

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 906 431**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)  
**A61P 27/04** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2015 PCT/EP2015/061434**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2015 WO15177353**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2015 E 15729760 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.01.2022 EP 3145511**

---

**(54) Título: Composición para el tratamiento del ojo**

(30) Prioridad:

**22.05.2014 DE 102014007423**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.04.2022**

(73) Titular/es:

**BITOP AG (100.0%)  
Stockumer Strasse 28  
58453 Witten, DE**

(72) Inventor/es:

**BILSTEIN, ANDREAS;  
GALLA, HANS-JOACHIM y  
DWIVEDI, MRIDULA**

(74) Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 906 431 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**

Composición para el tratamiento del ojo

La invención se refiere a una composición que sirve para tratar enfermedades oculares asociadas con una alteración de la película lagrimal, en particular el síndrome del ojo seco (queratoconjuntivitis seca).

5 Las glándulas lagrimales (*Glandulae lacrimales*) humanas son responsables de la producción del líquido lagrimal. Se trata de un líquido transparente, ligeramente alcalino, que se utiliza para humedecer la conjuntiva y la córnea. Alteraciones en la producción de lágrimas o en la composición de la película lagrimal pueden provocar el síndrome del ojo seco (queratoconjuntivitis seca, queratitis seca, síndrome del ojo seco, DES). Los síntomas asociados con ello incluyen una sensación de cuerpo extraño, ardor y enrojecimiento de los ojos. En casos graves, puede

10 producirse una lesión de la córnea e incluso ceguera. La queratoconjuntivitis seca es una enfermedad frecuente que afecta aproximadamente al 10 a 20% de la población adulta. El tratamiento tiene lugar a menudo con ácido hialurónico, líquido lagrimal artificial o derivados de celulosa. Sin embargo, a menudo es insatisfactorio debido al éxito insuficiente del tratamiento o a los efectos secundarios.

15 Junto a las glándulas lagrimales, son importantes las glándulas de Meibomio (*Glandulae tarsales*). Se trata en este caso de glándulas sebáceas en el borde del párpado. Las glándulas de Meibomio secretan un líquido aceitoso que se mezcla con el líquido lagrimal. En general, resulta una capa lipídica externa en la película lagrimal, lo que determina que el líquido lagrimal acuoso no se evapore demasiado rápido. Alteraciones en la secreción de las glándulas de Meibomio, por ejemplo en la composición lipídica de la secreción, o un desgarro de la capa lipídica, conducen por consiguiente a una evaporación prematura del líquido lagrimal y favorecen con ello el desarrollo de queratoconjuntivitis seca.

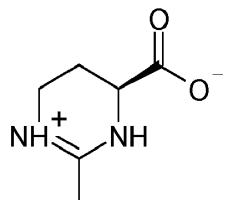
20 Por lo tanto, se plantea el problema de proporcionar una composición que evite el desgarro de la capa lipídica, asociado con una evaporación incrementada del líquido lagrimal y, por lo tanto, con la aparición de enfermedades oculares asociadas. En particular, la composición está destinada a prevenir o tratar el desarrollo de la queratoconjuntivitis seca.

25 Este problema se resuelve de acuerdo con la invención mediante una composición que contiene ectoína, hidroxiectoína y/o sales, ésteres o amidas de estos compuestos como principio activo para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades del ojo que están asociadas con una alteración de la película lagrimal, en donde la enfermedad es una queratoconjuntivitis seca hiperevaporativa que se ha de atribuir a una disfunción de las glándulas de Meibomio y el principio activo determina la fluidización de la capa lipídica producida por las glándulas de Meibomio y en donde la composición está en forma de liposomas.

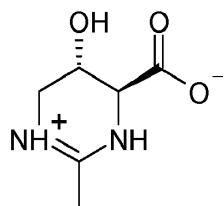
30 En el caso de la ectoína y la hidroxiectoína se trata de derivados de tetrahidropirimidina que se sintetizan en condiciones de estrés por microorganismos extremófilos, especialmente halófilos. Hasta la fecha, se han descrito diversos usos para la ectoína y la hidroxiectoína, por ejemplo, como humectante, para el tratamiento del síndrome de fuga vascular (VLS) (documento DE 10 2006 056 766 A1) o para el tratamiento de la neurodermatitis (documento DE 103 30 243 A1). A partir del documento DE 100 06 578 A1 se conoce el uso de ectoína y sus derivados para proteger biopolímeros de la degradación por parte de enzimas degradantes, tales como proteasas, nucleasas o lipasas.

