía radial asimétrica, queratotomía hexagonal, epikeratofaquia, anillos intracorneales, lentes de contacto implantables, inversión de la presbicia, esclerotomía ciliar anterior y cirugía de refuerzo de la esclerótica para la mitigación de la miopía degenerativa.

30 La cirugía ocular puede ser una cirugía de córnea seleccionada del grupo que consiste en cirugía de trasplante de córnea, queratoplastia penetrante, queratoprótesis, queratectomía fototerapéutica, escisión del pterigión, tatuaje de córnea y osteo-odonto-queratoprótesis.

35 La cirugía ocular puede ser una cirugía vitrorretiniana seleccionada del grupo que consiste en vitrectomía, tal como una vitrectomía anterior, vitrectomía pars plana, vitrectomía trans pars plana, fotocoagulación panretiniana, reparación del desprendimiento de retina tal como ignipuntura, fotocoagulación por láser, retinopexia neumática, criopexia retiniana, reparación de agujeros maculares, esclerouvectomía lamelar parcial, esclerociclocoroidectomía lamelar parcial, esclerocoroidectomía lamelar parcial, esclerotomía posterior, neurtomía óptica radial y cirugía de translocación macular.

40 La cirugía ocular puede ser una cirugía de párpados seleccionada del grupo que consiste en blefaroplastia, reparación de ptosis para párpados caídos, reparación del ectropión, reparación del entropión, resección cantal, cantectomía, cantolisis, cantopexia, cantoplastia, cantorrafia, cantotomía, cantotomía lateral, epicantoplastia y tarsorrafia.

La cirugía ocular puede ser una cirugía orbital seleccionada del grupo que consiste en reconstrucción orbital, prótesis oculares y descompresión orbital para la enfermedad de Grave.

45 La cirugía ocular puede ser una cirugía ocular en el aparato lagrimal.

La solución, suspensión o emulsión oftálmica puede ser una en donde el pH es de 5,5-8,5 y el intervalo de concentración de la composición del 0,003 %-5 %.

50 El compuesto puede combinarse con un agente lubricante de la superficie ocular, tal como polietilenglicol, propilenglicol, alcohol polivinílico, aceite de ricino y glicerina.

55 El compuesto puede combinarse con ciclosporina o un análogo de la misma para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco.

El compuesto puede combinarse con un glucocorticoide para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco, enfermedades oculares inflamatorias y alérgicas, y otras enfermedades oculares en las que los glucocorticoides se considerarían beneficiosos.

60 El compuesto puede combinarse con un antiinflamatorio no esteroideo para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria ocular, enfermedades oculares alérgicas, enfermedades de ojo seco y como complemento posquirúrgico.

El compuesto puede combinarse con un antibiótico para tratar enfermedades infecciosas de la superficie ocular.

65 El compuesto puede combinarse con un antihistamínico para tratar la conjuntivitis alérgica.

La composición puede administrarse junto con un fármaco antialérgico seleccionado del grupo que consiste en alcaftadina, cromolina, dexametasona, difluprednato, fluorometolona, loteprednol, rimexolona, azelastina, epinastina, difumarato de emedastina, olopatadina, cromolina oftálmica, lodoxamida, nedocromilo, bromfenaco, diclofenaco, flurbiprofeno, ketorolaco, nepafenaco, loradatina, hidroxizina, difenhidramina, clorfeniramina, clorhidrato de azelastina, bromfeniramina, ciproheptadina, terfenadina, clemastina, levocabastina, triprolidina, carbinoxamina, difenilpiralina, fenindamina, azatadina, tripelenamina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, metdilazina y trimprazina doxilamina, feniramina, pirilamina, pemirolast, quiorciclizina, tonzilamina y/o mezclas de al menos dos de los mismos.

La composición puede administrarse junto con un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en cisplatino, etopósido, interferones, camptotecina y derivados de los mismos, fenesterina, taxol y derivados de los mismos, taxotere y derivados de los mismos, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, etopósido, piposulfán, ciclofosfamida, flutamida, adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina, metotrexato, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU) y metil-CCNU y/o mezclas de al menos dos de los mismos.

