



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 999 137**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/7084 (2006.01)

A61P 27/04 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2016** PCT/JP2016/066590

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016** WO16195072

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2016** E 16803503 (8)

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2024** EP 3305301

⑪ Título: **Agente terapéutico para el ojo seco caracterizado por su capacidad para administrarse en forma de gota en el ojo de un paciente con ojo seco que usa lentes de contacto blandas**

⑩ Prioridad:

05.06.2015 JP 2015114596

⑪ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.02.2025

⑬ Titular/es:

SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.00%)
9-19, Shimoshinjo 3-chome
Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 533-8651,
JP

⑭ Inventor/es:

OSHITA, YOSHIHIRO;
NAKAZAWA, HITOSHI;
MATSUOKA, ISAO y
KAMIMURA, ASUKA

⑮ Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 999 137 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

Agente terapéutico para el ojo seco caracterizado por su capacidad para administrarse en forma de gota en el ojo de un paciente con ojo seco que usa lentes de contacto blandas

5 La presente invención se refiere a un agente terapéutico para su uso en el tratamiento del ojo seco caracterizado porque se aplica a un ojo de un paciente con ojo seco que usa lentes de contacto blandas, que comprende diquafosol al 3 % (p/v) o una sal del mismo como principio activo, no comprende cloruro de benzalconio, y no comprende conservante. Además, la presente invención se refiere a soluciones oftálmicas respectivas para su uso en la mejora de la estabilidad de la película lagrimal y en el tratamiento de la sequedad ocular o de las molestias oculares provocadas por el uso de lentes de contacto blandas.

10 Aunque el ojo seco es una enfermedad que inicialmente presenta sólo síntomas desagradables tales como sequedad de los ojos o sensación de arena o arenilla en los ojos, a medida que la afección empeora, provoca dificultades considerables durante el transcurso de la vida diaria. El número de los pacientes con ojo seco aumenta año tras año con el advenimiento de una sociedad que envejece y el aumento del trabajo con terminales de visualización de vídeo (VDT), tal como los ordenadores personales; el número estimado de pacientes en los Estados 15 Unidos es de más de 10 millones de personas, y en Japón, se dice que es de más de 8 millones de personas.

Aunque la patología del ojo seco no está del todo clara, se cree que la causa principal es la disminución de la secreción lagrimal y el aumento de la evaporación lagrimal acompañado de la disminución de la estabilidad de la película lagrimal. Es decir, estos provocan síntomas y/o hallazgos patológicos tales como molestias oculares, sequedad ocular, fatiga ocular, hiperemia, trastornos del epitelio queratoconjuntival y similares. Si estos síntomas y/o 20 hallazgos patológicos avanzan, se generan en última instancia anomalías en la visión, de modo que es extremadamente importante tratar el ojo seco de forma temprana y adecuada.

25 El uso de lentes de contacto blandas provoca una disminución de la estabilidad de la película lagrimal, por lo que el uso de lentes de contacto blandas en pacientes con ojo seco puede provocar un empeoramiento de los síntomas del ojo seco. Además, también puede desarrollarse ojo seco con el uso de lentes de contacto blandas. Sin embargo, incluso con un paciente con ojo seco, hay casos en los que no se desea dejar de usar lentes de contacto blandas desde el punto de vista de la comodidad.

30 Por otro lado, en Japón no existen productos farmacéuticos ampliamente reconocidos para tratar la aparición y/o el empeoramiento de los síntomas del ojo seco provocados por el uso de lentes de contacto blandas. En cambio, en Japón, con respecto a "DIQUAS® solución oftálmica al 3 %", "Hyalein® solución oftálmica al 0,1 %" y "Hyalein® solución oftálmica al 0,3 %", que se han utilizado ampliamente para pacientes con ojo seco, está contraindicado el uso de los mismos su uso para usuarios de lentes de contacto blandas.

35 Por cierto, "DIQUAS® solución oftálmica al 3 %" mencionada anteriormente contiene sal tetrasódica de diquafosol en una concentración del 3 % (p/v) como principio activo y además contiene cloruro de benzalconio como conservante. El diquafosol es un agonista del receptor purinérgico también denominado llamado tetrafosfato de P¹,P⁴-di(uridina-5') o Up₄U, y se sabe que tiene una función de estimulación del lagrimeo, tal como se da a conocer en el documento de patente 1. Sin embargo, no se sabe qué efecto tiene el diquafosol en la aparición y/o el empeoramiento del síntoma del ojo seco provocado por el uso de lentes de contacto blandas.

