

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 839**

51 Int. Cl.:

A61K 38/13	(2006.01)
A61P 27/04	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/06	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61K 9/08	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2019 PCT/EP2019/077578**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2020 WO20074697**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2019 E 19783074 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024 EP 3863658**

54 Título: **Composición oftálmica para el tratamiento de la enfermedad de ojos secos**

30 Prioridad:

12.10.2018 EP 18200154
24.10.2018 EP 18202263
05.04.2019 EP 19167551

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.07.2024

73 Titular/es:

NOVALIQ GMBH (100.0%)
Im Neuenheimer Feld 515
69120 Heidelberg, DE

72 Inventor/es:

LEO, CHIARA, SILVANA;
KRÖSSER, SONJA;
SCHLÜTER, THOMAS y
MEIDES, ALICE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 974 839 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 oftálmica para el tratamiento de la enfermedad de ojos secos

Antecedentes de la invención

5 La queratoconjuntivitis seca, también conocida como enfermedad de ojos secos o síndrome disfuncional lagrimal, se entiende hoy en día como un trastorno multifuncional de la película lagrimal y de la superficie ocular que da como resultado molestias, alteraciones visuales y, a menudo, incluso daño de la superficie ocular provocado por la inestabilidad de la película lagrimal. Las estimaciones de la prevalencia del ojo seco varían considerablemente, dependiendo de los criterios usados para definir la enfermedad, pero, en los EE. UU., se ha estimado que hasta 3,2 millones de mujeres y 1,7 millones de hombres de más de 50 años de edad tienen ojos secos, con un aumento previsto del 40% en el número de pacientes afectados para el año 2030.

10 Una opción de tratamiento farmacológico para la enfermedad de ojos secos es la ciclosporina. La ciclosporina está disponible, al menos en los EE. UU., como medicamento aprobado en forma de una emulsión oftálmica (g/a) (Restasis®). Este producto está indicado para aumentar la producción de lágrimas en pacientes cuya producción de lágrimas se supone que está suprimida debido a una inflamación ocular asociada con la queratoconjuntivitis seca.

15 El documento W02011/073134 A1 da a conocer composiciones farmacéuticas en forma de disoluciones que comprenden ciclosporina y un alcano semifluorado como vehículo líquido que puede administrarse al ojo de un paciente, como para el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca, por ejemplo, composiciones que comprenden ciclosporina en el alcano semifluorado 1-(perfluorobutil)pentano (F4H5) en presencia de etanol como codisolvente.

20 Gehlsen *et al.* (Investigative Ophthalmology & Visual Science junio de 2015, vol. 56, 319) describen un estudio para someter a prueba el uso de CsA en (F4H5) para terapia tópica en un modelo de ratón de enfermedad de ojos secos experimental. Gehlsen *et al.* describen que, en el estudio, se realizó una terapia tópica en ratones con enfermedad de ojos secos experimental inducida 3x/día (5 µl/ojo). Sin embargo, Gehlsen *et al.* no dan a conocer un tratamiento o pauta posológica para el tratamiento de la enfermedad de ojos secos en sujetos humanos.

25 El documento W02018/115097 describe una pauta posológica para el tratamiento de pacientes con enfermedad de ojos secos, basada en composiciones oftálmicas que comprenden de aproximadamente el 0,05 al 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano. Sin embargo, este documento no da a conocer un tratamiento dirigido con respecto a síntomas específicos asociados con la enfermedad de ojos secos y la frecuencia de su aparición. El método de tratamiento tampoco da a conocer una composición para su uso en un tratamiento de pacientes que cumplen un conjunto específico de signos y síntomas de la enfermedad de ojos secos.

30 Gail L Torkildsen *et al.*, "A Clinical Phase 2 Study to Assess Safety, Efficacy, and Tolerability of CyclASol for the treatment of Dry Eye Disease", noviembre de 2017, páginas 1-11, describen un estudio que evalúa CyclASol al 0,1% en pacientes con enfermedad de ojos secos de moderada a grave.

35 Por consiguiente, existe todavía la necesidad de medios y un método para tratar a pacientes que cumplen ciertos criterios para la enfermedad de ojos secos, así como para tratar a pacientes para los que ciertos síntomas de la enfermedad de ojos secos son particularmente prevalentes. Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición para su uso que es eficaz para abordar estos aspectos específicos. Objetos adicionales de la invención quedarán claros basándose en la siguiente descripción de la invención, los ejemplos y las reivindicaciones.

Compendio de la invención

40 En un primer aspecto, la invención se refiere a una composición oftálmica que comprende el 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano y hasta el 1,0% (p/p) de etanol, para su uso en un método de tratamiento de queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos), en donde el método comprende una etapa de administrar por vía tópica la composición a un ojo de un paciente dos veces al día por ojo como una única gota que tiene un volumen de 8 a 10 µl, y en donde el paciente tiene una puntuación de índice de enfermedad de la superficie ocular (*ocular surface disease index*, OSDI) total de igual o mayor que 55.

45 En un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición oftálmica que comprende el 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano y hasta el 1,0% (p/p) de etanol, para su uso en un método de tratamiento y/o de mejora de los síntomas asociados con queratoconjuntivitis seca (ojos secos), en donde los síntomas son sequedad y visión borrosa, en donde el método comprende una etapa de administrar por vía tópica la composición a un ojo de un paciente dos veces al día por ojo como una única gota que tiene un volumen de 8 a 10 µl, y en donde el paciente tiene una puntuación de índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) total de igual o mayor que 55.

Las referencias directas a métodos de tratamiento en esta descripción han de interpretarse como referencias a las composiciones farmacéuticas o medicamentos de la presente invención para su uso en dichos métodos de tratamiento.

Descripción de los dibujos

- 5 Figura 1. Índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) total: se representa el cambio desde el momento basal de la puntuación de OSDI total (media) a las 2 semanas, 4 semanas, 8 semanas y 12 semanas de tratamiento (2 veces al día) con vehículo (F4H5; N = 90) y disolución oftálmica de CyclASol al 0,1% (disolución oftálmica transparente de ciclosporina A disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano, con el 1,0% p/p de etanol; N = 79), en sujetos con un OSDI total basal de 45 o más.
- 10 Figura 2. Índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) total: se representa el cambio desde el momento basal de la puntuación de OSDI total (media) a las 2 semanas, 4 semanas, 8 semanas y 12 semanas de tratamiento (dos veces al día) con vehículo (F4H5; N = 55) y disolución oftálmica de CyclASol al 0,1% (disolución oftálmica transparente de ciclosporina A disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano, con el 1,0% p/p de etanol; N = 41), en sujetos con un OSDI total basal de 55 o más.
- 15 Figura 3. Mejoras de los síntomas por VAS. Se representa el cambio medio desde el momento basal (visita 1) después de 4 semanas de la puntuación de VAS en sujetos de estudio a los que se les administró (2 veces al día) vehículo (F4H5; N = 165) y disolución oftálmica de CyclASol al 0,1% (N = 160; disolución oftálmica transparente de ciclosporina A disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano, con el 1,0% p/p de etanol) para: visión borrosa, consciencia de los síntomas de ojos secos, frecuencia de la sequedad, gravedad de la sequedad y frecuencia y gravedad combinadas de la sequedad.
- 20 Figura 4. Índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) total: se representa el cambio desde el momento basal de la puntuación de OSDI total (media) a las 2 semanas, 4 semanas, 8 semanas y 12 semanas de tratamiento (2 veces al día) con vehículo (F4H5; N = 166) y disolución oftálmica de CyclASol al 0,1% (disolución oftálmica transparente de ciclosporina A disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano, con el 1,0% p/p de etanol; N = 162), para toda la población de sujetos.
- 25 Figura 5. Tinción de fluoresceína corneal total (escala de NEI): se representa el cambio desde el momento basal de la tinción de fluoresceína corneal total (media) a las 2 semanas, 4 semanas, 8 semanas y 12 semanas de tratamiento (2 veces al día) con vehículo (F4H5; N = 165) y disolución oftálmica de CyclASol al 0,1% (disolución oftálmica transparente de ciclosporina A disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano, con el 1,0% p/p de etanol; N = 160), para toda la población de sujetos. Las barras de error muestran el error estándar de la media (SEM).
- 30 Figura 6. Análisis de pacientes que responden (≥ 3 grados de mejora) a la tinción de fluoresceína corneal total después de 4 semanas de tratamiento. Se comparan las proporciones de sujetos tratados respectivamente con CyclASol al 0,1% y vehículo, con una mejora de ≥ 3 grados en la tinción de fluoresceína corneal total (tCFS).
- Figura 7. Análisis de pacientes que responden (≥ 1 grado de mejora) a la tinción de fluoresceína corneal central (escala de NEI) después de 4 semanas de tratamiento. Se comparan las proporciones de sujetos tratados respectivamente con CyclASol al 0,1% y vehículo, con una mejora de ≥ 1 grado en la tinción de fluoresceína corneal central (cCFS).
- 35 Figura 8. Análisis de pacientes que responden (≥ 2 grados de mejora) a la tinción de verde de lisamina de la conjuntiva después de 12 semanas de tratamiento. Se comparan las proporciones de sujetos tratados respectivamente con CyclASol al 0,1% y vehículo, con una mejora de ≥ 2 grados en la tinción de verde de lisamina de la conjuntiva.
- 40 Figura 9. Tinción de verde de lisamina de la conjuntiva (cambio desde el momento basal en la escala de Oxford): se representa el cambio desde el momento basal del valor de tinción de verde de lisamina de la conjuntiva (media) a las 4 semanas y 12 semanas de tratamiento (2 veces al día) con vehículo (F4H5) y disolución oftálmica de CyclASol al 0,1% (disolución oftálmica transparente de ciclosporina A disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano, con el 1,0% p/p de etanol), para toda la población de sujetos. Las barras de error muestran el error estándar de la media (SEM).
- 45 Figura 10. Tamaño de impresión crítico de textos de velocidad lectora internacionales (IResT): se representa el número de palabras leídas por minuto para a) todos los pacientes en el momento basal (N=322); b) el grupo de pacientes que no responden a tCFS (N=172) después de cuatro semanas; y c) el grupo de pacientes que responden a tCFS (N=150) después de cuatro semanas, en donde los pacientes que responden a tCFS son sujetos cuya puntuación de tCFS disminuyó 3 o más unidades (NEI) después de cuatro semanas.
- 50 Figura 11. Tamaño de impresión crítico de textos de velocidad lectora internacionales (IResT): se representa el número de palabras leídas por minuto para el grupo de CyclASol de pacientes en el momento basal (N=157), los pacientes que no responden a tCFS de CyclASol después de cuatro semanas (N=74) y los pacientes que responden a tCFS de CyclASol después de cuatro semanas (N=83), respectivamente.