La composición puede administrarse junto con un antibiótico y se selecciona del grupo que consiste en ampicilina, amoxicilina, ciclacilina, ampicilina, cefazolina, cefradina, cefaclor, cefapirina, ceftizoxima, cefoperazona, cefotetán, cefutoxima, cefotaxima, cefadroxilo, ceftazidima, cefalexina, cefalotina, cefamandol, ceftioxitina, cefonicid, ceforanida, ceftriaxona, cefadroxilo, cefradina, cefuroxima, ciclosporina, gentamicina, tobramicina, besifloxacin, ciprofloxacino, gatifloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino, azitromicina, eritromicina, bacitracina, bacitracina/polimixina, natamicina, neomicina/polimixina B/bacitracina, neomicina/polimixina B/gramicidina, polimixina B /trimetoprim, penicilina G, penicilina V potásica, piperacilina, oxacilina, bacampicilina, cloxacilina, ticarcilina, azlocilina, carbenicilina, metcilina, nafcilina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, aztreonam, cloranfenicol, clorhidrato de ciprofloxacino, clindamicina, metronidazol, gentamicina, lincomicina, tobramicina, vancomicina, sulfato de polimixina B, colistimetato, colistina, azitromicina, augmentine, sulfametoxazol y trimetoprim, y/o mezclas de al menos dos de los mismos.

La composición puede administrarse junto con un bloqueante de receptores β -adrenérgicos y se selecciona del grupo que consiste en acebutolol, atenolol, labetalol, metoprolol, propranolol, maleato de timolol y/o mezclas de al menos dos de los mismos.

La composición puede administrarse junto con un agente antiinflamatorio, incluyendo esteroides, AINE (antiinflamatorios no esteroideos), inhibidores de COX o inhibidores de receptores de prostanoideos que bloquean uno o múltiples receptores. Corticoides, tales como cortisona, prednisolona, fluometolona, dexametasona, medrisolona, loteprednol fluazacort, hidrocortisona, prednisona, betametasona, metilprednisolona, hexacatónido de riamcinolona, acetato de parametasona, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona y triamcinolona; agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, diclofenaco, rofecoxib, ibuprofeno, indometacina; antagonistas de PG y/o mezclas de al menos dos de los mismos.

La composición puede administrarse junto con un agente inmunomodulador seleccionado del grupo que consiste en ciclosporina, azatioprina, metotrexato y tacrolimus y/o mezclas de al menos dos de los mismos.

La composición puede administrarse junto con un agente antivírico seleccionado del grupo que consiste en interferón gamma, zidovudina, clorhidrato de amantadina, ribavirina, aciclovir, valciclovir, didesoxicitidina, ácido fosfonofórmico, ganciclovir y/o mezclas de al menos dos de los mismos.

La composición puede administrarse junto con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en fentolamina, testosterona, dexametasona, bimatoprost, latanoprost, travoprost, tafluprost, pilocarpina, tartrato de brimonidina y/o mezclas de al menos dos de los mismos.

El compuesto puede aplicarse una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez veces al día.

La composición puede administrarse por vía tópica en la parte frontal del ojo.

La composición puede administrarse por vía periorbital.

El compuesto puede administrarse en una composición en la parte frontal del ojo, en los párpados o por vía periorbital en donde la composición se compone de glicerina, aceite de ricino, polisorbato 80, carbómero, agua purificada e hidróxido de sodio.

El carbómero puede ser carbómero 1342.

El compuesto puede administrarse en una composición en la parte frontal del ojo, en los párpados o por vía periorbital en donde la composición se compone de carbómero 1342, aceite de ricino, glicerina, manitol, polisorbato 80, hidróxido de sodio para ajustar el pH y agua purificada.

El compuesto puede administrarse en uno seleccionado del grupo que consiste en un aceite, crema o gel.

El aceite, crema o gel pueden tener al menos un potenciador de la penetración seleccionado del grupo que consiste en alcohol oleílico, Transcutol® y polietilenglicol.

La Tabla 1 enumera posibles formulaciones de vehículo acuosas en forma de soluciones de 4,5-dihidro-N-[4-[[4-(1-metiletoxi)fenil]metil]fenil]-1H-imadazol-2-amina, pero tiene por objeto poder incluir cualquier fármaco al que se haga referencia en la memoria descriptiva o cualquier antagonista de receptores de IP prostanoïdes ("Agente Activo").