40 En este contexto, el documento JP 2013 227291 A describe una solución oftálmica acuosa que contiene diquafosol o una sal del mismo y un agente quelante, así como un método de producción de la misma. Además, el documento WO 98/11875 A1 describe un lubricante para lentes de contacto, así como un método respectivo para rehumedecer las lentes de contacto y aliviar la sequedad ocular. Además, Burstein (Burstein, N. L.; *Transacciones of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom*, 104; 1985; págs. 402-409) revisa los efectos de los fármacos tópicos y los conservantes sobre las lágrimas y el epitelio corneal en el ojo seco. Además, Duncan y Wilson (Duncan, A. J. y Wilson, W. S.; *British Journal of Pharmacology*, 56(3); 1976, págs. 359P-360P) describe una aceleración de la formación de puntos secos en la córnea de conejo por los conservantes en preparaciones de colirio. Finalmente, el documento WO 2016/104704 A1 describe una solución oftálmica acuosa que comprende diquafosol o una sal del mismo y un compuesto de clorhexidina.

45 Documento de patente 1: Patente japonesa n.º 3652707

[Problemas que va a resolver la invención]

50 Por consiguiente, es un problema interesante la búsqueda de productos farmacéuticos para tratar la aparición y/o el empeoramiento del síntoma del ojo seco provocado por el uso lentes de contacto blandas.

[Medios para resolver los problemas]

Los presentes inventores han estudiado intensamente para buscar productos farmacéuticos que puedan tratar la aparición y/o el empeoramiento del síntoma del ojo seco provocado por el uso de lentes de contacto blandas, y

como resultado, han descubierto que cuando los ojos que usan lentes de contacto blandas de macacos cangrejeros se tratan con una solución oftálmica que contiene sal tetrasódica de diquafosol y no contiene cloruro de benzalconio (a continuación en el presente documento también denominada "solución oftálmica actual"), se produce un aumento significativo en el tiempo de ruptura no invasivo (NIBUT) que no podría reconocerse en una solución de lágrimas artificiales, es decir, la estabilización de la película lagrimal, mediante lo cual se ha logrado la presente invención. Tal como se describe en la sección sobre antecedentes de la técnica, dado que la aparición y/o el empeoramiento de los síntomas de ojo seco provocados por el uso de lentes de contacto blandas es atribuible a una disminución en la estabilidad de la película lagrimal, la estabilización de la película lagrimal contribuye al tratamiento del ojo seco de los usuarios de lentes de contacto blandas.

10 Es decir, la presente invención se refiere a las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones adjuntas. En este contexto, cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los agentes terapéuticos y soluciones oftálmicas de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.

[Efectos de la invención]

15 El agente terapéutico para el ojo seco que comprende sal tetrasódica de diquafosol y no contiene cloruro de benzalconio trata la aparición y/o el empeoramiento de los síntomas del ojo seco provocados por el uso de lentes de contacto blandas.

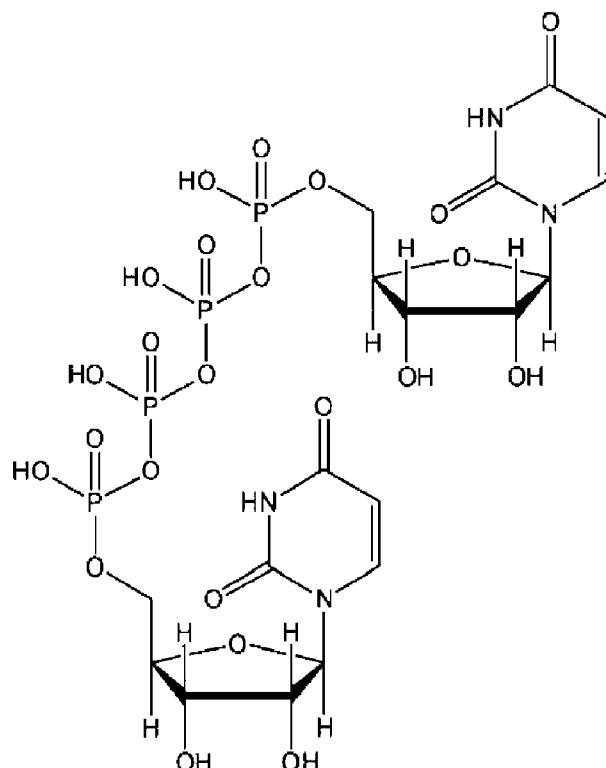
Las figuras muestran:

20 La figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de una prueba de evaluación del efecto de aumento de NIBUT en la prueba farmacológica 1.

La figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de una prueba de evaluación 2 del efecto de aumento de NIBUT en la prueba farmacológica 2.

El diquafosol es un compuesto representado por la siguiente fórmula.