Descripción detallada de la invención

55 La presente invención se refiere a, en un primer aspecto, una composición oftálmica que comprende el 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano y hasta el 1,0% (p/p) etanol, para su uso en un método de tratamiento de queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos), en donde el método comprende una etapa de administrar por vía tópica la composición a un ojo de un paciente dos veces al día por ojo como una única gota que tiene un

volumen de 8 a 10 µl, y en donde el paciente presenta una puntuación de índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) total de igual o mayor que 55.

5 La enfermedad de ojos secos (también abreviada como DED, *dry eye disease*), y que también puede conocerse como queratoconjuntivitis seca, síndrome lagrimal disfuncional o síndrome de ojos secos) es una enfermedad compleja que da como resultado síntomas de molestias, alteración visual e inestabilidad de la película lagrimal, y que crea un posible daño de la superficie ocular. Puede ir acompañada de un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular. Un paciente que presenta queratoconjuntivitis seca puede experimentar una cualquiera de, o una combinación de, hiperosmolaridad lagrimal, inestabilidad de la película lagrimal o anomalías en la composición de la capa lipídica de la película lagrimal.

10 En la actualidad, se distinguen dos categorías principales de la queratoconjuntivitis seca o enfermedad de ojos secos (DED), que son DED deficiente acuosa y DED evaporativa. Dentro de la clase de formas deficientes acuosas de DED, pueden diferenciarse dos subtipos principales, Sjögren y no Sjögren.

15 Los pacientes con síndrome de Sjögren padecen trastornos autoinmunitarios en los que las glándulas lagrimales se ven invadidas por células T activadas, lo que conduce no solo a enfermedad de ojos secos, sino también a una afección de boca seca. El síndrome de Sjögren puede ser una enfermedad primaria o puede resultar de otras enfermedades autoinmunitarias, tales como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide. Los pacientes no Sjögren que padecen una DED deficiente acuosa tienen habitualmente una insuficiencia de las glándulas lagrimales, obstrucción del conducto lagrimal o hiposecreción refleja.

20 La segunda clase importante, la enfermedad de ojos secos evaporativa, es también algo heterogénea y puede desarrollarse como resultado de diversas causas fundamentales. Una de las principales causas es la disfunción o enfermedad de la glándula meibomiana, trastornos de la apertura de los párpados, trastornos de parpadeo (como en la enfermedad de Parkinson) o trastornos de la superficie ocular (como en conjuntivitis alérgica).

25 Los síntomas de la enfermedad de ojos secos pueden incluir, pero no se limitan a, uno cualquiera, o una combinación de, los siguientes: una sensación de sequedad, picazón, arenilla o arena en el ojo; sensación de cuerpo extraño; dolor o molestia; escozor o quemazón; picor; aumento del parpadeo; fatiga ocular; fotofobia; visión borrosa; enrojecimiento; secreción mucosa; intolerancia a lentes de contacto; y lagrimeo reflejo excesivo. Se entiende que no todos los pacientes que padecen enfermedad de ojos secos pueden presentar todos estos síntomas simultáneamente.

30 Los sujetos que padecen enfermedad de ojos secos pueden experimentar síntomas que, individual o colectivamente, tales como borrosidad, dolor, irritación, pueden contribuir a las dificultades o alteraciones visuales que pueden reflejarse en un efecto negativo sobre el rendimiento del sujeto en tareas funcionales donde la agudeza y el rendimiento visuales pueden ser esenciales. La enfermedad de ojos secos puede conducir también, o contribuir, al daño de la superficie corneal, por ejemplo en la córnea central.

35 Como se entiende en la presente memoria, el término "enfermedad de ojos secos" puede referirse individualmente a uno cualquiera o una combinación de los subtipos o categorías, o causas fundamentales como se describe en la presente memoria y que cualquier síntoma o aspecto o consecuencia fisiopatológica de la enfermedad de ojos secos puede abordarse.

40 La gravedad de la enfermedad de ojos secos en sujetos o pacientes puede clasificarse y puntuarse usando una o más, o una combinación de pruebas convencionales basadas en la evaluación de los síntomas de la enfermedad de ojos secos. Por ejemplo, la gravedad de la enfermedad de ojos secos puede determinarse usando pruebas basadas en la evaluación de la percepción por parte del paciente de los síntomas oculares y su efecto sobre la visión, basándose en cuestionarios tales como el cuestionario de índice de enfermedad de superficie ocular (OSDI), que es un cuestionario de 12 puntos centrado en síntomas de irritación ocular asociados con la enfermedad de ojos secos y su impacto sobre las actividades diarias y el estilo de vida del paciente durante la semana anterior a su evaluación.

45 La prueba de OSDI se puntúa usando una escala de 0 a 4 para cada pregunta. Por ejemplo, como parte de la prueba, puede preguntarse a los pacientes acerca de sus problemas con la visión borrosa durante la última semana, y se les pide que indiquen, si es aplicable, o bien 0 para nada de tiempo, 1 para algo de tiempo, 2 para la mitad del tiempo, 3 para la mayor parte del tiempo o 4 para todo el tiempo. Se calcula el total de las puntuaciones del cuestionario y se evalúan en una escala de 0 a 100, representando puntuaciones más altas mayor grado/gravedad e impacto de la enfermedad de ojos secos. En el contexto de la presente invención, se ha encontrado que las composiciones definidas son particularmente eficaces, especialmente en el tratamiento de pacientes con enfermedad de ojos secos que tienen, en el momento basal, antes del comienzo del tratamiento con la composición, una puntuación de OSDI total de igual o mayor que 45; o pacientes con una puntuación de OSDI total de igual o mayor que 55. Según la invención, los pacientes tienen una puntuación de OSDI total de igual o mayor que 55.

55 La escala analógica visual (VAS) de los síntomas de ojos secos es una prueba en forma de un cuestionario, donde se les pide a los sujetos que clasifiquen sus síntomas oculares (ambos ojos simultáneamente) colocando una marca vertical sobre la línea horizontal para indicar el nivel de molestias en una escala del 0 al 100% con respecto a la sequedad, sensación pegajosa, quemazón/escozor, sensación de cuerpo extraño, picor, visión borrosa, sensibilidad a la luz y dolor, en donde 0 corresponde a "ausencia de molestias" mientras que el 100% corresponde a "molestias

máximas". La prueba de VAS también evalúa la frecuencia de aparición de sequedad que experimenta el sujeto, así como el porcentaje de tiempo que el sujeto es consciente de experimentar los síntomas de ojos secos (correspondiendo 0 a 'nunca' y correspondiendo el 100% a 'todo el tiempo'). La prueba de VAS puede realizarse a diversos puntos de tiempo para evaluar la eficacia y la respuesta del paciente con respecto al impacto de la terapia sobre estos síntomas de la enfermedad de ojos secos.

Los signos de enfermedad de ojos secos en el ojo de un paciente también pueden evaluarse y determinarse usando cualquier combinación de medidas clínicas objetivas tales como la prueba de Schirmer de tipo 1, tinción de fluoresceína y/o tinción de verde de lisamina de la córnea y la conjuntiva, y el tiempo de ruptura de la película lagrimal (*tear-film break up time*, TFBUT o TBUT) como medición de la calidad de las lágrimas. La eficacia terapéutica también puede medirse mediante la comparación de mediciones para cada una o una combinación de estas medidas clínicas, obtenidas a diversos puntos de tiempo durante un periodo de tratamiento dado, también en combinación o conjuntamente con cualquiera de las evaluaciones de síntomas descritas anteriormente.

En una realización de la invención descrita en la presente memoria, el sujeto o paciente tiene, antes del tratamiento con las composiciones definidas en la presente memoria, una puntuación de OSDI total de igual o mayor que 55, así como, en al menos un ojo, o alternativamente ambos ojos, una cualquiera o una combinación de las siguientes:

i. una puntuación de tinción de fluoresceína corneal total de ≥ 10 según la clasificación de NEI (es decir, suma de la puntuación para las regiones corneales inferior, superior, central, nasal y temporal igual a o mayor que 10);

ii. una puntuación de la conjuntiva de verde de lisamina total (suma de regiones temporal y nasal) de ≥ 2 según la escala de Oxford;

iii. una puntuación de prueba de Schirmer I de entre 1 mm y 10 mm o cualquier combinación de las mismas.

La ciclosporina es una opción de tratamiento farmacológico para la enfermedad de ojos secos, que está disponible como medicamento de prescripción, por ejemplo, en los EE. UU. en forma de una emulsión oftálmica al 0,05% (g/a) (Restasis®). Este producto está indicado para aumentar la producción de lágrimas en pacientes cuya producción de lágrimas se supone que está suprimida debido a la inflamación ocular asociada con la queratoconjuntivitis seca. Restasis® se administra dos veces al día en cada ojo con aproximadamente 12 horas de diferencia. Está envasado en viales individuales (información de prescripción, Restasis®).

La ciclosporina (los sinónimos incluyen ciclosporina A, CsA o ciclosporina) es un péptido no ribosómico cíclico que comprende 11 aminoácidos con la fórmula empírica $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ y un peso molecular de 1202,61. Es un fármaco inmunosupresor que se usa ampliamente en el trasplante de órganos post-alérgico, para reducir la actividad del sistema inmunitario del paciente y, de ese modo, el riesgo de rechazo de órganos. La ciclosporina se proporciona normalmente como un polvo incoloro o blanco. Se cree que la ciclosporina se une a la proteína citosólica ciclofilina (inmunofilina) de linfocitos inmunocompetentes, especialmente linfocitos T. Este complejo de ciclosporina y ciclofilina inhibe la calcineurina que, en circunstancias normales, es responsable de activar la transcripción de interleucina 2. También inhibe la producción de linfocinas y la liberación de interleucinas y, por tanto, conduce a una función reducida de células T efectoras.

La composición oftálmica según la presente invención emplea, como vehículo líquido para la ciclosporina, el compuesto 1-(perfluorobutil)pentano. 1-(Perfluorobutil)pentano es un alcano semifluorado con la fórmula química $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$. Es un líquido inerte e insoluble en agua, con una densidad de 1,284 g/cm³ a 25 °C y un índice de refracción de 1,3204 a 20 °C. La nomenclatura alternativa de este compuesto incluye F4H5, en donde F indica un segmento de alcano perfluorado lineal que comprende 4 átomos de carbono y en donde H indica un segmento de hidrocarburo de alcano lineal y no fluorado de 5 átomos de carbono. Preferiblemente, el 1-(perfluorobutil)pentano está sustancialmente libre de agua.