Tabla 1

% p/v de ingrediente	Formulaciones de vehículo acuoso										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Agente activo	0,1	0,2	0,3	0,5	0,1	0,15	0,02	0,03	0,035	0,05	0,04
NaCl	0,1	0,2	0,15	0,2	0,1	0,15	--	0,1	0,2	0,3	0,2
EDTA	0,01	0,02	0,015	0,01	0,02	0,015	0,03	--	0,01	--	0,02
Manitol	1,0	--	2,0	2,5	--	1,0	2,0	--	5,0	2,0	3,0
Glicerina	10,0	--	4,0	5,0	10	5	10	--	5	10	--
BAK	0,15	0,2	0,1	0,2	--	0,1	0,2	0,1	0,2	--	0,2
Aceite de ricino	0,25	--	0,2	0,5	--	1,0	0,5	0,1	1,0	--	1,0
Polisorbato 40	--	0,1	--	--	--	0,3	--	--	--	--	--
Alcohol oleico	0,1	--	--	0,5	--	0,2	--	--	0,1	0,1	--
Transcutol®	0,05	0,2	--	--	0,1	--	0,05	--	0,05	--	0,2
Etanol	1 %	--	1,5 %	2,0 %	1,0 %	--	--	0,5 %	2,0 %	1,0 %	--
Ácido bórico	--	1,5 %	1,6 %	--	1,9 %	1,7 %	--	--	1,8 %	--	1,5 %
Propilenglicol	--	--	0,2	--	0,1	0,01	0,1	0,1	--	--	--

La Tabla II enumera las posibles composiciones de cremas y geles para la administración ocular. La Tabla II enumera posibles composiciones de vehículo en forma de cremas o geles de 4,5-dihidro-N-[4-[[4-(1-metiletoxi)fenil]metil]fenil]-1H-imadazol-2-amina, pero tiene por objeto poder incluir cualquier fármaco al que se haga referencia en la memoria descriptiva de cualquier antagonista de receptores de IP prostanoïdes ("Agente Activo"):

TABLA 2

Ingrediente	Función	Composición (% en p/p)								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Agente activo	Principio activo	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,01	0,02	0,03	0,04
PEG 400	Solubilizante	20	25	--	15	20	25	20	--	--
Dietilenglicol monoetil éter	Solubilizante	25	20	15	20	25	--	25	25	25
Ácido láctico	Solubilizante	5	10	--	10	5	10	10	--	5
Dimetil isosorbida	Solubilizante	--	--	--	--	15	--	--	--	--
Miristato de isopropilo	Solubilizante	--	--	10	--	--	5	--	10	--
Carboximetilcelulosa	Espesante	5	--	20	10	15	10	--	5	25
Hidroxietilcelulosa	Espesante	20	25	5	10	15	10	20	5	--
Glicerina	Humectante	10	10	--	--	--	10	10	2	--
EDTA disódico	Antioxidante	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	--
Ácido cítrico	Antioxidante	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	--
Propilenglicol	Potenciador de la penetración	10	--	--	20	10	20	--	20	15
Alcohol oleico	Potenciador de la penetración	5	3	5	--	5	10	15	--	--
Alcohol bencílico	Conservante	1,0	2,0	1,5	--	1,0	2,0	1,5	1,0	--
Agua purificada	Solubilizante	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.

No se requiere ningún conservante con las composiciones de dosis unitarias de las Tablas 1 y 2.

Los conservantes de los vehículos de las Tablas 1 y 2 y en las composiciones de toda la solicitud pueden sustituirse por los siguientes conservantes expresados en %p/v o %p/p:

Na-borato/ácido bórico al 1,5 %-1,9 %;
 Polihexametilen biguanida (PHMB) del 0.0001 % al 0,02 %;

Parabenos (derivados del ácido parahidroxibenzoico;