35 La denominación sistemática para la ectoína es ácido 2-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina-4-carboxílico, para la hidroxiectoína es ácido 5-hidroxi-2-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina-4-carboxílico.

40 La estructura de la L-ectoína natural (ácido (S)-2-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina-4-carboxílico) se representa a continuación:



La estructura de la hidroxiectoína natural (ácido (4S,5S)-5-hidroxi-2-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina-4-carboxílico) se representa a continuación:



Se prefiere el uso de los estereoisómeros especificados, pero no es obligatorio, es decir, también es posible el uso de otros estereoisómeros o bien del racemato.

- 5 Una composición para humedecer los ojos secos, la cual contiene, entre otros, ectoína, se comercializa con el nombre HYLO®-PROTECT ofrecida por la compañía Ursapharm, sin embargo, el producto no está destinado especialmente a corregir problemas que se han de atribuir a un mal funcionamiento de las glándulas de Meibomio. Además, la composición no está en forma de liposomas.
- 10 La película lagrimal, que sirve para humedecer y proteger la conjuntiva y la córnea, consiste esencialmente en una capa interna rica en mucina, una fase acuosa que contiene proteínas, metabolitos y sales, así como la capa lipídica externa en la interfase entre líquido y aire. La capa lipídica está compuesta por diferentes lípidos, en particular fosfolípidos polares y ácidos grasos, ésteres de colesterol y triacilglicéridos. En este caso, los lípidos polares forman la parte más baja de la capa lipídica, es decir, forman el límite de la fase acuosa subyacente. El colesterol y otros ésteres de esteroles se almacenan entre los grupos de cabeza no polares de los lípidos polares, de modo que se forma una especie de plataforma para las partes no polares de la capa lipídica que están más afuera, en particular los triacilglicéridos.
- 15 La invención se basa en el reconocimiento de que una de las razones de un desgarro prematuro de la capa lipídica se funda en su mayor rigidez en pacientes con queratoconjuntivitis seca. La proporción de lípidos neutros a polares aumenta en las personas afectadas. De manera correspondiente, se pudo comprobar una mayor interacción lípido-lípido en comparación con personas sanas. El aumento de rigidez de la capa lipídica asociado con ello puede conducir a la formación de huecos en esta capa, a través de los cuales el líquido lagrimal entra en contacto con el aire y se evapora demasiado.
- 20 La composición según la invención es adecuada para el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca hiperevaporativa. La composición es adecuada para el tratamiento de la xeroftalmía, en la que se distingue entre la forma hiperevaporativa, que se caracteriza por un mal funcionamiento de las glándulas de Meibomio, y la forma hipovolémica, que se caracteriza por la falta de secreción lagrimal. La composición es adecuada para tratar el síndrome del ojo seco en su forma hiperevaporativa.
- 25 Ahora se ha comprobado que la ectoína y la hidroxiectoína pueden asegurar la fluidización de la capa lipídica y, con ello, prevenir o bien tratar la queratoconjuntivitis seca. La composición según la invención está, por lo tanto, en condiciones de remediar trastornos relacionados con la capa lipídica producida por las glándulas de Meibomio, por ejemplo en términos de la composición. Específicamente, aumenta el área ocupada por los fosfolípidos individuales. Esto provoca un orden reducido y huecos más grandes en la capa de fosfolípidos y, con ello, menos plataforma para los componentes hidrófobos de la capa lipídica, especialmente los triacilglicéridos. Dado que estos tienen menos espacio disponible, se pueden formar pequeñas estructuras de triacilglicéridos en forma de gotitas en la capa lipídica externa. En general, la capa lipídica se vuelve más móvil y menos rígida; se reduce la probabilidad de desgarro de la capa lipídica. Además, se facilita la extensión de la capa lipídica, se aumenta la elasticidad de la capa lipídica: algunos lípidos, especialmente los no polares, pueden deformarse, especialmente cuando se aplica presión.
- 30 Los triacilglicéridos se juntan para formar estructuras similares a gotitas y, cuando se expanden, pueden expandirse nuevamente para asegurar una capa lipídica estable.
- 35 En la figura 1 se muestra esquemáticamente un modelo macroscópico del efecto que ejerce una concentración suficientemente alta de ectoína sobre la película lagrimal. En a) se muestra la película lagrimal sin la adición de ectoína, mostrando 1 la fase acuosa. La capa límite 2 está formada, en particular, por fosfolípidos polares, intercalándose parcialmente las moléculas de éster de colesterol de la capa 3 dispuesta por encima. En general, se forma una plataforma hidrófoba para los triacilglicéridos no polares 4, que forman la capa límite exterior al entorno.
- 40 La representación b) muestra la situación en presencia de ectoína 100 mM en el fluido lagrimal. Las moléculas en las capas 2 y 3 de la capa lipídica adyacentes a la fase acuosa están dispuestas de manera significativamente menos compacta que según la representación a); por lo tanto, ya no forman una plataforma continua para los triacilglicéridos 4. Estos, por lo tanto, forman pequeñas acumulaciones locales similares a gotas en la capa límite con el aire. En general, la capa lipídica es significativamente más flexible y menos rígida en presencia de ectoína, lo cual reduce el riesgo de desgarro. Además, la capa lipídica en los sitios de las acumulaciones similares a gotitas tiene un grosor de aprox. 200 nm, mientras que la capa de lípidos tiene un grosor de sólo aprox. 20 nm en ausencia de ectoína.
- 45
- 50