En una realización, la composición oftálmica para uno cualquiera de los usos según la presente invención puede comprender o consistir, además de la ciclosporina caracterizada en una cualquiera de las concentraciones preferidas de la invención, en al menos aproximadamente el 97% (p/p) o más preferiblemente, en al menos aproximadamente el 98% (p/p) o en al menos aproximadamente el 99% (p/p) de 1-(perfluorobutil)pentano, basándose en el peso total de la composición oftálmica (forma farmacéutica final). En otra realización, la composición farmacéutica para uno cualquiera de los usos según la presente invención puede consistir en, además de la ciclosporina, una cantidad o concentración como se define en la presente memoria de desde aproximadamente el 95,0 hasta aproximadamente el 99,99% (p/p), o de aproximadamente el 96,0 a aproximadamente el 99,99% (p/p), o desde aproximadamente el 98,0 hasta el 99,99% (p/p), o desde aproximadamente el 99,999 hasta aproximadamente el 99,9999% (p/p) de 1-(perfluorobutil)pentano, basándose en el peso total de la composición final.

En otra realización, la composición oftálmica para uno cualquiera de los usos descritos en la presente memoria para la presente invención puede comprender además opcionalmente 2-(perfluorobutil)pentano. La composición, además de 1-(perfluorobutil)pentano, puede comprender opcionalmente cantidades menores de 2-(perfluorobutil)pentano, de hasta el 2% (p/p), o hasta el 1% (p/p), o hasta el 0,5% (p/p).

La concentración de ciclosporina en las composiciones oftálmicas para uno cualquiera de los usos según la invención es del 0,1% (p/v) de la composición.

5 A menos que se indique lo contrario, el término "% (p/v)" indica la cantidad de un componente de una composición como porcentaje en peso en relación con el volumen total de la composición (indicando 'p' el peso e indicando 'v' el volumen). Por ejemplo, un 0,1% (p/v) correspondería a 1,0 mg de un componente en 1 ml de la composición. A menos que se indique lo contrario, el término "% (p/p)" o% en peso se refiere a la cantidad de un componente de una composición como porcentaje en peso en relación con el peso total de la composición (indicando 'p' el peso).

10 El término 'aproximadamente' como se usa en la presente memoria y en referencia o conexión con un parámetro, por ejemplo, como la concentración de ciclosporina disuelta en la composición o el volumen caracterizado en una única dosis o gota de líquido aplicada de la composición, incluye el valor preciso como se define, así como cualquier valor que se encuentre dentro del grado de variabilidad habitualmente observado en la medición o determinación de estos parámetros usando las técnicas y equipos convencionales conocidos en la técnica y el campo.

15 La composición oftálmica como se define en la presente memoria puede usarse para el tratamiento de sujetos humanos con enfermedad de ojos secos, así como cualquier afección relacionada, o signos y síntomas asociados con la misma.

20 En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición oftálmica que comprende el 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano y hasta el 1,0% (p/p) de etanol, para su uso en un método de tratamiento de queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos), en donde el método comprende una etapa de administrar por vía tópica la composición a un ojo de un paciente dos veces al día por ojo como una única gota que tiene un volumen de 8 a 10 μ l, y en donde el paciente tiene una puntuación de índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) total de igual o mayor que 55. Se proporcionan realizaciones adicionales, que pueden combinarse, como sigue:

En algunas realizaciones, la composición oftálmica consiste en el 0,1% (p/v) de ciclosporina, 1-(perfluorobutil)pentano (F4H5) y hasta el 1,0% (p/p) de etanol.

25 En algunas realizaciones, la composición oftálmica se administra a la superficie de la córnea y/o la conjuntiva en forma de una gota de líquido.

En algunas realizaciones, la composición se administra como una única gota que tiene un volumen de aproximadamente 10 μ l. En algunas realizaciones, la composición se administra en una dosis de una única gota por ojo dos veces al día en un volumen neto de aproximadamente 16-20 μ l.

30 En algunas realizaciones, la enfermedad de ojos secos es enfermedad de ojos secos deficiente acuosa. En otras realizaciones, la enfermedad de ojos secos es enfermedad de ojos secos evaporativa.

En algunas realizaciones, el paciente no responde, o responde insuficientemente, al tratamiento con composiciones acuosas de colirios oftálmicos (por ejemplo, colirios acuosos de emulsión de ciclosporina).

35 En algunas realizaciones, el intervalo de tiempo entre la administración tópica de la composición al ojo o la superficie del ojo de una primera dosis y una segunda dosis es de al menos 4 horas, o al menos 6 horas, o al menos 12 horas. En algunas realizaciones, la duración del tratamiento es durante al menos 2 semanas, o al menos 4 semanas, o al menos 6 semanas, o al menos 8 semanas, o al menos 12 semanas.

40 En algunas realizaciones, el paciente es un paciente humano, o es un paciente femenino, o es un paciente masculino. En algunas realizaciones, el paciente tiene 20-80 años de edad en el momento del tratamiento, por ejemplo, 20-50 años, o 20-70 años, o 30-80 años, o 30-50 años, o 30-70 años, o 40-80 años, o 40-60 años, o 40-70 años, o 50-80 años, o 50-70 años. En algunas realizaciones, el paciente padece una comorbilidad, por ejemplo, conjuntivitis, orzuelo, chalazión, blefaritis, ectropión, laxitud de los párpados, edema de los párpados, dermatitis de los párpados, queratopatía punteada o alergias oculares, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el paciente padece queratoconjuntivitis seca que está provocada por el tratamiento de una comorbilidad, por ejemplo, tratamiento con uno cualquiera o más de: isotretinoína, sedantes, diuréticos, antidepresivos tricíclicos, antihipertensivos, anticolinérgicos, anticonceptivos orales, antihistamínicos, descongestivos nasales, antagonistas beta-adrenérgicos, fenotiazinas, opiáceos de atropina (por ejemplo, morfina), opcionalmente en donde cualquiera de tales tratamientos es simultáneo o previo, y además opcionalmente, en donde cualquiera de tales tratamientos es sistémico (por ejemplo, oral o parenteral). En algunas realizaciones, el paciente padece queratoconjuntivitis seca que está provocada por una intervención quirúrgica ocular, por ejemplo, cirugía corneal, cirugía refractiva, cirugía LASIK, cirugía de cataratas, opcionalmente en donde cualquiera de tales cirugías oculares es simultánea o previa. En algunas realizaciones, el paciente está simultáneamente bajo tratamiento con otro medicamento oftálmico tópico, por ejemplo, un antibiótico, antifúngico, corticosteroide, otro inmunosupresor, simpaticomimético, anestésico, antihistamínico, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el paciente es un usuario de lentes de contacto. En algunas realizaciones, el paciente no respondía o tenía una respuesta insuficiente al tratamiento previo para la queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos). Dicho tratamiento previo puede comprender uno o más de los siguientes métodos de tratamiento: administración de inmunosupresor acuoso tópico (por ejemplo, ciclosporina

acuosa tópica), administración de corticosteroide tópico o administración de lágrimas artificiales acuosas tópicas.

En algunas realizaciones, el paciente tiene al menos un ojo con una puntuación de tinción de fluoresceína corneal total al menos igual o superior a 10. En algunas realizaciones, el paciente tiene al menos un ojo con uno cualquiera o una combinación de criterios (por ejemplo signos de enfermedad de ojos secos) seleccionados del grupo que consiste en:

- 5
- i. una puntuación de la conjuntiva de verde de lisamina total (suma de regiones temporal y nasal) de ≥ 2 según la escala de Oxford;
 - ii. una tinción de fluoresceína corneal total (escala de NEI) de ≥ 10 (es decir, suma de regiones inferior, superior, central, nasal y temporal);
 - iii. una puntuación de la prueba de Schirmer sin anestesia de entre 1 mm y 10 mm.

- 10 En una realización relacionada, el paciente tiene al menos un ojo (es decir, el mismo ojo) que cumple los criterios (i), (ii) y (iii).

En algunas realizaciones, el paciente tiene al menos un ojo, o ambos ojos, con una cualquiera o una combinación de:

- i. una puntuación de tinción de fluoresceína corneal central (escala de NEI) de 2 o más,
- ii. una puntuación de tinción de fluoresceína corneal inferior (escala de NEI) de 2 o más,
- 15 iii. una puntuación de tinción de fluoresceína corneal total (escala de NEI) de 11 o más.

En algunas realizaciones, el paciente tiene antecedentes de queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos) en uno o ambos ojos durante al menos seis meses.

- 20 En algunas realizaciones, la composición es eficaz en la reducción de uno o más signos y/o síntomas de queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos), preferiblemente en donde el uno o más signos y/o síntomas se seleccionan de daño de la superficie ocular. En algunas realizaciones, la composición es eficaz en la reducción del uno o más signos y/o síntomas de queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos) en el plazo de 2 semanas, en el plazo de 4 semanas o en el plazo de 8 semanas después de la primera administración de la composición/el comienzo del tratamiento.

- 25 La composición para su uso según la presente divulgación es eficaz en la reducción del daño de la superficie ocular. El daño de la superficie ocular puede seleccionarse del grupo que consiste en:

- i. daño de la superficie de la región corneal total;
- ii. daño de la superficie de la región corneal central;
- iii. daño de la superficie de la región corneal nasal;
- iv. daño de la superficie de la región corneal temporal;
- 30 v. daño de la superficie de la región corneal inferior; y
- vi. combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el daño de la superficie ocular se selecciona de daño de la superficie ocular en la región corneal central y daño de la superficie ocular de la región corneal inferior.

- 35 La reducción del daño de la superficie ocular se determina por tinción de fluoresceína corneal (escala de NEI). En algunas realizaciones, el método de tinción de fluoresceína corneal se selecciona del grupo que consiste en:

- iv. tinción de fluoresceína corneal total;
- v. tinción de fluoresceína corneal central;
- vi. tinción de fluoresceína corneal nasal;
- vii. tinción de fluoresceína temporal;
- 40 viii. tinción de fluoresceína corneal inferior; y
- ix. cualquier combinación de las mismas.