Nitrato fenilmercúrico;

cloruro de benzalconio al 0,004 %-0,02 %

cloruro de bencilonio hasta el 0,01 %

clorhexidina del 0,005 % al 0,01 %

clorbutanol hasta el 0,5 %

metilparabeno al 0,03-0,1 %

alcohol feniletílico hasta el 0,5 %

acetato fenilmercúrico al 0,002-0,004 %

nitrato fenilmercúrico al 0,002-0,004 %

propilparabeno hasta el 0,01 %

timerosol hasta el 0,01 %

El agente activo, que puede ser cualquier fármaco al que se hace referencia en la memoria descriptiva, puede estar presente en las siguientes concentraciones de un porcentaje p/v o p/p de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 0,15, de aproximadamente el 0,02 a aproximadamente el 0,15, de aproximadamente el 0,03 a aproximadamente el 0,15, de aproximadamente 0,04 a aproximadamente 0,15, de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 0,15, de aproximadamente el 0,06 a aproximadamente el 0,15, de aproximadamente el 0,07 a aproximadamente el 0,15, de aproximadamente el 0,08 a aproximadamente el 0,15, de aproximadamente el 0,09 a aproximadamente el 0,15, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,15, de aproximadamente el 0,11 a aproximadamente el 0,15, de aproximadamente el 0,115 a aproximadamente el 0,15, de aproximadamente el 0,120 a aproximadamente el 0,15 y de aproximadamente el 0,125 a aproximadamente el 0,15, de aproximadamente el 0,125 a aproximadamente el 0,145, de aproximadamente el 0,125 a aproximadamente el 0,14, de aproximadamente el 0,02 a aproximadamente el 0,08, de aproximadamente el 0,03 a aproximadamente el 0,08, de aproximadamente 0,04 a aproximadamente 0,08, de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 0,08, de aproximadamente el 0,06 a aproximadamente el 0,08, de aproximadamente el 0,07 a aproximadamente el 0,08, de aproximadamente el 0,02 a aproximadamente el 0,07, de aproximadamente el 0,03 a aproximadamente el 0,07, de aproximadamente 0,04 a aproximadamente 0,07, de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 0,07, de aproximadamente el 0,06 a aproximadamente el 0,07, de aproximadamente el 0,02 a aproximadamente el 0,06, de aproximadamente el 0,03 a aproximadamente el 0,06, de aproximadamente 0,04 a aproximadamente 0,06, de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 0,06, de aproximadamente el 0,02 a aproximadamente el 0,05, de aproximadamente el 0,03 a aproximadamente el 0,05, de aproximadamente 0,04 a aproximadamente 0,05, de aproximadamente el 0,02 a aproximadamente el 0,04, de aproximadamente el 0,03 a aproximadamente el 0,04 o de aproximadamente el 0,02 a aproximadamente el 0,03 %. En otras realizaciones, el agente activo puede estar presente aproximadamente al 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 o 0,1, 0,11, 0,12, 0,121, 0,122, 0,125, 0,13, 0,135, 0,140, 0,145, 0,150, 0,155, 0,160, 0,165, 0,170, 0,175, 0,180, 0,185, 0,190, 0,195, 0,2, 0,25, 0,30, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5 y 10,0 (%p/v) o (%p/p).

EJEMPLO I

Se administró un antagonista de receptores de IP prostanoideos (4,5-dihidro-N-[4-[[4-(1-metiletoxi)fenil]metil]fenil]-1H-imadazol-2-amina RO-1138452, CAY 10441), a una dosis del 0,3 % p/v en un polisorbato 80 acuoso al 1 % en Tris-HCL (un vehículo ocular convencional utilizado en los ensayos de fármacos oftálmicos), por vía tópica en la superficie ocular de doce macacos cangrejeros. Los monos son el modelo animal más cercano a los seres humanos. Se empleó un modelo que replica una afección ocular real encontrada clínicamente, en concreto, la abrasión de la córnea.