[Fórmula 1]



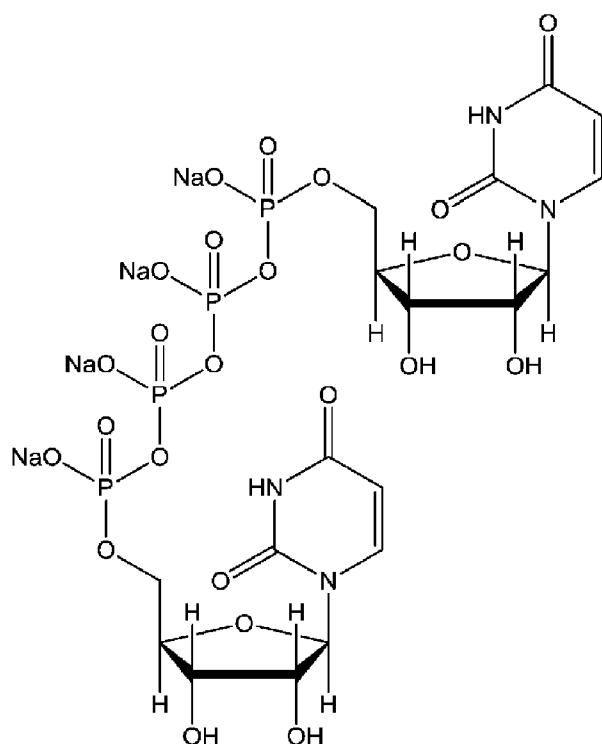
25 El diquafosol puede producirse según el método habitual en el campo de la química de síntesis orgánica y también puede producirse mediante el método descrito en el documento JP 2001-510484A.

No existen limitaciones particulares sobre la sal de diquafosol siempre que sea una sal que sea aceptable para su uso como producto farmacéutico, y los ejemplos de la misma incluyen sales de un ácido inorgánico tal como ácido

clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; sales de un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adipico, ácido glucónico, ácido glucoheptónico, ácido glucurónico, ácido tereftálico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido hipúrico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido isetónico, ácido lactobiónico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido poligalacturónico, ácido esteárico, ácido tánico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, éster de lauril sulfato, sulfato de metilo, ácido naftalenosulfónico o ácido sulfosalicílico; sales de amonio cuaternario de bromuro de metilo o yoduro de metilo; sales de un ion halógeno tal como ion bromo, ion cloro o ion yodo; sales de un metal alcalino tal como litio, sodio y potasio; sales de un metal alcalinotérreo tal como calcio y magnesio; sales metálicas de hierro o zinc; sales de amoniaco; y sales de una amina orgánica tal como trietilendiamina, 2-aminoetanol, 2,2-iminobis(etanol), 1-desoxi-1-(metilamino)-2-D-sorbitol, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, procaína y N,N-bis(fenilmetyl)-1,2-etanodiamina.

Como "diquafosol o una sal del mismo" en la presente invención, se prefiere una sal tetrasódica de diquafosol (a continuación en el presente documento también denominada simplemente "diquafosol sódico") representada por la siguiente fórmula.

15 [Fórmula 2]



En el caso de que el diquafosol o una sal del mismo tenga isómeros geométricos o isómeros ópticos, estos isómeros o una sal de los mismos también están incluidos en el alcance de la presente invención. Además, en el caso de que el diquafosol o una sal del mismo tenga tautomería de protones, estos tautómeros o una sal de los mismos también están incluidos en el alcance de la presente invención.

En el caso de que el diquafosol o una sal del mismo, un hidrato o un solvato tengan polimorfismo cristalino y grupos polimórficos cristalinos (sistemas polimórficos cristalinos), estos polimorfismos cristalinos y grupos polimórficos cristalinos (sistemas polimórficos cristalinos) también están incluidos en el alcance de la presente invención. En este caso, un grupo polimórfico cristalino (sistema polimórfico cristalino) se refiere a formas cristalinas individuales en cada etapa en el caso de experimentar un cambio en la forma cristalina según las condiciones y el estado (por cierto, este estado también incluye el estado formulado), tal como con respecto a la producción de cristales, la cristalización o el almacenamiento y similares, así como todo el proceso de los mismos.

El cloruro de benzalconio es un conservante usado generalmente en la solución oftálmica, y está representado por la fórmula: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$. En la fórmula mencionada anteriormente, R representa un grupo alquilo, en particular en la solución oftálmica se usa en general cloruro de benzalconio que tiene el grupo alquilo de un número de carbonos de 12 (a continuación en el presente documento también denominado simplemente "BAK-C₁₂") o cloruro de benzalconio que tiene el grupo alquilo de un número de carbonos de 14 (a continuación en el presente documento también denominado simplemente "BAK-C₁₄").

En la presente invención, "se aplica a un ojo de un paciente con ojo seco que usa lentes de contacto blandas"

significa que una solución oftálmica se aplica sobre la córnea de un paciente con ojo seco mientras está usando lentes de contacto blandas.

Los ejemplos de lentes de contacto blandas incluyen lentes de contacto que tienen metacrilato de hidroxietilo como componente principal de las mismas, lentes de contacto de hidrogel de silicona y similares

5 No existen limitaciones particulares sobre el tipo de lentes de contacto blandas destinadas a la aplicación de la presente invención, y pueden ser lentes de contacto blandas iónicas o no iónicas o hídricas o no hídricas. Por ejemplo, la presente solución oftálmica puede aplicarse a todas las demás lentes de contacto blandas actualmente disponibles en el mercado o a las lentes de contacto blandas que estarán disponibles en el mercado en el futuro, tales como lentes de contacto de uso repetido, lentes de contacto desechables de un día, lentes de contacto desechables de una semana, lentes de contacto desechables de dos semanas y similares.