La composición según la invención está destinada, en particular, a una aplicación local o bien tópica. Por consiguiente, la composición puede estar en forma líquida, por ejemplo en forma de gotas para los ojos. Por norma general se trata de una solución acuosa. Por ejemplo, la composición puede ser isotónica, hipotónica o hipertónica. Sin embargo, además, también son concebibles otras formas de administración, por ejemplo, cremas o geles.

5 Como sales farmacológicamente aceptables de ectoína/hidroxiectoína entran en consideración las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, en particular las sales de potasio, sodio, magnesio y calcio, pero también sales con bases orgánicas tales como, p. ej., con aminas alifáticas o aromáticas no tóxicas.

Haciendo reaccionar el grupo carboxilo de la ectoína/hidroxiectoína con alcoholes o aminas, se pueden obtener ésteres o amidas correspondientes que también se pueden usar de acuerdo con la invención. En el caso de una amida, la función amida puede tener de nuevo grupos alquilo saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificados. En el caso de la hidroxiectoína, el grupo hidroxi también puede reaccionar con un ácido carboxílico de diferente longitud de cadena para formar un éster correspondiente.

10 La composición puede contener coadyuvantes habituales, p. ej., soportes, conservantes, bactericidas, solubilizantes, vitaminas, estabilizantes, sustancias para evitar la formación de espuma, sustancias osmóticamente activas, colorantes, sustancias tensioactivas, emulsionantes, sustancias humectantes y similares.

15 Ejemplos de conservantes son tiomersal, compuestos orgánicos de mercurio tales como fenilmercurio, cloruro de benzalconio, clorhexidina, alcohol bencílico, glucosa, etanol y sales de amonio cuaternario.

20 La adición de agentes que aumentan la viscosidad es especialmente ventajosa. Sorprendentemente, se ha comprobado que una viscosidad incrementada favorece adicionalmente la estabilización de la película lagrimal y proporciona mejores resultados que el uso de ectoína/hidroxiectoína sin un aditivo que aumente la viscosidad. El trasfondo es presumiblemente que la ectoína/hidroxiectoína se mantiene en el ojo durante más tiempo y, por lo tanto, puede contribuir a la estabilización de la película lagrimal durante un período de tiempo más prolongado. Además, la exposición se vuelve más cómoda para el paciente.

25 Ejemplos de agentes que aumentan la viscosidad son éteres de celulosa, tales como hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, metilpropilcelulosa, metilcelulosa, metiletilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilmethylcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa. Otros ejemplos son polietilenglicol, polí(alcoholes vinílicos), polivinilpirrolidona, glicosaminoglicanos, proteoglicanos, alcohol cetílico y alcohol estearílico o bien combinaciones de los mismos (alcohol cetilestearílico), ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poliacrilamida, poliéster, poliiminas, poliamidas, alginatos, xantano, poliurónidos, ácido algínico, carragenano, sulfato de condroitina, guaran, hidroxipropilguar y acetato de almidón.

30 La concentración de los agentes que aumentan la viscosidad en la composición es preferiblemente de 0,05 a 10% en peso, preferiblemente de 0,1 a 3% en peso. Por ejemplo, han demostrado ser convenientes concentraciones para éteres de celulosa en el intervalo de 0,2 a 2,5% en peso, para polietilenglicol en el intervalo de 0,2 a 1% en peso y para polí(alcohol vinílico) de 0,1 a 4% en peso y para ácido poliacrílico de 0,1 a 0,3% en peso.