Como modelo animal indicativo de molestia y dolor oculares, se empleó una leve escarificación de la córnea y se midió el aumento de la tasa de parpadeo resultante (nictación). La especie elegida fue el macaco cangrejero y hay razones para esta selección. Los macacos cangrejeros tienen una visión similar a la de los seres humanos, su ojo es estructuralmente similar al de los seres humanos, y es la especie más próxima filogenéticamente al hombre. Aunque es superior a las especies animales de laboratorio comunes para los estudios nociceptivos oculares, el mono tiene la desventaja de ser incapaz de comunicar las sensaciones oculares percibidas y es necesario basarse en comportamientos indicativos de dolor, irritación y molestia. El aumento de la tasa de parpadeo (nictación) se reconoce como un criterio de valoración fiable indicativo de molestia y dolor y, por lo tanto, se usó en los estudios que se describen en el presente documento. Existe una correlación lineal entre la estimulación de la superficie ocular provocada sensorialmente y la tasa de parpadeo en seres humanos (Wu *et al.*, 2014). El aumento de la frecuencia de parpadeo se asocia a una gran diversidad de afecciones que provocan molestia y dolor oculares, tales como los contaminantes nocivos transportados por el aire (Lang *et al.*, 2008), las soluciones ácidas (Callejo *et al.*, 2015), las afecciones con sequedad ocular y el uso de lentes de contacto (Wu *et al.*, 2014). Por lo tanto, el aumento de la tasa de parpadeo es un indicador universal de la nocicepción de la superficie ocular que da como resultado molestia y dolor.

La formulación farmacológica se administró después de la escarificación de la córnea y en puntos temporales idénticos en los dos días posteriores. La molestia ocular se controló como la tasa de nictación (parpadeo). El parpadeo es una respuesta conductual humana establecida a la molestia y la irritación de la córnea (Lang *et al.*, 2008; Wu *et al.*, 2014; Callejo *et al.*, 2015). Al establecer el modelo en mono de molestia de la superficie ocular, se observó que el aumento

de la tasa de parpadeo seguía siendo parte de una respuesta mayor al aumento del ancho de la escarificación o a la capsaicina tópica, en los que el cierre/entrecierre de los ojos y el enrojecimiento de la esclerótica se presentaron como síntomas adicionales. Este grado de nocicepción era parte de los experimentos preliminares de "observación" y era involuntario e implicaba pocos animales. El protocolo experimental detallado y definitivo es como sigue, con las actividades de cada día detalladas.

Se usó un total de ocho macacos cangrejeros no tratados previamente. Se dividieron en dos grupos de cuatro. Se midió la tasa de nictación (tasa de parpadeo) para cuantificar la molestia. El protocolo diario del estudio fue como sigue. Los monos no sufrieron daños permanentes y fueron tratados de acuerdo con las normas éticas más estrictas.

DÍA 1:

Hora 0 h (por ejemplo, 08:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva.

Hora 10 h (por ejemplo, 18:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva.

DÍA 2:

Hora 0 h (por ejemplo, 08:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva.

Hora 10 h (por ejemplo, 18:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva.

DÍA 3:

Hora 0 h (por ejemplo, 08:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva. Después, escarificar la córnea izquierda de cada uno de los 8 monos.

Hora 1 h (por ejemplo, 09:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva.

Hora 2 h (por ejemplo, 10:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva.

Hora 4 h (por ejemplo, 12:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva.

Hora 10 h (por ejemplo, 18:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva.

DÍA 4:

Hora 0 h (por ejemplo, 08:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva. Después, aplicar el fármaco 4,5-dihidro-N-[4-[[4-(1-metiletoxi)fenil]metil]fenil]-1H-imadazol-2-amina) (0,3 % p/v) en la córnea izquierda de cada uno de los 4 monos. Después, aplicar el vehículo en la córnea izquierda de cada uno de los otros 4 animales.

Hora 1 h (por ejemplo, 09:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva.

Hora 2 h (por ejemplo, 10:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva.

Hora 4 h (por ejemplo, 12:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva.

Hora 10 h (por ejemplo, 18:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva.

DÍA 5:

Hora 0 h (por ejemplo, 08:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva. Después, aplicar el fármaco (4,5-dihidro-N-[4-[[4-(1-metiletoxi)fenil]metil]fenil]-1H-imadazol-2-amina, 0,3 % p/v) en la córnea izquierda de cada uno de los 4 monos. Después, aplicar el vehículo en la córnea izquierda de cada uno de los otros 4 monos.

Hora 1 h (por ejemplo, 09:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva.

Hora 2 h (por ejemplo, 10:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva.

Hora 4 h (por ejemplo, 12:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva.

Hora 10 h (por ejemplo, 18:00): Medir la tasa de nictación y evaluar la transparencia de la córnea, el lagrimeo y la congestión de la conjuntiva.