10 El ojo seco se define como "una enfermedad crónica de las lágrimas y del epitelio queratoconjuntival provocada por diversos factores que se asocia con molestias oculares y trastornos de la visión", y la queratoconjuntivitis seca (KCS) se incluye en el ojo seco. En la presente invención se incluye dentro del ojo seco la aparición de síntomas de ojo seco provocados por el uso de lentes de contacto blandas.

15 Los síntomas del ojo seco incluyen síntomas subjetivos tales como sequedad ocular, molestias oculares, fatiga ocular, ojos pesados, fotofobia, dolor ocular o visión borrosa (visión nublada), así como síntomas objetivos tales como hiperemia o trastornos del epitelio queratoconjuntival.

20 Aunque hay muchos aspectos de la causa del ojo seco que no están claros, los ejemplos notificados de causas del mismo incluyen el síndrome de Sjögren; alacrimia congénita; sarcoidosis; enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) asociada con trasplante de médula ósea; penfigoide ocular; síndrome de Stevens-Johnson; obstrucción del conducto lagrimal provocada por tracoma o similares; diabetes; la disminución en la secreción refleja de lágrimas provocada por cirugía refractiva corneal (*queratomileusis in situ* asistida por láser (LASIK)) o similares; disfunción de la glándula de Meibomio; reducción de la capa oleosa provocada por blefaritis o similares; guiño incompleto o cierre incompleto del párpado provocado por exoftalmos, lagoftalmos o similares; la disminución en la secreción de mucina de una célula caliciforme; trabajo en la terminal de visualización (VDT), etc.

25 En la presente invención, el "tratamiento del ojo seco" significa la mejora de los síntomas del ojo seco mejorando la estabilidad de la película lagrimal en un ojo que usa lentes de contacto blandas. Por cierto, la mejora de los síntomas del ojo seco se refiere a la mejora de los síntomas del ojo seco derivados del empeoramiento resultante del uso de lentes de contacto blandas por un paciente con ojo seco, y la mejora de los síntomas del ojo seco derivados del uso de lentes de contacto blandas *per se*. Además, en la presente invención, en el "tratamiento del ojo seco" se incluye la "prevención del ojo seco".

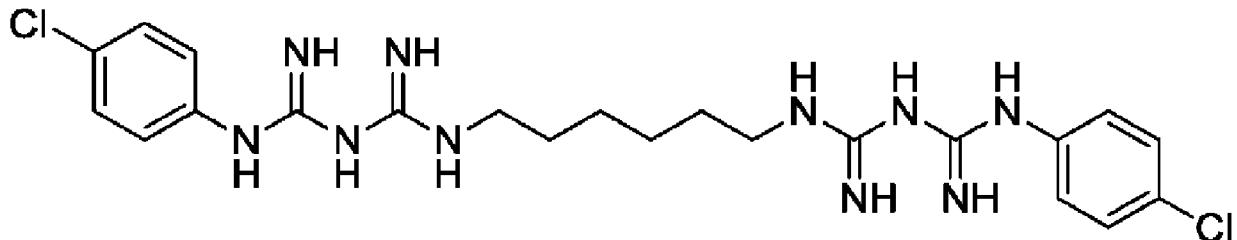
30 La mejora de la estabilidad de la película lagrimal se refiere a la mejora cuantitativa o cualitativa del líquido lagrimal. Además, la estabilidad de la película lagrimal puede confirmarse midiendo el tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT). El BUT medido en un estado más natural sin aplicar una carga en forma de una disolución de colorante y similares, se denomina tiempo de ruptura de la película lagrimal no invasiva (NIBUT).

35 En la presente invención, el "envase de tipo dosis múltiples" significa un envase de colirio que tiene un cuerpo de envase y una tapa que puede unirse al cuerpo de envase, y un envase de colirio que puede someterse libremente a la apertura y resellado de la tapa. El envase de tipo dosis múltiples habitualmente contiene una solución oftálmica para múltiples veces durante un periodo de uso determinado.

40 En la presente invención, el "envase de tipo dosis unitaria" significa un envase de colirio en el que una tapa está sellada por fusión a una porción de boca de botella, que está destinado a utilizarse rompiendo y abriendo la porción unida por fusión entre la tapa y el cuerpo principal en forma de botella en el momento de uso. El envase de tipo dosis unitaria contiene una solución oftálmica para una o múltiples veces de uso. Además, en el envase de tipo dosis unitaria, también se incluye un envase en el que una tapa está sellada por fusión a una porción de boca de botella, y después de abrir el envase rompiendo la porción unida por fusión entre la tapa y el cuerpo principal en forma de botella en el momento de uso, es posible taparlo completamente nuevamente, y que es un envase de colirio que contiene una solución oftálmica para varias veces de uso que va a usarse dentro de un día.