35 Ejemplos de sustancias humectantes o conservantes de la humedad son glicerol, sorbitol, trehalosa, betaina, dexpantenol, 1,2-propilenglicol, xilitol u otros polialcoholes.

40 Las formulaciones de la invención también pueden incluir sistemas tampón apropiados u otros coadyuvantes para ajustar el pH para establecer y mantener el pH deseado. Sistemas tampón adecuados son citrato, fosfato, TRIS, glicina, borato, acetato. Estos sistemas tampón se pueden preparar a partir de sustancias tales como ácido cítrico, fosfato monosódico, fosfato disódico, glicina, ácido bórico, tetraborato de sodio, ácido acético o acetato de sodio.

45 Las composiciones pueden contener otros principios activos, pero también es posible y suficiente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad ocular usar composiciones que solo contienen ectoína y/o hidroxiectoína o sales, ésteres o amidas correspondientes como principios activos.

50 Otras sustancias activas pueden ser, por ejemplo, otros solutos compatibles. En particular, fosfato de di-mio-inositol (DIP), 2,3-difosfoglicerato cíclico (cDPG), fosfato de 1,1-di-glicerol (DGP),  $\beta$ -manosilglicerato (firoin),  $\beta$ -manosilgliceramida (firoin A), di-fosfato de manosil-di-inositol (DMIP), glucosilglicerol, taurina, betaina, citrulina, ácido 4,5-dihidro-2-metilimidazol-4-carboxílico (DHMICA) y ácido 4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-1H-[1,3]-diazepin-4-S-carboxílico (homoectoína), así como derivados correspondientes, especialmente sales, ésteres o amidas. Otros principios activos adecuados son fármacos antiinflamatorios locales, p. ej., esteroides, ciclosporina A, bloqueadores de los receptores beta.

Componente de la composición también pueden ser antibióticos. A ellos pertenecen gentamicina, kanamicina, neomicina, tobramicina, ciprofloxacina, ofloxacina, clortetraciclina, ciprofloxacina, eritromicina, ácido fusídico, lomefloxacina, levofloxacina y oxitetraciclina.

Otras sustancias constituyentes activas de origen natural pueden ser: ácidos grasos omega-3, aufrasia, digitalis, eufrasia, arándano, manzanilla, malva y aloe vera.

La concentración de ectoína/hidroxiectoína y/o sales, ésteres o amidas correspondientes puede estar en particular en un intervalo de 10 a 500 mM, preferiblemente de 50 a 500 mM, de manera particularmente preferida de 100 a 500 mM o bien de 100 a 200 mM. Estas concentraciones han demostrado ser adecuadas para provocar el efecto según la invención. En particular, la proporción de ectoína/hidroxiectoína y/o sales, ésteres o amidas correspondientes en la composición puede estar en un intervalo de 0,1 a 10% en peso. Se pudo observar un buen efecto, por ejemplo, en un intervalo entre 0,5 y 2% en peso.

Para mejorar la aplicación y la duración de la composición según la invención, la composición que contiene el principio activo se administra en forma de liposomas. Esto es particularmente ventajoso cuando la composición no contiene un conservante, lo cual se prefiere a la vista del uso previsto en el ojo. Procedimientos correspondientes para la encapsulación son conocidos en principio por el estado de la técnica. El uso de liposomas también es particularmente ventajoso porque los lípidos que forman la membrana del liposoma, incluidos los fosfolípidos y los ácidos grasos, también contribuyen a la formación de la película de Meibomio.

Además, la invención también se refiere a un dispositivo de pulverización con el que se puede aplicar la composición según la invención sobre el ojo abierto o cerrado. El dispositivo de pulverización presenta medios para atomizar la composición y presenta convenientemente una abertura de salida, cuyo tamaño se adapta al tamaño del ojo. El usuario sujetará el dispositivo de pulverización de forma que la abertura de salida quede delante del ojo, de manera que el ojo se humedece con la composición cuando se acciona el dispositivo de pulverización.

## **Ensayo 1**

Lípidos de Meibomio se obtuvieron de las glándulas de Meibomio de cuatro voluntarios sanos. Los lípidos se disolvieron en cloroformo/metanol (1:1, v/v) y se aplicaron a una subfase acuosa (PBS, solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4, T = 20 °C). Despues de un tiempo de equilibrio de 10-15 min, las monocapas se comprimieron con 2,9 cm<sup>2</sup>/min. La subfase se proporcionó con diferentes concentraciones de ectoína.