La Figura 1 muestra el efecto del fármaco antagonista de IP aplicado por vía tópica (4,5-dihidro-N-[4-[[4-(1-metiletoxi)fenil]metil]fenil]-1H-imadazol-2-amina), a una concentración del 0,3 % p/v, sobre la molestia asociada a la abrasión leve de la córnea. Los monos que recibieron el vehículo se representan por la línea de color negro, los monos que recibieron el fármaco se representan por la línea de color gris. El fármaco y el vehículo se administraron a las 08:00 de cada día experimental representado. Los valores son el % medio de la tasa de parpadeo después del tratamiento con el fármaco o con el vehículo en comparación con el valor basal del día 4, a las 08:00 (100 %): n = 4 por grupo, P<0,01 comparando los grupos tratados con vehículo y con fármaco.

El efecto del fármaco antagonista de IP aplicado por vía tópica (4,5-dihidro-N-[4-[[4-(1-metiletoxi)fenil]metil]fenil]-1H-imadazol-2-amina), administrado una vez al día a una concentración del 0,3 % p/v, sobre la molestia asociada a la abrasión leve de la córnea se muestra en la Figura 1. Los animales que recibieron vehículo mostraron un aumento clínicamente significativo de la tasa de nictación durante el período de dos días, la tasa de nictación fue significativamente inferior, desde el punto de vista estadístico, en los ojos tratados con fármaco. La tasa de nictación (parpadeo) demuestra el grado del dolor/molestia ocular, que es un método para mostrar el alivio del dolor ocular en animales.

Durante los Días 1-3, no hubo diferencias en términos de manipulación/tratamiento en el grupo de control frente al grupo tratado el Día 1-3. Durante el Día 1 y el Día 2, el valor basal del parpadeo prequirúrgico se midió en estos dos días.

El Día 3 fue el día de la cirugía, después se esperaron 24 horas para que se estabilizara la tasa de parpadeo antes del tratamiento. En comparación con el valor basal del Día 1-2 (media =83 %), hubo un aumento de la tasa de parpadeo después de la cirugía y el valor basal de parpadeo posquirúrgico (=100 %). El estudio propiamente dicho comenzó el Día 4.

Día 4 a las 08:00 tasa de nictación/parpadeo = 100 %, es decir, la tasa de parpadeo a las 24 horas después de la escarificación de la córnea se establece como el 100 %, todas las tasas de parpadeo se normalizan a este punto de control. La escarificación ocular se controló en un grado que no debía provocar a los animales dolor grave e inflamación visible, por lo que la molestia de la lesión no duró demasiado. Por ello, dos días después de la cirugía (Día 5-16:00) la diferencia en la tasa de parpadeo es mínima en el grupo de control frente al tratado.

Los resultados muestran que el fármaco antagonista de IP (4,5-dihidro-N-[4-[[4-(1-metiletoxi)fenil]metil]fenil]-1H-imadazol-2-amina) redujo significativamente la nocicepción de la superficie ocular inducida por escarificación ($P \leq 0,01$ ensayo t para muestras independientes) y, por lo tanto, controla el dolor ocular.

Ejemplo II

Un varón caucásico de 55 años sufría una molestia ocular extrema asociada a dolor. El hombre caucásico de 55 años añade una solución al 0,3 % p/v de 4,5-dihidro-N-[4-[[4-(1-metiletoxi)fenil]metil]fenil]-1H-imadazol-2-amina y experimenta una reducción inmediata del dolor ocular. El hombre caucásico de 55 años sigue añadiendo la solución al 0,3 % p/v dos veces al día y después todo el dolor se reduce y acaba desapareciendo.

Ejemplo III

Una mujer hispana de 36 años sufre una quemadura química ocular de grado 2 por una sustancia ácida. A pesar de que se le administró acetato de prednisolona al 1 % cada dos horas, el dolor ocular grave persiste. El médico administrará la Fórmula 3 de la Tabla I, tres veces al día. A las doce horas de la administración, el paciente siente una reducción significativa del dolor ocular, lo que conduce a una nictación y un frotamiento menores de sus ojos y a una curación más rápida. Después de 7-21 días, el paciente experimenta la proliferación del epitelio de la córnea/conjuntiva y de los queratocitos. Comienza la síntesis de colágeno.