En algunas realizaciones, la composición para su uso en el tratamiento según la presente divulgación es eficaz en la reducción de la puntuación de tinción de fluoresceína corneal total (suma de puntuaciones de tinción inferior, superior, central, nasal y temporal; escala de NEI) en un número entero de al menos 2, o en al menos 3 puntos, opcionalmente

ES 2 974 839 T3

en el plazo de un periodo de tratamiento de al menos 8 semanas o al menos 12 semanas.

En algunas realizaciones, la composición es eficaz para su uso en el tratamiento de uno o más síntomas oculares de queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos) seleccionados de (x) sequedad y visión borrosa.

5 En algunas realizaciones, la composición es para su uso en un método de tratamiento que comprende la reducción del daño de la superficie ocular, por ejemplo el daño de la superficie ocular de la córnea, o el daño de la superficie ocular seleccionado de: i. daño de la superficie de la región corneal total; ii. daño de la superficie de la región corneal central; iii. daño de la superficie de la región corneal nasal; iv. daño de la superficie de la región corneal temporal; v. daño de la superficie de la región corneal inferior; y vi. combinaciones de los mismos.

10 En algunas realizaciones, el daño de la superficie ocular se selecciona de daño de la superficie ocular en la región corneal central y daño de la superficie ocular de la región corneal inferior. El daño de la superficie ocular se determina mediante tinción de fluoresceína corneal (escala de NEI).

En algunas realizaciones de la composición para su uso según la presente divulgación, el paciente tiene al menos un ojo con uno cualquiera o una combinación de criterios seleccionados del grupo que consiste en:

15 - un valor de tinción de fluoresceína corneal total en el intervalo de 10 a 15, preferiblemente de 10 a 13 (escala de NEI);

- un valor de tinción de fluoresceína corneal central en el intervalo de 1 a 3 (escala de NEI); preferiblemente de 2 a 3 (escala de NEI);

- una puntuación de tinción de la conjuntiva de verde de lisamina total en el intervalo de 2 a 6, preferiblemente de 3 a 5;

20 - una puntuación de prueba de Schirmer sin anestesia en el intervalo de 2 a 8 mm.

En algunas realizaciones, el paciente no padece disfunción de la glándula meibomiana y/o blefaritis.

En algunas realizaciones, el paciente tiene una puntuación de prueba de Schirmer sin anestesia en el intervalo de 3 a 7 mm, preferiblemente en el intervalo de 4 a 6 mm, más preferiblemente de aproximadamente 5 mm.

25 En algunas realizaciones, el paciente tiene al menos un ojo con una puntuación de tinción de fluoresceína corneal total al menos igual o mayor que 11 (escala de NEI). En algunas realizaciones, el paciente tiene al menos un ojo con un valor de tinción de fluoresceína corneal central en el intervalo de 1 a 3 (escala de NEI). En algunas realizaciones, el paciente tiene al menos un ojo con una puntuación de tinción de la conjuntiva de verde de lisamina total en el intervalo de 2 a 6. En algunas realizaciones, el paciente tiene al menos un ojo con una puntuación de prueba de Schirmer sin anestesia en el intervalo de 4 a 6 mm. En algunas realizaciones, el valor de tinción de fluoresceína corneal central es de aproximadamente 3 (escala de NEI). En algunas realizaciones, la puntuación de tinción de la conjuntiva de verde de lisamina está en el intervalo de 3 a 5. En algunas realizaciones, la puntuación de prueba de Schirmer sin anestesia es de aproximadamente 5 mm. En algunas realizaciones, el paciente tiene la puntuación de tinción de fluoresceína corneal total, el valor de tinción de fluoresceína corneal central, la puntuación de tinción de la conjuntiva de verde de lisamina y/o la puntuación de prueba de Schirmer sin anestesia con estos valores especificados en ambos ojos.

35 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición oftálmica que comprende el 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano y hasta el 1,0% (p/p) de etanol para su uso en un método de tratamiento y/o de mejora de los síntomas asociados con queratoconjuntivitis seca (ojos secos), en donde los síntomas son sequedad y visión borrosa; en donde la composición se administra por vía tópica al ojo de un paciente dos veces al día por ojo como una única gota que tiene un volumen de 8 a 10 μ l, y en donde el paciente tiene una puntuación de índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) total de igual o mayor que 55.

40 La sequedad (gravedad de la sequedad) y la visión borrosa se determinan en una escala analógica visual (VAS) en una escala del 0% al 100% en donde la escala del 0% al 100% es el nivel en porcentaje de las molestias que experimenta un paciente.

A continuación se proporcionan realizaciones relacionadas adicionales de este aspecto de la invención:

45 En algunas realizaciones, la composición consiste en aproximadamente el 0,1% (p/v) de ciclosporina, 1-perfluorobutilpentano (F4H5) y hasta el 1,0% (p/p) de etanol.

En una realización específica, la composición oftálmica se administra a la superficie de la córnea y/o la conjuntiva en forma de una gota de líquido.

50 La composición se administra en una dosis de una única gota por ojo en un volumen de 8 a 10 μ l. En algunas realizaciones, la composición se administra como una única gota que tiene un volumen de aproximadamente 10 μ l.

En algunas realizaciones, la composición se administra en una dosis de una única gota por ojo dos veces al día en un volumen neto de aproximadamente 16-20 μ l.

En algunas realizaciones, la enfermedad de ojos secos es enfermedad de ojos secos deficiente acuosa. En algunas realizaciones, la enfermedad de ojos secos es enfermedad de ojos secos evaporativa.

- 5 En algunas realizaciones, el paciente no responde, o responde insuficientemente, al tratamiento con composiciones acuosas de colirios oftálmicos.

En algunas realizaciones, el intervalo de tiempo entre la administración tópica de la composición al ojo o la superficie del ojo de una primera dosis y una segunda dosis es de al menos 4 horas, o al menos 6 horas, o al menos 12 horas.

- 10 En algunas realizaciones, la composición para su uso de cualquiera de los puntos anteriores, en donde la duración del tratamiento es durante al menos 2 semanas, o al menos 4 semanas, o al menos 6 semanas, o al menos 8 semanas, o al menos 12 semanas.

- 15 En algunas realizaciones, el paciente es un paciente humano, y es un paciente femenino; en otras realizaciones, el paciente es un paciente masculino. En algunas realizaciones relacionadas, el paciente tiene 20-80 años de edad en el momento del tratamiento, por ejemplo, 20-50 años, o 20-70 años, o 30-80 años, o 30-50 años, o 30-70 años, o 40-80 años, o 40-60 años, o 40-70 años, o 50-80 años, o 50-70 años.

En algunas realizaciones, el paciente padece una comorbilidad, por ejemplo, conjuntivitis, orzuelo, chalazión, blefaritis, ectropión, laxitud de los párpados, edema de los párpados, dermatitis de los párpados, queratopatía punteada o alergias oculares, o cualquier combinación de los mismos.

- 20 En algunas realizaciones, el paciente padece queratoconjuntivitis seca que está provocada por el tratamiento de una comorbilidad, por ejemplo, el tratamiento con uno cualquiera o más de: isotretinoína, sedantes, diuréticos, antidepresivos tricíclicos, antihipertensivos, anticolinérgicos, anticonceptivos orales, antihistamínicos, descongestivos nasales, antagonistas beta-adrenérgicos, fenotiazinas, opiáceos de atropina (por ejemplo, morfina), opcionalmente en donde cualquiera de tales tratamientos es simultáneo o previo, y además opcionalmente, en donde cualquiera de tales tratamientos es sistémico (por ejemplo, oral o parenteral). En algunas realizaciones, el paciente padece queratoconjuntivitis seca que está provocada por una intervención quirúrgica ocular, por ejemplo, cirugía corneal, cirugía refractiva, cirugía LASIK, cirugía de cataratas, opcionalmente en donde cualquiera de tales cirugías oculares es simultánea o previa.
- 25

- 30 En algunas realizaciones, el paciente está simultáneamente bajo tratamiento con otro medicamento oftálmico tópico, por ejemplo, un antibiótico, antifúngico, corticosteroide, otro inmunosupresor, simpaticomimético, anestésico, antihistamínico, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el paciente es un usuario de lentes de contacto.

- 35 En algunas realizaciones, el paciente no respondía o respondía insuficientemente al tratamiento previo para la queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos). Dicho tratamiento previo puede comprender uno o más de los siguientes métodos de tratamiento: administración de inmunosupresor acuoso tópico (por ejemplo, ciclosporina acuosa tópica), administración de corticosteroide tópico o administración de lágrimas artificiales acuosas tópicas.

En algunas realizaciones, el paciente tiene al menos un ojo con uno cualquiera, o una combinación de criterios (por ejemplo, signos de enfermedad de ojos secos) seleccionados del grupo que consiste en:

- i. una puntuación de la conjuntiva de verde de lisamina total (suma de regiones temporal y nasal) de ≥ 2 según la escala de Oxford;
- 40 ii. una tinción de fluoresceína corneal total (escala de NEI) de ≥ 10 (es decir, suma de regiones inferior, superior, central, nasal y temporal); y
- iii. una puntuación de prueba de Schirmer sin anestesia de entre 1 mm y 10 mm;

y/o

- 45 en donde el paciente tiene una puntuación de índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) total de igual o mayor que 20.

En una realización relacionada, el paciente tiene al menos un ojo (es decir, el mismo ojo) que cumple todos los criterios (i), (ii) y (iii).

En algunas realizaciones, el paciente tiene antecedentes de queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos) en uno o ambos ojos durante al menos seis meses.

- 50 La composición para su uso es eficaz en la reducción de uno o más signos y/o síntomas de la queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos), preferiblemente en donde los signos y/o síntomas se seleccionan de daño de la

superficie ocular. En algunas realizaciones, la composición es eficaz en la reducción de uno o más signos y/o síntomas de la queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos) en el plazo de 2 semanas, o en el plazo de 4 semanas, o en el plazo de 8 semanas después de la primera administración de la composición.

5 La composición es eficaz en la reducción del daño de la superficie ocular. En algunas realizaciones, el daño de la superficie ocular se selecciona del grupo que consiste en:

- i. daño de la superficie de la región corneal total;
- ii. daño de la superficie de la región corneal central;
- iii. daño de la superficie de la región corneal nasal;
- iv. daño de la superficie de la región corneal temporal;

10 v. daño de la superficie de la región corneal inferior; y

- vi. combinaciones de los mismos.

En una realización relacionada adicional, el daño de la superficie ocular se selecciona de daño de la superficie ocular en la región corneal central y daño de la superficie ocular de la región corneal inferior.