El resultado de la compresión de la película lipídica sobre una subfase de PBS sin ectoína se representa en la figura 2 a. No se observan transiciones de fase hasta una presión superficial de 20 mN/m. En presencia de ectoína, la isoterma se desplaza hacia una superficie más grande por molécula, asociada con una superficie más grande ocupada por los grupos de cabeza de lípidos. La ectoína amplía, por consiguiente, los espacios entre las moléculas. Como puede verse en la figura 2 c, el efecto depende de la concentración. Las curvas de compresión-expansión se muestran en la figura 2 b; no se observan diferencias significativas con respecto a la histéresis.

Los ensayos demuestran que las moléculas individuales de la capa lipídica ocupan una superficie mayor en presencia de ectoína, es decir, la capa lipídica en su conjunto se vuelve más fluida y menos rígida y, por lo tanto, menos propensa al desgarro.

## **Ensayo 2**

La topografía de la superficie de las capas lipídicas se examinó con ayuda de un microscopio de fuerza atómica (atomic force microscopy, AFM). Para ello, la capa lipídica se transfirió a una superficie sólida mediante la técnica de Langmuir-Blodgett, tras lo cual se realizaron las mediciones mediante el AFM a presiones de 5 mN/m, 20 mN/m y 23,5 mN/m y 20 °C. A una presión relativamente baja de 5 mN/m, se pudieron observar pequeñas estructuras fibrosas de hasta aprox. 5 nm de altura distribuidas por toda la superficie. En este caso se podría tratar de capas de lípidos hidrófobos, tales como ésteres de colesterol y triacilglicéridos. A presiones más altas de 20 mN/m, aumentó el número de estructuras fibrosas.

En presencia de ectoína 100 mM se observaron estructuras similares a gotitas con una altura de hasta aprox. 300 nm. A mayores concentraciones de ectoína, aumentó el diámetro de las estructuras similares a gotitas. La formación de estructuras de este tipo también se puede observar en presencia de ectoína 50 mM, no obstante todavía comparativamente dispersas y significativamente más pequeñas. Se pudo demostrar que las estructuras similares a gotitas son más fluidas que las otras áreas de la capa lipídica, lo cual habla en favor de una concentración de triacilglicéridos que están menos organizados molecularmente que los fosfolípidos y los ésteres de colesterol. El resultado se muestra en la figura 3.

En general, los estudios con AFM también demuestran que la capa lipídica se vuelve más fluida en presencia de ectoína, lo que se asocia con una reducción del riesgo de desgarro de la capa lipídica.

Se podrían obtener resultados similares con películas de Meibomio artificiales. Éstas se generaron combinando entre sí un fosfolípido (DPPC, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina), un éster de colesterol (CP, colesterol-3-palmitato) y un triacilglicérido (DPOG, 1,3-dipalmitoil-2 - oleoilglicerol) en diferentes proporciones.

**Ensayo 3**

Un estudio examinó a 64 pacientes que padecían una forma leve a moderada de queratoconjuntivitis seca. Todos los pacientes eran mayores de 18 años y presentaban síntomas agudos (grado de gravedad 1 - 3 según el Taller sobre Ojo Seco (DEWS); Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye

5 WorkShop. *Ocul Surf* 2007; 5(2): 179-193). La mayoría (72%) de los pacientes eran mujeres. Para en cada caso al menos un ojo, el tiempo de rotura lagrimal (TBUT), es decir, el tiempo hasta la reaparición de puntos secos en la córnea después del parpadeo fue inferior a 10 s El TBUT se utilizó como parámetro principal para la evaluación del tratamiento.

10 34 pacientes fueron tratados con una composición que contenía ectoína durante un período de 28 días, los 30 pacientes restantes fueron tratados con ácido hialurónico como referencia. De los pacientes, 59 completaron el estudio según lo planeado; 5 pacientes abandonaron antes.

15 En promedio, el TBUT mejoró 2,6 s ( $p = 0,0011$ ) en pacientes tratados con ectoína y 1,1 s ( $p = 0,1686$ ) en pacientes tratados con ácido hialurónico durante el período de observación de 28 días. En particular, los pacientes con queratoconjuntivitis seca grave y un TBUT < 5 s mostraron una mejoría mayor con el tratamiento con ectoína que con el tratamiento con ácido hialurónico.