Ejemplo IV

Un trabajador de la construcción afroamericano de 41 años es golpeado por escombros mientras trabaja, algunos de los cuales se implantan en su córnea y sufre de un cuerpo extraño en la córnea. Desafortunadamente, el paciente no recibe una atención médica rápida. El cuerpo extraño entró en la cámara anterior del ojo, dando como resultado una necrosis ocular ligera, dando como resultado dolor a largo plazo. Al paciente se le administrará la Fórmula 5 de la Tabla 1 hasta 4 veces al día para el tratamiento del dolor crónico hasta que el ojo del paciente esté curado.

Ejemplo V

Una mujer caucásica de 78 años, que vive en un clima muy seco y árido, desarrolla un ojo seco positivo autoinmunitario que necesita atención médica inmediata. El médico prescribe la Composición 3 de la Tabla 2 que se administrará 4 veces al día para el tratamiento del ojo seco autoinmunitario. En una semana, los síntomas del ojo seco autoinmunitario desaparecen.

Ejemplo VI

Una mujer hispana de 60 años sufre de ojo seco con deficiencia de lágrima acuosa asociado ocasionalmente a dolor ocular agudo de moderado a grave. El médico prescribe la Formulación 7 de la Tabla 1 dos veces al día y el ojo seco y el dolor ocular mejoran inmediatamente y los síntomas desaparecen totalmente después de 7 días.

Ejemplo VII

Una mujer caucásica de 35 años vive en una región árida y sufre con frecuencia de ojo seco evaporativo asociado a dolores agudos ocasionales que el uso de lágrimas artificiales no evita. Después de habersele prescrito el uso una vez al día de la Formulaci3n 6 de la Tabla I, los ojos de la paciente caucásica de 35 años ya no experimentan dolores agudos y los sntomas de ojo seco mejoran.

5

Ejemplo VIII

Un hombre asiático de 62 años se somete a una cirugía de queratomileusis *in situ* por láser ("LASIK") para corregir la miopía y, después de la operaci3n, sufre un fuerte dolor ocular y ojo seco, que son efectos secundarios habituales de la cirugía LAZIK. El oftalm3logo del paciente prescribe la Composici3n 5 de la Tabla 2 TVD hasta que los sntomas de la paciente mejoran y después se administra DVD.

10

Ejemplo IX

Una paciente caucásica de 81 años se somete a una operaci3n para retirar las cataratas. Después de la cirugía, la paciente experimenta un dolor ocular intolerable. El oftalm3logo de la paciente le prescribe la Formulaci3n 8 de la Tabla 1 TVD hasta que los sntomas de dolor ocular de la paciente mejoran.

15

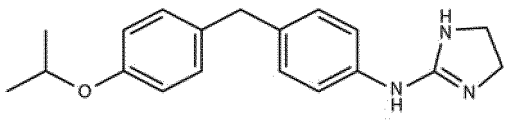
Ejemplo X

Un hombre caucásico de 73 años se somete a una cirugía de trasplante de córnea. Después de la cirugía, el paciente experimenta un dolor ocular grave. El oftalm3logo del paciente prescribe la Formulaci3n 9 DVD hasta que los sntomas de dolor ocular del paciente mejoran.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de la nocicepción de la córnea en un paciente, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto se administra al menos en un ojo del paciente en una formulación oftálmica tópica que tiene una concentración del 0,01 % (% p/v) al 10 % (p/v).

10

2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto se administra en una formulación oftálmica tópica en uno o ambos ojos del paciente una vez al día.

15

3. El compuesto para el uso de la reivindicación 2, en donde la formulación oftálmica tópica es una seleccionada del grupo que consiste en una solución, una emulsión, una dispersión, una suspensión, una pomada y un gel.

4. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde el uso da como resultado una reducción significativa de la nocicepción de la córnea.

20

5. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, en donde la nocicepción de la córnea está asociada a la superficie ocular.

6. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde la nocicepción de la córnea es producida por uno seleccionado del grupo que consiste en ojo seco inducido por el entorno o por una enfermedad, lesión de la superficie ocular, ulceración, contaminación ambiental y cirugía ocular.

25

7. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto interactúa con los receptores del factor activador de plaquetas (PAF).