45 En el caso de que el presente agente contenga clorhexidinas, las "clorhexidinas" incluyen clorhexidina y una sal de la misma. La clorhexidina es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural química, y es un compuesto denominado también 1,1'-hexametilenbis-[5-(4-clorofenil)biguanida].

[Fórmula 3]



Entre las clorhexidinas mencionadas anteriormente, no existen limitaciones particulares sobre la "sal de clorhexidina" siempre que sea una sal que sea aceptable para su uso como producto farmacéutico, y ejemplos específicos de las mismas incluyen sales de ácidos orgánicos [tales como monocarboxilatos (tales como acetatos, trifluoroacetatos, butiratos, palmitatos o estearatos), policarboxilatos (tales como fumaratos, maleatos, succinatos o malonatos), oxicarboxilatos (tales como gluconatos, lactatos, tartratos o citratos), y sulfonatos orgánicos (tales como metanosulfonatos, toluenosulfonatos o tosilatos)], sales de ácidos inorgánicos (tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, bromhidratos o fosfatos), sales de bases orgánicas (tales como sales de aminas orgánicas tales como metilamina, trietilamina, trietanolamina, morfolina, piperazina, pirrolidona, tripiridina o picolina), y sales de bases inorgánicas [tales como sales de amonio, metales alcalinos (tales como sodio o potasio), metales alcalinotérreos (tales como calcio o magnesio) o metales tales como aluminio]. Entre estas sales, son preferibles las sales de ácidos orgánicos y/o las sales de ácidos inorgánicos, son incluso más preferibles los oxicarboxilatos, monocarboxilatos y/o las sales de ácidos inorgánicos, son incluso más preferibles los gluconatos, acetatos y/o clorhidratos, y son particularmente preferibles los gluconatos. Puede usarse un tipo de estas sales de clorhexidina solas o pueden combinarse y usarse arbitrariamente dos o más tipos.

La clorhexidina y una sal de la misma pueden sintetizarse mediante el método convencionalmente conocido o pueden obtenerse como un producto disponible comercialmente.

En el caso de que el presente agente contenga clorhexidinas, la concentración es del 0,0001 al 0,1 %, preferiblemente del 0,0005 al 0,05 % (p/v), y de manera particularmente preferible del 0,001 al 0,005 % (p/v).

En el caso de que el presente agente contenga boratos, los "boratos" incluyen ácido bórico y una sal del mismo. Entre los boratos mencionados anteriormente, no existen limitaciones particulares sobre la "sal de ácido bórico" siempre que sea una sal que sea aceptable para su uso como producto farmacéutico, y los ejemplos específicos de la misma incluyen borato de sodio, tetraborato de potasio, metaborato de potasio, borato de amonio, bórax o similares, preferiblemente bórax.

En el caso de que el presente agente contenga cloritos, los "cloritos" incluyen ácido cloroso y una sal del mismo. Entre los cloritos mencionados anteriormente, no existen limitaciones particulares sobre la "sal de ácido cloroso" siempre que sea una sal que sea aceptable para su uso como producto farmacéutico, y los ejemplos específicos de la misma incluyen clorito de sodio, clorito de potasio, clorito de calcio, clorito de magnesio o similares.

En el caso de que el presente agente contenga parabenos, los "parabenos" incluyen parabeno y una sal del mismo. Entre los parabenos mencionados anteriormente, no existen limitaciones particulares sobre la "sal de parabeno" siempre que sea una sal que sea aceptable para su uso como producto farmacéutico, y los ejemplos específicos de la misma incluyen paraoxibenzoato de etilo, paraoxibenzoato de metilo, paraoxibenzoato de propilo, paraoxibenzoato de isopropilo, paraoxibenzoato de butilo, paraoxibenzoato de isobutilo o similares, preferiblemente paraoxibenzoato de metilo y paraoxibenzoato de etilo.

En el caso de que el presente agente contenga sorbatos, los "sorbatos" incluyen ácido súrbico y una sal del mismo. Entre los sorbatos mencionados anteriormente, no existen limitaciones particulares sobre la "sal de ácido súrbico" siempre que sea una sal que sea aceptable para su uso como producto farmacéutico, y los ejemplos específicos de la misma incluyen sorbato de potasio o similares.

Una forma de dosificación del presente agente es una solución oftálmica.

El presente agente puede contener un(os) principio(s) activo(s) distintos del diquafosol o una sal del mismo, y preferiblemente contiene el diquafosol o una sal del mismo solo como único principio activo.

El presente agente contiene diquafosol o una sal del mismo en una concentración de preferiblemente el 0,5 al 5 % (p/v), más preferiblemente del 1, el 2, el 3 o el 4 % (p/v), y aún más preferiblemente del 3 % (p/v).