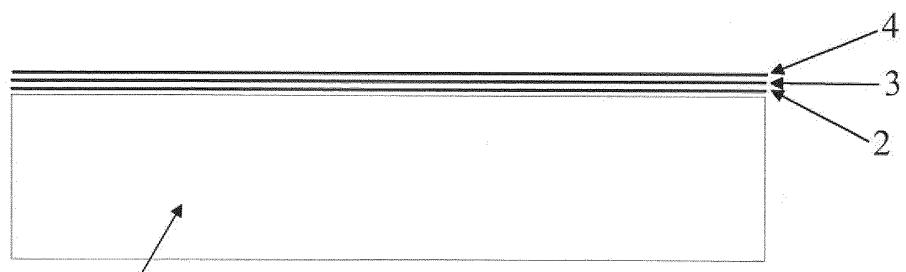
20 La calidad de vida de los pacientes se determinó mediante el OSDI (siglas inglesas de índice de enfermedad de la superficie ocular). La evaluación OSDI consta de 12 preguntas que los pacientes responden en una escala de 0 a 4 (0 = nunca; 4 = siempre). Cuanto más alto sea el valor de OSDI, más afectará la enfermedad a la vida diaria. Se observó una disminución de 17,7 puntos en los pacientes tratados con ectoína y de 17,2 puntos en los pacientes tratados con ácido hialurónico.

25 El lagrimeo se examinó de acuerdo con la prueba de Schirmer II. Este lagrimeo fue tanto al principio (8,8 mm/5 min frente a 16,0 mm/5 min) como al final (10,6 mm/5 min frente a 16,8 mm/5 min) del tratamiento para los pacientes con ectoína más bajo que para los pacientes con ácido hialurónico, mientras que se pudo observar una mejoría más significativa para los pacientes tratados con ectoína que para los pacientes tratados con ácido hialurónico (1,8 mm/5 min frente a 0,8 mm/5 min).

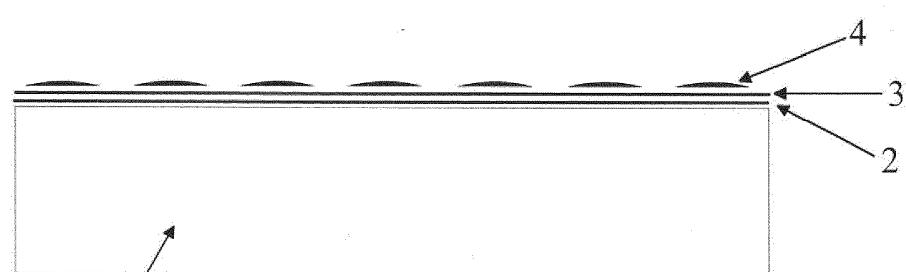
30 La valoración de la eficacia del tratamiento fue comparable entre los grupos de pacientes; sin embargo, según la valoración de los pacientes fue ligeramente mejor para la ectoína que para el ácido hialurónico (0,9 frente a 0,6 puntos en la valoración). En particular, la sensación de cuerpo extraño y la sensación de ojos cansados se calificaron como mejoradas después del tratamiento. El 78,8% de los pacientes tratados con ectoína y el 71,4% de los tratados con ácido hialurónico continuarían usándolo. Tanto el tratamiento con ectoína como el tratamiento de referencia fueron generalmente bien tolerados.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición que contiene como principio activo ectoína, hidroxiectoína y/o sales, ésteres o amidas de dichos compuestos para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades de los ojos asociadas con un trastorno de la película lagrimal, siendo la enfermedad una queratoconjuntivitis seca hiperevaporativa, la cual se debe atribuir a un mal funcionamiento de las glándulas de Meibomio y el principio activo produce una fluidización de la capa lipídica formada por las glándulas de Meibomio, y estando presente la composición en forma de liposomas.
- 5 2. Composición para uso según la reivindicación 1, caracterizada por que la concentración de ectoína, hidroxiectoína y/o sales, ésteres o amidas de estos compuestos en la composición asciende a 10 a 500 mM.
- 10 3. Composición para uso según la reivindicación 2, caracterizada por que la concentración de ectoína, hidroxiectoína y/o sales, ésteres o amidas de estos compuestos en la composición asciende a 100 a 500 mM.
4. Composición para uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que la composición contiene uno o más agentes potenciadores de la viscosidad.
- 15 5. Composición para uso según la reivindicación 4, caracterizada por que los agentes mejoradores de la viscosidad se seleccionan de: éter de celulosa, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, glicosaminoglicanos, proteoglicanos, alcohol cetílico y alcohol estearílico o bien combinaciones de los mismos (alcohol cetílicestearílico), ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poliacrilamida, poliéteres, poliiminas, poliamidas, alginatos, goma xantana, poliurónidos, ácido algínico, carragenano, sulfato de condroitina, goma guar, goma guar hidroxipropílica y acetato de almidón.
- 20 6. Composición para uso según la reivindicación 5, caracterizada por que el éter de celulosa se selecciona de: hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, metilpropilmetylcelulosa, metilcelulosa, metiletilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilmetylcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, etilhidroxietilmetylcelulosa.
7. Composición según una de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizada por que la concentración de los agentes potenciadores de la viscosidad en la composición es de 0,05 a 10% en peso, preferiblemente de 0,1 a 3% en peso.
- 25 8. Composición para uso según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que la composición es una solución acuosa.
9. Composición para uso según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que es una composición isotónica, hipotónica o hipertónica.
- 30 10. Composición para uso según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que la composición está en forma de gotas para los ojos.
11. Composición para uso según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que la composición se presenta en forma de una crema o de un gel.
12. Dispositivo de pulverización, que contiene una composición para uso según una de las reivindicaciones 1 a 10, para aplicar la composición a un ojo abierto o cerrado.