30

8. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde la nocicepción de la córnea es una seleccionada del grupo que consiste en dolor ocular y molestia ocular.

FIG. 1 Dolor/molestia ocular inducido por cirugía en ojos de macaco cangrejero (n = 4)

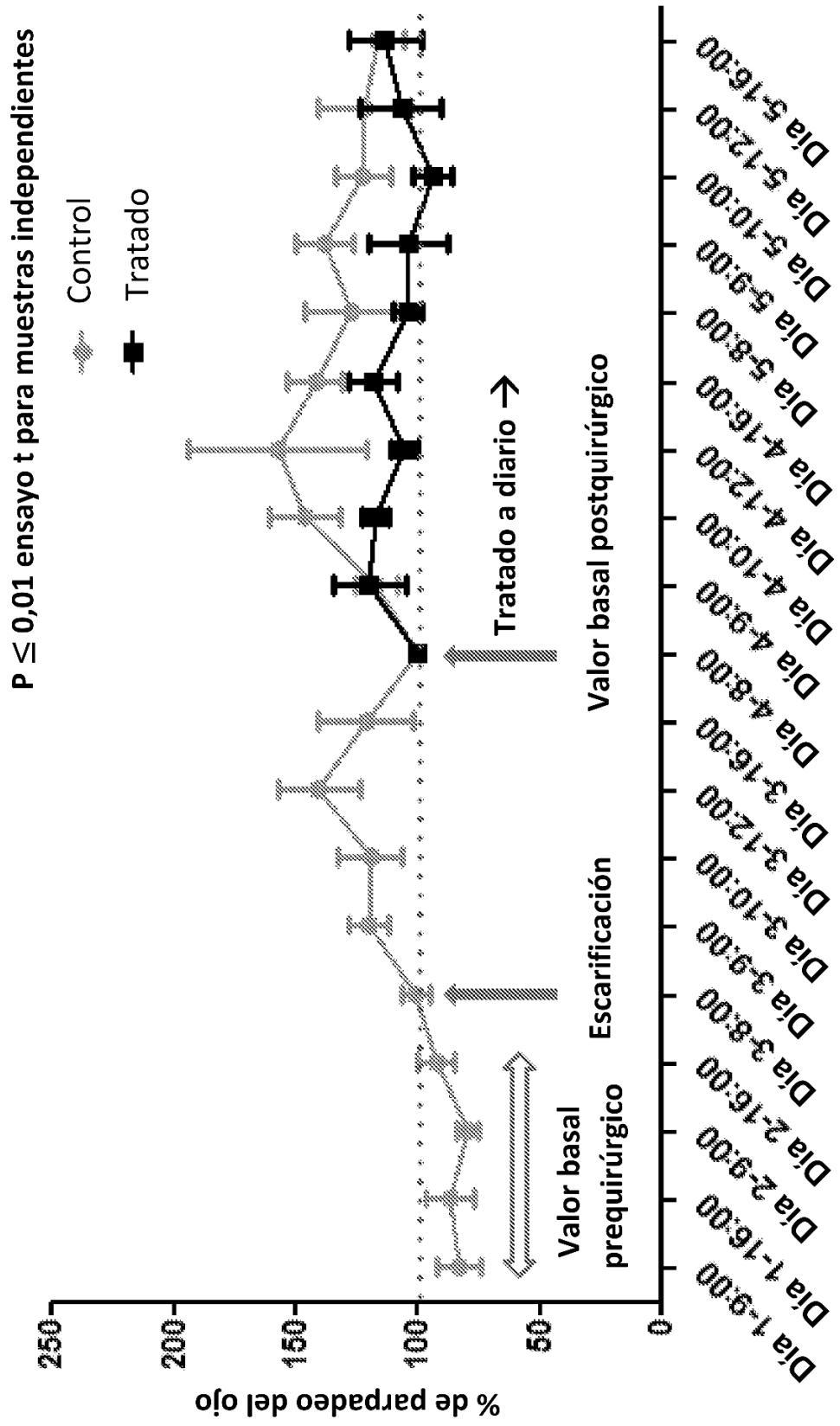


Fig. 2 Dolor/molestia ocular inducido por cirugía en ojos de macaco cangrejero (n = 4)