El presente agente puede prepararse usando materiales seleccionados de agentes de isotonicidad tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerina concentrada o similares; tampones tales como fosfato de sodio, acetato de sodio, ácido ϵ -aminocaproico o similares; tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitano, estearato de polioxilo 40, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno o similares; estabilizadores tales como citrato

de sodio, edetato disódico o similares, y el pH puede estar dentro del intervalo permisible para preparaciones oftálmicas, y habitualmente está preferiblemente dentro del intervalo de 4 a 8. Al presente agente se le pueden añadir opcionalmente agentes de ajuste del pH tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio o similares.

5 El presente agente puede aplicarse en los ojos de 1 a 10 veces al día, preferiblemente de 2 a 8 veces al día, más preferiblemente de 4 a 6 veces al día y aún más preferiblemente 6 veces al día.

A continuación, se muestran los resultados de la prueba farmacológica y el ejemplo de preparación, pero estos ejemplos son para una mejor comprensión de la presente invención y no limitan el alcance de la presente invención.

Ejemplos

[Prueba farmacológica 1] Prueba de evaluación del efecto de aumento de NIBUT

10 Se examinaron los valores de NIBUT de una solución oftálmica de diquafosol en ojos en los que la estabilidad de la película lagrimal había disminuido como resultado del uso de lentes de contacto blandas.

(Preparación de la muestra)

Se preparó la solución oftálmica 1 como una solución oftálmica de diquafosol y se usó en la prueba.

Solución oftálmica 1 (Preparación de referencia):

15 Se disolvieron diquafosol sódico (3 g), hidrogenofosfato de sodio hidratado (0,2 g), cloruro de sodio (0,39 g), cloruro de potasio (0,15 g), edetato disódico hidratado (0,01 g) y gluconato de clorhexidina (0,0025 g) en agua y se llevaron a un volumen final de 100 ml, seguido por la adición de un agente de ajuste del pH para ajustar el pH a 7,5.

(Método de prueba)

20 Se midieron los valores de NIBUT antes y a los 15, 30, 45 y 60 minutos después de aplicar la solución oftálmica 1 (20 µl/ovo) en los ojos de macacos cangrejeros que usaban lentes de contacto blandas (nombre del producto: Menicon Soft MA®) con un sistema de observación de ojo seco (DR-1, Kowa Co., Ltd.). Se usó una solución de lágrimas artificiales (nombre del producto: Soft Santear®) como control (N=10 a 11 ojos).

(Resultados)

25 Los resultados de prueba se muestran en la figura 1. Tal como se desprende claramente de la figura 1, cuando se aplicó la solución oftálmica 1 a los ojos que usaban lentes de contacto blandas, se observaron aumentos significativos en NIBUT en comparación con antes de la aplicación en todos los puntos de medición hasta 60 minutos después de la aplicación. Por otro lado, no se observaron aumentos en NIBUT en los ojos a los que se aplicó la solución de lágrimas artificiales.

(Discusión)

30 Basándose en los resultados anteriores, se demostró que el presente agente mejora las disminuciones en la estabilidad de la película lagrimal provocadas por el uso de lentes de contacto blandas. Por consiguiente, el presente agente es útil para tratar la aparición y/o el empeoramiento del síntoma del ojo seco provocado por el uso de lentes de contacto blandas. Es decir, el presente agente puede tratar el ojo seco al aplicarse en los ojos de un paciente con ojo seco que usa lentes de contacto blandas. Además, se ha notificado que el uso de lentes de contacto blandas

35 provoca un síntoma subjetivo tal como sequedad ocular o molestias oculares. Se considera que esto está provocado por el hecho de que el uso de lentes de contacto blandas provoca un adelgazamiento de la película lagrimal, por lo que disminuye la estabilidad de la película lagrimal. A partir de los resultados mencionados anteriormente, el presente agente mejora las disminuciones en la estabilidad de la película lagrimal provocadas por el uso de lentes de contacto blandas, de modo que es útil para tratar la sequedad ocular o las molestias oculares provocadas por el uso de lentes de contacto blandas.

40

[Prueba farmacológica 2] Prueba de evaluación 2 del efecto de aumento de NIBUT

Se examinaron los valores de NIBUT de una solución oftálmica de diquafosol en ojos en los que la estabilidad de la película lagrimal había disminuido como resultado del uso de lentes de contacto blandas.

(Preparación de la muestra)

45 Se preparó la solución oftálmica 1 de la misma manera que la prueba farmacológica 1 como una solución oftálmica de diquafosol y se aplicó a la prueba.

(Método de prueba)

Se midieron los valores de NIBUT antes y a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos después de aplicar la solución oftálmica 1 (20 µl/ovo) en los ojos de macacos cangrejeros que usaban lentes de contacto blandas (nombre del producto:

Menicon Soft MA®) con un sistema de observación de ojo seco (DR-1, Kowa Co., Ltd.). Se usó una solución de lágrimas artificiales (nombre del producto: Soft Santear®) y hialuronato de sodio (nombre del producto: Hyalein® Mini solución oftálmica al 0,1 %) como control (N=11 ojos).