15 La reducción del daño de la superficie ocular se determina por tinción de fluoresceína corneal (escala de NEI). El método de tinción de fluoresceína corneal se selecciona del grupo que consiste en:

- iv. tinción de fluoresceína corneal total;
- v. tinción de fluoresceína corneal central;
- vi. tinción de fluoresceína corneal nasal;
- vii. tinción de fluoresceína temporal;

20 viii. tinción de fluoresceína corneal inferior; y

- ix. cualquier combinación de las mismas.

En algunas realizaciones, la composición es eficaz en la reducción de la gravedad de la sequedad. En una realización relacionada, la composición es eficaz en la reducción de la gravedad de la sequedad en el plazo de 2 semanas después del inicio del tratamiento, o en el plazo de 4 semanas después del inicio del tratamiento. En una realización relacionada adicional, la composición para su uso según el aspecto actual de la invención es eficaz en la reducción de la frecuencia de la sequedad y/o la gravedad de la sequedad en al menos un 25%, preferiblemente en al menos un 30% después de dos semanas o después de cuatro semanas o después de 8 semanas o después de 12 semanas de tratamiento. En realizaciones aún adicionales y relacionadas, la composición para su uso es eficaz en la reducción de la gravedad de la sequedad en al menos un 25% en más de al menos el 20% de los pacientes que se someten a tratamiento después de cuatro semanas de tratamiento; o en más de al menos el 35% de los pacientes que se someten a tratamiento después de ocho semanas de tratamiento. La eficacia de la composición para su uso se determina mediante pruebas de escala analógica visual (VAS) en una escala del 0 al 100%, en donde la gravedad de la sequedad se mide en una escala del 0 al 100% como nivel en porcentaje de las molestias que experimenta el paciente.

25 En algunas realizaciones, la composición es para su uso en un método de tratamiento que comprende la reducción del daño de la superficie ocular, por ejemplo daño de la superficie ocular de la córnea, o daño de la superficie ocular seleccionado de i. daño de la superficie de la región corneal total; ii. daño de la superficie de la región corneal central; iii. daño de la superficie de la región corneal nasal; iv. daño de la superficie de la región corneal temporal; v. daño de la superficie de la región corneal inferior; y vi. combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el daño de la superficie ocular se selecciona de daño de la superficie ocular en la región corneal central y daño de la superficie ocular de la región corneal inferior. El daño de la superficie ocular se determina mediante tinción de fluoresceína corneal (escala de NEI).

40 En algunas realizaciones del aspecto actual de la invención, el paciente tiene al menos un ojo con uno cualquiera o una combinación de criterios seleccionados del grupo que consiste en:

45 - un valor de tinción de fluoresceína corneal total en el intervalo de 10 a 15, preferiblemente de 10 a 13 (escala de NEI);

- un valor de tinción de fluoresceína corneal central en el intervalo de 1 a 3 (escala de NEI); preferiblemente de 2 a 3 (escala de NEI);

- una puntuación de tinción de la conjuntiva de verde de lisamina total en el intervalo de 2 a 6, preferiblemente de 3 a 5;

- una puntuación de prueba de Schirmer sin anestesia en el intervalo de 2 a 8 mm ;
- una puntuación de OSDI total en el intervalo de 25 a 64, preferiblemente de 30 a 64.

5 En algunas realizaciones, el paciente tiene una puntuación de prueba de Schirmer sin anestesia en el intervalo de 3 a 7 mm, preferiblemente en el intervalo de 4 a 6 mm, más preferiblemente de aproximadamente 5 mm.

En algunas realizaciones, la composición es eficaz en la reducción en un paciente de la puntuación de tinción de fluoresceína corneal total (suma de puntuaciones de tinción inferior, superior, central, nasal y temporal; escala de NEI), en al menos 3 grados después de 4 semanas de tratamiento, preferiblemente en al menos el 50% de los pacientes que se someten a tratamiento.

10 En algunas realizaciones, la composición es eficaz en la reducción de la puntuación de tinción de fluoresceína corneal central en un paciente en al menos 1 grado después de cuatro semanas de tratamiento, preferiblemente en al menos el 50% de los pacientes que se someten a tratamiento.

15 En algunas realizaciones, la composición es eficaz en la reducción de la tinción de verde de lisamina de la conjuntiva (escala de Oxford) en un paciente en al menos 2 grados después de cuatro semanas o después de doce semanas de tratamiento, preferiblemente en al menos el 30% de los pacientes que se someten a tratamiento después de cuatro semanas de tratamiento o preferiblemente en al menos el 50% de los pacientes después de doce semanas de tratamiento.

En algunas realizaciones, el paciente no padece disfunción de la glándula meibomiana y/o blefaritis.

20 En algunas realizaciones, el paciente tiene al menos un ojo con una puntuación de tinción de fluoresceína corneal total al menos igual o superior a 11 (escala de NEI). En algunas realizaciones, el paciente tiene al menos un ojo con un valor de tinción de fluoresceína corneal central en el intervalo de 1 a 3 (escala de NEI). En algunas realizaciones, el paciente tiene al menos un ojo con una puntuación de tinción de la conjuntiva de verde de lisamina total en el intervalo de 2 a 6. En algunas realizaciones, el paciente tiene al menos un ojo con una puntuación de prueba de Schirmer sin anestesia en el intervalo de 4 a 6 mm. En algunas realizaciones, el valor de tinción de fluoresceína corneal central es de aproximadamente 3 (escala de NEI). En algunas realizaciones, la puntuación de tinción de la conjuntiva de verde de lisamina está en el intervalo de 3 a 5. En algunas realizaciones, la puntuación de prueba de Schirmer sin anestesia es de aproximadamente 5 mm. En algunas realizaciones, el paciente tiene la puntuación de tinción de fluoresceína corneal total, el valor de tinción de fluoresceína corneal central, la puntuación de tinción de la conjuntiva de verde de lisamina y/o la puntuación de prueba de Schirmer sin anestesia con estos valores especificados en ambos ojos.

30 En un aspecto adicional, y que no se reivindica *per se* como parte de la presente invención, la presente divulgación se refiere a una composición oftálmica para su uso en un método de aumento del volumen de producción de lágrimas en un sujeto, en donde la composición comprende el 0,1% p/v de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano. Dicho método puede comprender una etapa de administrar por vía tópica la composición a un ojo de un sujeto, por ejemplo a la superficie del ojo (por ejemplo, la superficie de la córnea y/o la conjuntiva).

35 La composición puede administrarse en forma de una única (es decir, una) gota de líquido por dosis. Preferiblemente, el volumen de la gota de dicha dosis administrada es de entre aproximadamente 8 y 10 μ l. En una realización de dicho aspecto, la composición puede administrarse dos veces al día por ojo del sujeto. La composición según dicho aspecto puede comprender aproximadamente el 0,1% p/v de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano, y opcionalmente, hasta aproximadamente el 1,0% p/p de etanol. En otra realización según este aspecto, la composición para su uso en dicho método de aumento del volumen de producción de lágrimas en un sujeto puede ser una disolución que consiste en aproximadamente el 0,1% p/v de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano y aproximadamente el 1,0% p/p de etanol. En aún una realización adicional según este aspecto, la composición es una disolución que consiste en aproximadamente el 0,1% p/v de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano.

45 La composición oftálmica para su uso según este aspecto y una cualquiera de sus realizaciones anteriores puede usarse en un método de aumento del volumen de producción de lágrimas en un sujeto, en donde la producción de lágrimas del sujeto está suprimida, o se supone que está suprimida, debido a la inflamación ocular asociada con la queratoconjuntivitis seca. La supresión de las lágrimas, tal como debido a inflamación ocular asociada con queratoconjuntivitis seca en el sujeto, puede determinarse, por ejemplo, en un sujeto basándose en uno cualquiera o una combinación de los métodos descritos en la presente memoria usados para someter a ensayo los signos y síntomas de la enfermedad de ojos secos, por ejemplo la prueba de Schirmer de tipo I o la tinción de fluoresceína corneal, o el cuestionario del paciente.

50 En otro aspecto relacionado con la materia que no se reivindica *per se* en la presente memoria, la divulgación proporciona una composición oftálmica para su uso en un método de tratamiento de xerofthalmia, en donde la composición comprende el 0,1% p/v de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano. Preferiblemente, dicho método de tratamiento aumenta la producción de lágrimas en el sujeto. El método según dicho aspecto puede comprender una etapa de administrar por vía tópica la composición a un ojo de un sujeto, por ejemplo a la superficie

del ojo (por ejemplo, la córnea y/o la conjuntiva). La composición puede administrarse en forma de una única gota de líquido por dosis; en una realización, el volumen de la gota administrada es de entre aproximadamente 8 y 10 μ l. La composición puede administrarse dos veces diariamente (dos veces al día) por ojo del sujeto. En una realización, la composición según dicho aspecto puede comprender aproximadamente el 0,1% p/v de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano, y opcionalmente, hasta aproximadamente el 1,0% p/p de etanol. En otra realización según este aspecto, la composición para su uso en dicho método de tratamiento de xerofthalmia, opcionalmente en donde el método aumenta la producción de lágrimas en un sujeto, es una disolución que consiste en aproximadamente el 0,1% p/v de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano y aproximadamente el 1,0% p/p de etanol. En una realización alternativa según este aspecto, la composición es una disolución que consiste en el 0,1% p/v de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano.

El daño a la córnea y tejidos asociados es prevalente en pacientes con enfermedad de ojos secos, en particular aquellos con enfermedad de ojos secos de moderada a grave, o grave. La película lagrimal, con sus capas lipídica, acuosa y de mucina, normalmente proporciona una barrera protectora al tejido corneal y al epitelio corneal y tiene una función de humectación, es decir, previene el secado/desecación. Actúa como conducto para la provisión de oxígeno y nutrientes a las células epiteliales de la córnea, así como la eliminación de cualquier posible patógeno, residuo y productos de desecho. En pacientes con enfermedad de ojos secos, la película lagrimal es normalmente inestable o está alterada (por ejemplo, como resultado de una reducción de la secreción acuosa o un aumento de la evaporación de la película lagrimal, o una reducción de la secreción de mucina o lípidos) y, en consecuencia, el tejido corneal y la conjuntiva pueden quedar menos protegidos y vulnerables y/o propensos al daño y el deterioro.