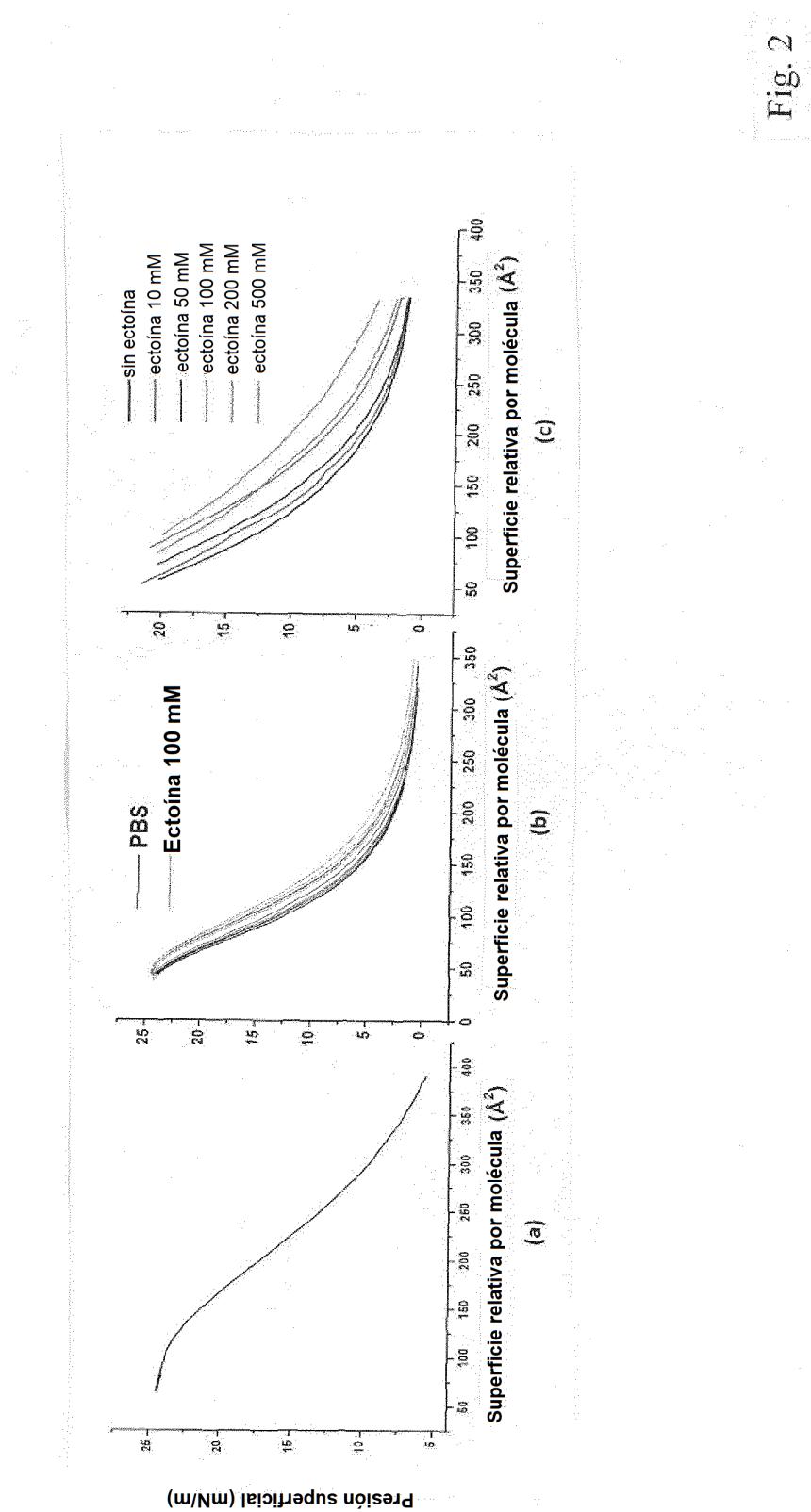


a)



b)