(Resultados)

- 5 Los resultados de prueba se muestran en la figura 2. Tal como se desprende claramente de la figura 2, cuando se aplicó la solución oftálmica 1 a los ojos que usaban lentes de contacto blandas, se observaron aumentos significativos en NIBUT en comparación con antes de la aplicación en todos los puntos de medición hasta 60 minutos después de la aplicación. Por otro lado, no se observaron aumentos en NIBUT en los ojos a los que se aplicó la solución de lágrimas artificiales. Además, aunque se observó un aumento en NIBUT a los 5 minutos 10 después de la aplicación en los ojos a los que se aplicó hialuronato de sodio, el efecto de aumento del mismo fue menor que el de la solución oftálmica 1 y no se observaron aumentos en NIBUT a los 15 minutos después de la aplicación y posteriormente.

(Discusión)

- 15 Basándose en los resultados anteriores, se demostró que el presente agente mejora las disminuciones en la estabilidad de la película lagrimal provocadas por el uso de lentes de contacto blandas. Los resultados de la prueba muestran que en el caso de aplicarse a un ojo de un paciente con ojo seco que usa lentes de contacto blandas, el presente agente muestra un efecto extremadamente fuerte para tratar el ojo seco, un efecto para tratar la sequedad ocular o las molestias oculares provocadas por el uso de lentes de contacto blandas más que Hyalein® Mini solución oftálmica.

- 20 [Prueba farmacológica 3] Prueba comparativa del efecto de aumento de NIBUT

Se realizó un estudio comparativo de los valores de NIBUT entre la presente solución oftálmica y una solución oftálmica que contenía cloruro de benzalconio en ojos en los que la estabilidad de la película lagrimal había disminuido como resultado del uso de lentes de contacto blandas.

(Preparaciones de muestra)

- 25 Solución oftálmica 1 (Preparación de referencia):

Se preparó la solución oftálmica 1 como la presente solución oftálmica de la misma manera que en la prueba farmacológica.

Solución oftálmica 2:

- 30 Se preparó la solución oftálmica 2 que no contenía conservante como la presente solución oftálmica. Más específicamente, se disolvieron diquafosol sódico (3 g), hidrogenofosfato de sodio hidratado (0,2 g), cloruro de sodio (0,41 g), cloruro de potasio (0,15 g) y edetato disódico hidratado (0,01 g) en agua y se llevaron a un volumen final de 100 ml, seguido por la adición de un agente de ajuste del pH para ajustar el pH a 7,5.

Solución oftálmica 3 (Preparación de referencia):

- 35 Se preparó la solución oftálmica 3 que contenía cloruro de benzalconio para su uso como ejemplo comparativo. Más específicamente, se disolvieron diquafosol sódico (3 g), hidrogenofosfato de sodio hidratado (0,2 g), cloruro de sodio (0,41 g), cloruro de potasio (0,15 g) y cloruro de benzalconio (0,0075 g) en agua y se llevaron a un volumen final de 100 ml seguido por la adición de un agente de ajuste del pH para ajustar el pH a 7,5. Las soluciones oftálmicas 1, 2 y 3 son soluciones oftálmicas que comprenden las mismas concentraciones de principio activo (diquafosol sódico). Además, tanto la solución oftálmica 1 como la solución oftálmica 3 son soluciones oftálmicas que cumplen con las 40 normas de pruebas de eficacia como conservante de la Farmacopea Japonesa y tienen una eficacia como conservante equivalente.

(Método de prueba)

- 45 Se midieron los valores de NIBUT antes y a los 30 minutos después de aplicar las soluciones oftálmicas 1 a 3 (20 µl/ovojo) en los ojos de macacos cangrejeros que usaban lentes de contacto blandas (nombre del producto: Menicon Soft MA®) con un sistema de observación de ojo seco (DR-1, Kowa Co., Ltd.) (N=11 ojos).

(Resultados)

Los resultados de prueba se muestran en la tabla 1.

[Tabla 1]

	Solución oftálmica 1	Solución oftálmica 2	Solución oftálmica 3
NIBUT (s) antes de la aplicación	3,40	3,23	3,39
NIBUT (s) después de la aplicación	8,20	8,67	6,25

Como resultado de la medición y comparación de los valores de NIBUT a los 30 minutos de aplicar la solución oftálmica 1 o la solución oftálmica 3, que cumplen con las normas de prueba de eficacia como conservante de la Farmacopea Japonesa y tienen una eficacia como conservante equivalente, se demostró que la solución oftálmica 1 tiene un mayor efecto de aumento de NIBUT que la solución oftálmica 3 que contiene cloruro de benzalconio. Además, también se demostró que la solución oftálmica que no contiene conservantes (solución oftálmica 2) tiene un mayor efecto de aumento de NIBUT que la solución oftálmica 3 que contiene cloruro de benzalconio.