La gravedad del daño de la superficie ocular que puede caracterizarse por, por ejemplo, ruptura puntiforme del epitelio corneal o ruptura superficial de la conjuntiva bulbar, puede evaluarse mediante mediciones de tinción de la córnea y la conjuntiva, por ejemplo, como se describe en la presente memoria, es decir, tinción de fluoresceína (escala de NEI) y tinción de verde de lisamina (escala de Oxford), que resaltan y tñen, en particular, células muertas o dañadas de la córnea y la conjuntiva. Particularmente, la tinción de fluoresceína corneal central (escala de NEI), que somete a ensayo el área central de la córnea (en comparación con el área periférica de la córnea que incluye las regiones inferior, superior, nasal y temporal de la córnea), refleja el daño de la superficie ocular que tiene un impacto sobre la alteración de la función visual.

Como se usa en la presente memoria, el término 'tinción corneal' o 'tinción corneal total', opcionalmente en conjunto con la mención de fluoresceína, o un tinte que es adecuado o está adaptado para teñir la córnea, se refiere a la tinción observada como una suma con respecto a todas las regiones de la córnea, es decir, las regiones inferior, superior, central, temporal y nasal de la córnea. El término 'tinción corneal central' o similar (es decir, con preámbulo específico de la región corneal) y opcionalmente en conjunto con el tinte usado para la tinción, tal como fluoresceína, se refiere específicamente a la tinción observada solo en la región anatómica especificada.

Como se usa en la presente memoria, el término 'tinción de la conjuntiva' o 'tinción de la conjuntiva total', opcionalmente en conjunto con la mención de fluoresceína o un tinte adecuado o adaptado para teñir la córnea, se refiere a la tinción observada como una suma con respecto a todas las regiones de la conjuntiva, es decir, las regiones temporal y nasal de la conjuntiva. Cuando se usa el término especificando la región específica de la conjuntiva (por ejemplo, tinción de la conjuntiva nasal), opcionalmente en conjunto con la mención del tinte usado para teñir, tal como verde de lisamina, ha de entenderse que esto se refiere específicamente a la tinción observada en dicha región.

En una realización, la composición oftálmica para uno cualquiera de los usos según la invención puede usarse para tratar y reducir los signos de enfermedades de ojos secos, en particular tratar o reducir el daño de la superficie ocular, como el daño de la córnea y/o el daño de la conjuntiva, en un sujeto que padece enfermedad de ojos secos. En una realización, dicho sujeto que va a tratarse puede tener daño de la superficie ocular de la córnea, y tener una puntuación de tinción de fluoresceína corneal total de al menos igual a, o mayor que 10 (≥ 10), siendo la puntuación la suma de puntuaciones obtenidas para las regiones inferior, superior, central, nasal y temporal de la córnea, basándose en la escala de clasificación de NEI de 0-3. En otra realización, el sujeto puede tener una puntuación de tinción de fluoresceína corneal total de al menos igual a, o mayor que 11, antes del comienzo del tratamiento, opcionalmente en donde el sujeto tiene una puntuación de OSDI total de igual a o mayor que 45, o igual o mayor que 55.

En otra realización, la composición oftálmica según uno cualquiera de los usos según la invención puede usarse para reducir el daño de la superficie ocular, como daño de la córnea y/o daño de la conjuntiva, en un sujeto que padece enfermedad de ojos secos. En una realización, dicho sujeto puede tener una puntuación de tinción de fluoresceína corneal central de al menos igual a, o mayor que 2 (≥ 2), basándose en la escala de clasificación de NEI de 0-3. En otra realización, dicho sujeto puede tener también, además, una puntuación de tinción de la conjuntiva de verde de lisamina total (suma de regiones temporal y nasal), basándose en la escala de Oxford, de al menos igual a, o mayor que 2 (es decir, ≥ 2).

En una realización, la invención se refiere a una composición oftálmica para su uso en el tratamiento, es decir, la reducción del daño de la superficie ocular en un sujeto que padece enfermedad de ojos secos, en donde dicho sujeto tiene una puntuación de OSDI total de igual, o mayor que 55, en donde la composición comprende el 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano, y hasta el 1,0% (p/p) de etanol; en donde la composición se administra por vía tópica dos veces al día, una gota por ojo a un volumen de gota de aproximadamente 8 a 10 μ l. En

otra realización específica, tal uso puede ser para el tratamiento, por ejemplo, reducción del daño de la superficie de la córnea, en particular reducción del daño de la superficie ocular de la región corneal central y/o la región corneal inferior.

5 En una realización adicional, dicha composición oftálmica puede usarse en el tratamiento eficaz de pacientes con enfermedad de ojos secos con signos de daño de la superficie ocular de la córnea (por ejemplo, con puntuaciones de tinción corneal total (escala de NEI) de al menos 11) en donde la composición se administra dos veces al día. Dicha composición puede administrarse por vía tópica con una única gota por dosis y por ojo, teniendo dicha gota un volumen de aproximadamente 10 μ l.

10 En otra realización, la presente divulgación se refiere a una composición oftálmica que consiste en el 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano y hasta el 1,0% (p/p) de etanol para su uso en un método de tratamiento y/o de mejora de los síntomas asociados con queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos), en donde los síntomas son sequedad y visión borrosa que comprende la administración tópica a un ojo de un paciente dos veces al día de una única gota de la composición por ojo, a un volumen de gota de 8 a 10 μ l, en donde el paciente tiene una puntuación de índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) total de igual o mayor que 55.

15 Como se usa en la presente memoria, el término 'gravedad de la sequedad' puede usarse indistintamente con el término 'sequedad' (ocular), que se refiere a la sensación ocular sintomática de sequedad que pueden experimentar pacientes con queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos).

20 Se ha encontrado que la composición para su uso como se definió anteriormente es sorprendentemente eficaz en el tratamiento, es decir, la reducción del grado de gravedad, en particular, en síntomas de ojos secos seleccionados de sequedad y visión borrosa. Como se indicó anteriormente, sequedad se refiere a la sensación ocular de sequedad, y es la primera pregunta del cuestionario de VAS como se describe a continuación. Visión borrosa puede referirse a, por ejemplo, un cierto grado de alteración de la visión, por ejemplo objetos/texto que aparecen menos definidos o poco claros a los sujetos con visión borrosa, o pueden aparecer parcialmente oscurecidos. Estos síntomas pueden contribuir a las dificultades o alteraciones visuales globales, lo que puede tener un efecto negativo sobre el rendimiento del sujeto en tareas funcionales donde el rendimiento y la agudeza visuales pueden ser esenciales. Por tanto, un impacto positivo y, en particular, temprano en cuanto a aliviar y reducir estos síntomas en sujetos puede ser particularmente beneficioso, en cuando a mejorar la calidad de la visión y proporcionar alivio, y en particular en sujetos para los que el nivel de molestias de estos síntomas es muy alto y frecuente.

30 Así como una reducción en la gravedad de la sequedad y la visión borrosa, se ha encontrado que la presente composición según la invención es eficaz en la reducción del grado global de frecuencia de sequedad. Una reducción en la frecuencia en que un sujeto experimenta sequedad, y/o una reducción en la consciencia global de un sujeto de los síntomas de ojos secos, pueden ser beneficiosas también en cuanto a mejorar la calidad global de la visión y permitirán al sujeto emprender actividades que anteriormente pueden haberse visto gravemente limitadas debido a una frecuente irritación o distracción debido a la consciencia o aparición constante de síntomas de ojos secos.

35 La mejora de estos síntomas puede basarse en y determinarse mediante la aplicación de la prueba de sequedad de los ojos de escala analógica visual (VAS), en donde se evalúa a los pacientes a lo largo del transcurso del tratamiento con respecto a dichos síntomas en una escala del 0-100% de nivel de molestias, así como en una escala del 0 al 100% del porcentaje de tiempo en que son conscientes de, o experimentan (es decir, frecuencia) los síntomas en sus ojos.

40 En una realización, las composiciones para cualquiera de los usos de la presente invención son eficaces en la mejora en al menos un 25% de la reducción en la gravedad de la sequedad (por ejemplo, sequedad ocular) y/o la frecuencia de sequedad experimentada por un paciente o sujeto como se describe en la presente memoria. En otra realización, la composición es eficaz para proporcionar al menos una reducción del 25% en la gravedad de la sequedad y frecuencia de sequedad en el plazo de 2 semanas del comienzo del tratamiento. En otra realización, la composición es eficaz para proporcionar al menos una reducción del 25% en la gravedad de la sequedad y frecuencia de sequedad en el plazo de 2 semanas del comienzo del tratamiento en al menos el 25% de los sujetos que se someten al tratamiento. En una realización adicional, el tratamiento es eficaz para proporcionar al menos una reducción del 25% en la gravedad de la sequedad y/o frecuencia de sequedad, en el plazo de 4 semanas del comienzo, es decir, el inicio del tratamiento en al menos el 30% de los sujetos que se someten al tratamiento. La reducción puede determinarse mediante comparación de la puntuación de VAS para cada uno o una combinación de los síntomas anteriores con puntuaciones basales iniciales obtenidas antes del tratamiento.

55 En realizaciones adicionales, el método de tratamiento de la queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos) puede comprender la administración tópica de una composición según la invención a un ojo, o ambos ojos de un paciente y el tratamiento o la mejora de la frecuencia de sequedad y/o la consciencia de los síntomas asociados con la enfermedad de ojos secos (por ejemplo, síntomas seleccionados de sequedad, sensación pegajosa, quemazón/escozor, sensación de cuerpo extraño, picor, visión borrosa, sensibilidad a la luz y dolor), en donde dicho tratamiento comprende una reducción eficaz de la frecuencia de sequedad o la consciencia de los síntomas de ojos secos en general, de al menos un 25%, en el plazo de 2, o en el plazo de 4 semanas después del inicio del tratamiento.

Opcionalmente, la composición oftálmica y la dosificación de la misma como se describen en la presente memoria pueden usarse para tratar a pacientes o sujetos que no responden, o que responden insuficientemente al tratamiento con lágrimas artificiales acuosas.

5 Las lágrimas artificiales, también conocidas como colirios lubricantes o sustitutos de lágrimas, se usan para el alivio y el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de ojos secos, y que normalmente pueden obtenerse sin receta (OTC). Estas son normalmente composiciones de base acuosa, en forma de disoluciones, pero también en forma de geles o pomadas que funcionan añadiendo humedad a los ojos, y habitualmente pueden comprender agentes lubricantes (por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carbometilcelulosa (CMC), poli(alcohol vinílico), polioles
10 líquidos tales como propilenglicol, polietilenglicol) y pueden contener aditivos que promueven la curación (por ejemplo, ácido hialurónico) o que imitan la composición de electrolitos de la película lagrimal natural, o que promueven la retención (por ejemplo, agentes gelificantes tales como carbómeros) de la composición sobre la superficie del ojo.