Fig. 1



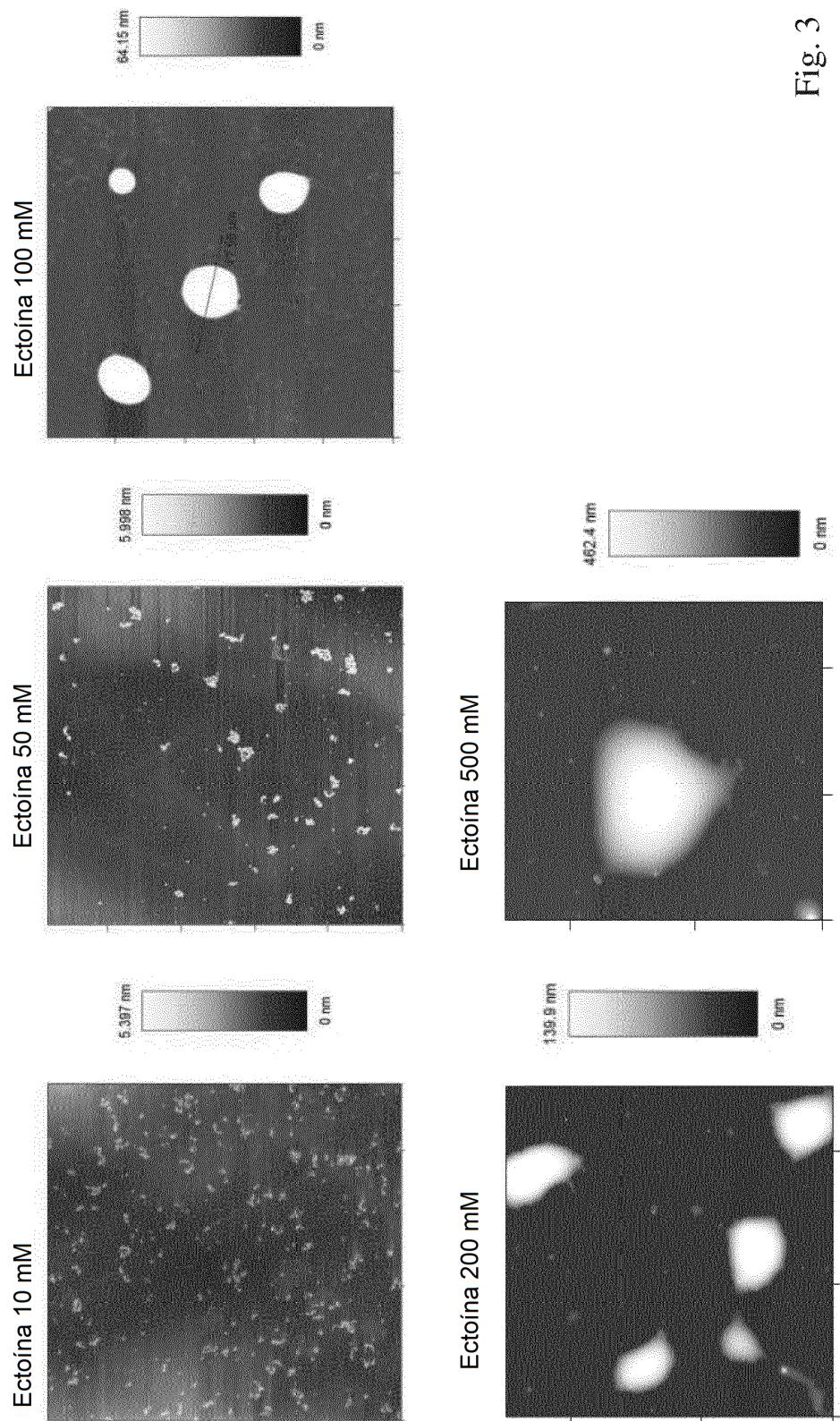


Fig. 3