5 (Discusión)

10 Basándose en los resultados anteriores, se demostró que la presente solución oftálmica mejora las disminuciones en la estabilidad de la película lagrimal provocadas por el uso de lentes de contacto blandas más que una solución oftálmica que comprende cloruro de benzalconio.

[Ejemplo de preparación] (Ejemplo de referencia)

Aunque a continuación se proporciona una explicación más detallada de las preparaciones descritas en el presente documento indicando ejemplos de las mismas, la presente divulgación no se limita a estos ejemplos de preparación.

15 (Ejemplo de preparación 1: Solución oftálmica (al 3% (p/v))

En 100 ml

Diquasofol sódico	3 g
Hidrogenofosfato de sodio hidratado	0,1-0,5 g
Cloruro de sodio	0,01-1 g
20 Cloruro de potasio	0,01-1 g
Edetato disódico hidratado	0,0001-0,1 g
Gluconato de clorhexidina	0,0001-0,1 g
Polisorbato 80	0,0001-0,1 g
Agua purificada estéril	c.s.p

25 Se añaden diquasofol sódico y otros componentes enumerados anteriormente al agua purificada estéril y se mezclan suficientemente de modo que pueda prepararse esta solución oftálmica.

La solución oftálmica que contiene sal tetrasódica de diquasofol y que no contiene cloruro de benzalconio trata la aparición y/o exacerbación de los síntomas del ojo seco por el uso de lentes de contacto blandas.

REIVINDICACIONES

1. Agente terapéutico para su uso en el tratamiento del ojo seco, caracterizado porque se aplica a un ojo de un paciente con ojo seco que usa lentes de contacto blandas, que comprende diquafosol al 3 % (p/v) o una sal del mismo como principio activo, y no comprende conservante.
- 5 2. Agente terapéutico para su uso según la reivindicación 1, que está contenido en un envase de tipo dosis unitaria.
3. Agente terapéutico para su uso según la reivindicación 1, que está contenido en un envase de tipo dosis múltiples.
- 10 4. Agente terapéutico para su uso según la reivindicación 1, en el que el ojo seco está provocado por el uso de lentes de contacto.
5. Solución oftálmica para su uso en la mejora de la estabilidad de la película lagrimal, caracterizada porque se aplica a un ojo que usa lentes de contacto blandas, que comprende diquafosol al 3 % (p/v) o una sal del mismo como principio activo y no comprende conservante.
- 15 6. Solución oftálmica para su uso en el tratamiento de la sequedad ocular o de las molestias oculares provocadas por el uso de lentes de contacto blandas, caracterizada porque se aplica a un ojo que usa lentes de contacto blandas, que comprende diquafosol al 3 % (p/v) o una sal del mismo como principio activo y no comprende conservante.

FIG. 1

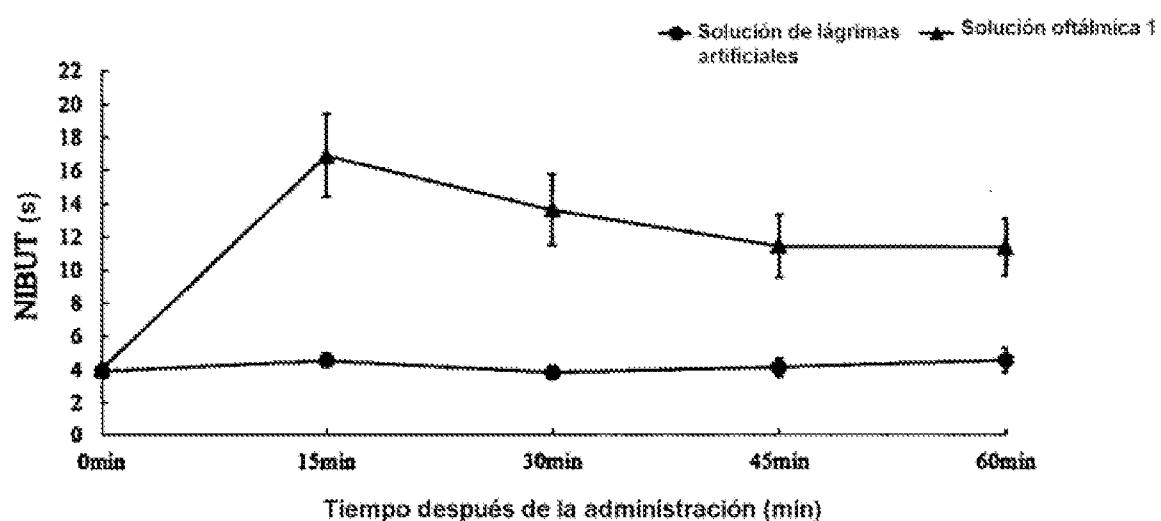


FIG. 2