En una realización, las composiciones oftálmicas para uno cualquiera de los usos según la invención pueden usarse para tratar a pacientes con síntomas persistentes de la enfermedad de ojos secos y afecciones asociadas incluso tras un periodo de tratamiento con solo lágrimas artificiales acuosas a lo largo de un periodo de al menos 2 semanas, o al
15 menos 1 mes, o al menos aproximadamente 6 meses.

Una dosis de una composición para uno cualquiera de los usos según la presente invención y como se describe en una cualquiera de las realizaciones en la presente memoria se administra por vía tópica en forma de una única gota a un ojo de un sujeto. La gota puede administrarse a la superficie del ojo, preferiblemente a cualquier tejido o región de la superficie del ojo que es accesible para la administración tópica o instilación, por ejemplo a la córnea o la conjuntiva.
20 La única gota de la composición puede instilarse directamente sobre la superficie del ojo, tal como la superficie corneal del ojo, o alternativamente en un espacio, es decir, saco o bolsillo formado tirando suavemente hacia abajo del párpado inferior de un ojo.

Como se usa en la presente memoria, el término 'administración a un ojo' o 'por ojo' se refiere a la administración de una dosis dada, por ejemplo una única dosis, de una composición oftálmica según la invención a un ojo individual de un sujeto. Sin embargo, la terapia de la enfermedad de ojos secos y afecciones asociadas a la enfermedad de ojos secos como se describe en la presente memoria, debe entenderse que no se limita al tratamiento de un único ojo en un sujeto, sino que también incluye una terapia que implica la administración de composiciones según la presente invención a cada uno, es decir, ambos ojos de un sujeto que están afectados por la afección de ojos secos.
25

En una realización de la invención, las composiciones oftálmicas para cualquiera de los usos descritos en la presente memoria se administran a una dosis de una única gota dos veces al día por ojo. Por tanto, un paciente que se somete a tratamiento para ambos ojos según tal esquema de dosificación recibiría un total de dos gotas para cada ojo cada día de un periodo de tratamiento dado.
30

Cuando la composición oftálmica se administra más de una vez al día a cada ojo, es decir, dos veces al día por ojo, en una realización adicional, el intervalo de tiempo entre la administración tópica de la composición al ojo o la superficie del ojo de la primera dosis y la segunda dosis puede ser de al menos 4 horas, o al menos 6 horas, o al menos 12 horas.
35

En una realización adicional, las composiciones oftálmicas para cualquiera de los usos de la presente invención se administran a lo largo de un periodo de tratamiento de al menos 1 mes (cuatro semanas), y más al menos 3 meses (12 semanas). En otra realización, las composiciones oftálmicas para cualquiera de los usos de la presente invención pueden administrarse en una base continua mientras persistan los síntomas e indicadores de la enfermedad de ojos secos.
40

Las composiciones oftálmicas para cualquiera de los usos según la invención comprenden hasta el 1,0% (p/p) de etanol.

Como se usa en la presente memoria, el término "hasta aproximadamente" o "hasta" usado en el contexto de un parámetro, como en la presente memoria en relación con la cantidad de etanol en la composición, se refiere a cualquier valor del parámetro mayor que cero y hasta, e incluido, el parámetro definido. Por ejemplo, una cantidad de "hasta aproximadamente el 1,0% (p/p) de etanol" debe entenderse que incluye cualquier valor mayor que cero que oscila hasta e incluido el valor del 1,0% (p/p) de etanol, e incluiría, por ejemplo, valores tales como el 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7, 0,8, 0,9, 0,95%, 0,99% (p/p) de etanol, teniendo en cuenta cualquier grado de variabilidad habitualmente observado en la medición o determinación de este parámetro, usando las técnicas y equipos convencionales conocidos en el campo relevante.
45
50

En una realización de la invención, las composiciones para los usos terapéuticos descritas en la presente memoria pueden consistir esencialmente en el 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano, y el 1,0% (p/p) de etanol.

55 En realizaciones preferidas de la invención, las composiciones para cualquiera de los usos descritas en la presente memoria pueden preferiblemente comprender, o consistir en:

el 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano y el 0,5% (p/p) de etanol, o

el 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano y el 1,0% (p/p) de etanol.

5 Las composiciones para cualquiera de los usos de la invención se proporcionan preferiblemente como una disolución transparente, en donde la ciclosporina está completamente disuelta y en disolución en el 1-(perfluorobutil)pentano (en condiciones de temperatura ambiente, es decir, entre 15 y 25 °C). Si se incluye etanol, dichas composiciones también se proporcionan como una disolución transparente de ciclosporina disuelta y en disolución en 1-(perfluorobutil)pentano y el etanol. En una realización, las composiciones se proporcionan en forma estéril.

10 En otra realización, las composiciones oftálmicas para uno cualquiera de los usos según la presente invención están sustancialmente libres de agua y/o sustancialmente libres de un conservante. Como se entiende en la presente memoria, el término 'sustancialmente libre', o alternativamente 'esencialmente libre' en referencia a un constituyente de la composición se refiere a la presencia de dicho constituyente en no más que cantidades traza y que, si está presente en cantidades traza, el constituyente no proporciona una contribución técnica a la composición.

15 Preferiblemente, las composiciones oftálmicas para uno cualquiera de los usos según la presente invención están sustancialmente libres de agua, sustancialmente libres de un conservante y son eficaces en la inhibición del crecimiento microbiano.

20 En otra realización, las composiciones oftálmicas para uno cualquiera de los usos según la presente invención se caracterizan por un comportamiento de diseminación y humectación notable mediante el cual pueden diseminarse rápida y eficazmente sobre la superficie del ojo, tal como la superficie de la córnea y/o la conjuntiva. Por tanto, una gotita (gota) de las composiciones oftálmicas para uno cualquiera de los usos según la presente invención, cuando se administra a la superficie del ojo, conduce a una rápida diseminación de las composiciones sobre la superficie de la córnea y/o la conjuntiva.

Preferiblemente, las composiciones oftálmicas para uno cualquiera de los usos según la presente invención forman pequeñas gotitas (gotas), en el intervalo de 8-10 µl, tal como aproximadamente 10 µl cuando se administran a partir de un dispensador de gotas.

25 En otra realización preferida, las composiciones oftálmicas para uno cualquiera de los usos según la presente invención se caracterizan por la baja cantidad comparable de ciclosporina administrada en una única dosis por ojo, tal como aproximadamente 10 µg de ciclosporina administrada en una única dosis por ojo, o de aproximadamente 8 a 10 µg de ciclosporina administrada en una única dosis por ojo.

30 Como se usa en la presente memoria, el término "consiste" y los términos relacionados "que consiste" o "consisten" ha de entenderse que significan que no están presentes otras características, aparte de las precedidas por el término. En el contexto de las composiciones oftálmicas descritas en la presente memoria, si está presente cualquier otro constituyente o componente en la composición aparte de los precedidos por tal término, entonces está presente solo en cantidades traza o residuales de manera que no confiere relevancia o ventaja técnica con respecto al objeto de la invención, como puede entenderse adicionalmente por el término 'esencialmente' o "sustancialmente" usado conjuntamente con estos términos (por ejemplo, 'que consiste esencialmente en').

35 La composición oftálmica como se describe en una cualquiera de las realizaciones anteriores para uso terapéutico está dirigida preferiblemente a sujetos o pacientes humanos a los que se les ha diagnosticado y/o padecen enfermedad de ojos secos.

40 En un aspecto aún adicional (que no forma parte de la invención reivindicada), la divulgación se refiere también a un kit que comprende una composición oftálmica para uno cualquiera de los usos según la invención y cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente. En una realización, el kit comprende un recipiente para contener la composición oftálmica y un dispensador de gotas adaptado para administrar de aproximadamente 8 a 10 µl, o aproximadamente 10 µl de volumen de la composición por gota. El kit puede comprender también adicionalmente instrucciones para su uso, por ejemplo en forma de un prospecto, envase u otro medio legible, que indica el uso según uno cualquiera de los usos o métodos descritos en la presente memoria.

45 Como se entiende en la presente memoria, el dispensador de gotas puede ser un medio dispensador o aplicador que puede estar montado, fijado o conectado al recipiente para contener la composición oftálmica. Preferiblemente, el dispensador de gotas está adaptado para dispensar una única dosis en forma de una única gota de la composición. Más preferiblemente, el dispensador de gotas está adaptado para dispensar una única dosis de aproximadamente 8 a 10 µl de volumen, o está adaptado para dispensar una única dosis de aproximadamente 10 µl de volumen.

50 El recipiente para contener la composición oftálmica, como se entiende en la presente memoria, es preferiblemente de un volumen que puede contener una única dosis, pero más preferiblemente de un volumen que puede contener múltiples o una pluralidad de dosis de la composición.

55 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención, sin embargo, no debe entenderse que restringen el alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Configuración del estudio

5 Un estudio clínico de fase 2b/3, multicéntrico, aleatorizado, de doble enmascaramiento controlado por (vehículo) para evaluar la eficacia y seguridad de CyclASol® tópico para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de ojos secos. El estudio se enumera en clinicaltrials.gov con el número NCT03292809.

Los sujetos elegibles para aleatorizarse recibieron uno de los siguientes tratamientos para dosificar dos veces al día bilateralmente durante aproximadamente 85 días (de la visita 1 a la visita 5):

- 1) disolución oftálmica de CyclASol al 0,1% (disolución de ciclosporina A al 0,1%)
- 10 2) disolución oftálmica de vehículo (F4H5)

La disolución oftálmica de CyclASol al 0,1% es una disolución oftálmica transparente de ciclosporina A disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano. 1-(Perfluorobutil)pentano, abreviado comúnmente como F4H5, se usa como vehículo. El único otro componente en la formulación es etanol al 1,0% (p/p) como codisolvente. La dosis administrada de CyclASol, es decir, una única gota, tiene un volumen de aproximadamente 8-10 µl.

15 Se usó un periodo de preinclusión del estudio de 14 días para la selección de sujetos antes de la aleatorización. Durante este periodo, todos los sujetos recibieron Systane® Balance para dosificar dos veces al día bilateralmente.

El estudio implicaba 6 visitas a lo largo del transcurso de aproximadamente 14 semanas:

- Visita 0, - día -14 ± 2 días, cribado;
- Visita 1, día 1, momento basal/aleatorización;
- 20 Visita 2, día 15 ± 1 días, seguimiento de 2 semanas;
- Visita 3, día 29 ± 2 días, seguimiento de 4 semanas;
- Visita 4, día 57 ± 2 días, seguimiento de 8 semanas; y
- Visita 5, día 85 ± 2 días, seguimiento de 12 semanas y salida del estudio.

Población del estudio

25 Los pacientes incluidos en el estudio tenían que cumplir los siguientes criterios:

- (a) tener al menos 18 años de edad;
- (b) dar su consentimiento informado por escrito;
- (c) tener antecedentes notificados por el sujeto de enfermedad de ojos secos en ambos ojos durante al menos 180 días antes de la visita 0;
- 30 (d) estar usando en ese momento (en el plazo de 30 días antes de la visita 0) colirios y/o lágrimas artificiales sin receta (OTC) para los síntomas de ojos secos en la visita 0;
- (e) tener una puntuación de OSDI® total de ≥ 20 en la visita 0 y la visita 1;
- (f) tener una puntuación de tinción de fluoresceína corneal total de ≥ 10 (es decir, suma de regiones inferior, superior, central, nasal y temporal) según la escala de NEI en la visita 0 y visita 1;
- 35 (g) tener una puntuación de la conjuntiva de verde de lisamina total (suma de regiones temporal y nasal) de ≥ 2 según la escala de Oxford en la visita 0 y visita 1;
- (h) tener una puntuación de prueba de Schirmer sin anestesia de entre 1 mm y 10 mm incluidos en la visita 0 y la visita 1;
- (i) tener al menos un ojo, el mismo ojo, que satisface los criterios de inclusión f, g y h; y
- 40 (j) ser capaz y estar dispuesto a seguir las instrucciones y participar en todas las evaluaciones y visitas del estudio.

Cada sujeto no debe:

- a. tener ningún hallazgo clínicamente significativo con la lámpara de hendidura en la visita 0 que requiera tratamiento

médico de prescripción y/o que, en opinión del investigador, pueda interferir con los parámetros del estudio incluidos traumatismo, síndrome de Steven Johnson, enfermedad avanzada de la membrana basal epitelial;

- 5 b. tener blefaritis activa, disfunción de la glándula meibomiana (MGD) o inflamación del margen del párpado que requiera cualquier antibiótico tópico o sistémico o esteroide tópico u otro tratamiento médico de prescripción o tratamiento con toallitas de ácido hipocloroso en el plazo de los últimos 30 días antes de la visita 0 o que requerirá tal tratamiento durante el estudio. Cualquier otra terapia tal como lavados de párpados, toallitas de párpados, compresas húmedas tiene que ser estable en el plazo de los últimos 30 días antes de la visita 0 y el sujeto debe estar dispuesto a seguir con esas terapias durante el estudio;
- 10 c. tener una anatomía anómala de los párpados (por ejemplo, cierre incompleto de los párpados, entropión o ectropión) o parpadeo anómalo;
- d. tener enfermedad de ojos secos secundaria a cicatrización por, por ejemplo, irradiación, quemaduras alcalinas, penfigoide cicatricial o destrucción de células caliciformes de la conjuntiva (es decir, destrucción de células caliciformes de la conjuntiva debido a una deficiencia de vitamina A);
- e. tener un tumor maligno ocular o periocular;
- 15 f. tener cualquier defecto epitelial de la córnea, o tener en más de 2 de las 5 regiones de la córnea > 50% de tinción corneal confluyente;
- g. tener antecedentes de queratitis herpética;
- h. tener alergias oculares activas o alergias oculares que pueden activarse durante el periodo del estudio;
- 20 i. estar diagnosticado de infección sistémica u ocular en curso (bacteriana, viral o fúngica), incluida fiebre, o estar sometiéndose a tratamiento con antibióticos en la visita 0 o visita 1;
- j. haber llevado lentes de contacto en el plazo de 90 días antes de la visita 0 o anticipar el uso de lentes de contacto durante el estudio;
- k. haber usado cualquier colirio, gel o lavado en el plazo de 2 horas antes de la visita 0 o visita 1;
- l. haber usado ciclosporina A (CsA) tópica o Lifitegrast en el plazo de 60 días antes de la visita 0;
- 25 m. haber participado en un estudio de CyclASol previo (los pacientes que se asignaron a la rama de tratamiento con Restasis pueden entrar en el estudio);
- n. haberse sometido a cirugía intraocular o cirugía láser ocular en el plazo de 180 días antes de la visita 0, o tener planeada cualquier cirugía ocular o de párpados durante el periodo del estudio;
- o. ser una mujer embarazada, en lactancia o que planea quedarse embarazada;
- 30 p. no estar dispuesto a someterse a una prueba de embarazo en orina en la visita 0 y visita 5 (o visita de terminación temprana) si tiene capacidad gestante. Sin capacidad gestante se define como una mujer que está permanentemente esterilizada (es decir, se ha sometido a una histerectomía, ligadura de trompas bilateral u ooforectomía bilateral), o es posmenopáusica (es decir, sin menstruación durante 12 meses consecutivos);
- 35 q. ser una mujer con capacidad gestante que no está usando un medio anticonceptivo aceptable. Los métodos anticonceptivos aceptables incluyen anticonceptivos hormonales (es decir, anticonceptivos orales, implantables, inyectables o transdérmicos), anticonceptivos mecánicos (es decir, espermicida conjuntamente con una barrera tal como un diafragma o un preservativo), dispositivos intrauterinos (DIU), o la esterilización quirúrgica de la pareja. Para mujeres no activas sexualmente, la abstinencia puede considerarse un método adecuado de anticoncepción; sin embargo, si el sujeto se vuelve sexualmente activo durante el estudio, debe estar de acuerdo en usar un método anticonceptivo adecuado como se definió anteriormente durante el resto del estudio;
- 40 r. tener una enfermedad sistémica descontrolada;
- s. tener una alergia o sensibilidad conocida al fármaco del estudio o sus componentes: ciclosporina A (CsA) o alcanos semifluorados (SFA);
- t. tener rosácea ocular o periocular activa o un pterigión;
- 45 u. estar en ese momento incluido en un estudio de dispositivo o fármaco en investigación o haber usado un dispositivo o fármaco en investigación en el plazo de 60 días antes de la visita 0;
- v. haber usado cualquier medicamento tópico contra el glaucoma en el plazo de 90 días antes de la visita 0;
- w. haber usado cualquier esteroide ocular o facial tópico, o lágrimas de suero, o doxiciclina oral, o tetraciclina oral

en el plazo de 30 días antes de la visita 0;

x. haber usado esteroides sistémicos (incluidos esteroides dermatológicos de alta potencia o grandes áreas de tratamiento) o agentes inmunomoduladores en un régimen no estable en el plazo de 90 días antes de la visita 0 o anticipar su uso en un régimen no estable durante el periodo del estudio;

5 y. haber usado cualquier medicamento oral que se sabe que provoca secado ocular (por ejemplo, antihistamínicos o antidepresivos) en un régimen no estable en el plazo de 30 días antes de la visita 0 o anticipar un uso no estable de medicamento de secado ocular oral durante el estudio;

10 z. tener una agudeza visual corregida mayor que o igual a logMAR+0,7 como se evalúa mediante la escala del Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*, ETDRS) en cualquier ojo en la visita 0 o visita 1;

aa. tener una afección o estar en una situación (por ejemplo, barrera de lenguaje) que el investigador considera que puede poner al sujeto en un riesgo significativo, puede confundir los resultados del estudio o puede interferir con la participación del sujeto en el estudio significativamente; o

15 bb. haber recibido o retirado un tapón del punto lagrimal en el plazo de 90 días antes de la visita 0 o anticipar el implante o la retirada de un tapón del punto lagrimal durante el estudio.

El conjunto de pacientes de análisis completo fueron, respectivamente, 162 para el tratamiento con CyclAsol al 0,1% y 166 para el tratamiento con vehículo.

20 En el momento basal, el grupo de pacientes con CyclAsol al 0,1% tenía las siguientes características: una tinción de fluoresceína corneal total media en la escala de NEI (DE) de 11,5 (1,26); una tinción de fluoresceína corneal central media en la escala de NEI (DE) de 2 (0,51); una tinción de la conjuntiva media de 4,1 (1,70); un OSDI total medio (DE) de 46,9 (16,73); una gravedad de la sequedad por VAS (DE) de 68,5 (21,6); una puntuación de la prueba de Schirmer media de 5,2 (2,83).

25 En el momento basal, el grupo de pacientes con vehículo tenía las siguientes características: una tinción de fluoresceína corneal total media en escala de NEI (DE) de 11,5 (1,25); una tinción de fluoresceína corneal central media en escala de NEI (DE) de 2 (0,52); una tinción de la conjuntiva media de 4,3 (1,66); un OSDI total medio (DE) de 47,1 (16,41); una gravedad de la sequedad por VAS (DE) de 69,9 (20,5); una puntuación de la prueba de Schirmer media de 5,1 (2,64).

Instrucciones de uso

30 Se dio instrucciones a los sujetos para que instilaran una gota del tratamiento 1) o 2) en cada párpado inferior dos veces al día (por la mañana y por la noche antes de acostarse).

Criterios de evaluación

35 En cada visita durante el periodo de tratamiento, se evaluó a cada sujeto en cuanto a la eficacia del tratamiento usando pruebas que incluyen: tinción de fluoresceína corneal (clasificación de NEI); tinción de la conjuntiva (lisamina, clasificación de Oxford), así como cuestionarios de evaluación de síntomas del sujeto tales como el cuestionario de índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI, ref. Schiffman R.M. *et al* 2000; 118:615-621.) y la escala analógica visual (VAS).

Se obtuvieron las siguientes medidas de eficacia durante el estudio:

Medidas de eficacia primaria

40 Se sometieron a prueba los siguientes criterios de evaluación primarios en orden usando pruebas de secuencia fija jerárquicas:

1. Cambio desde el momento basal en la tinción de fluoresceína corneal total (escala de NEI) el día 29.
2. Cambio desde el momento basal en el índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) el día 29.

Las medidas de eficacia secundaria clave incluían:

45 - Tinción de fluoresceína corneal total (escala de NEI) y cambio desde el momento basal hasta cada visita posterior al momento basal medida (distinta del día 29)

- Índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) y cambio desde el momento basal hasta cada visita posterior al momento basal medida (distinta del día 29)

- Evaluación del principal/peor síntoma

- Puntuación de alteración de la lectura y cambio desde el momento basal hasta cada visita posterior al momento basal medida
 - Prueba de Schirmer sin anestesia y cambio desde el momento basal hasta cada visita posterior al momento basal medida
 - 5 - Tinción corneal central e inferior (escala de NEI) y cambios desde el momento basal hasta cada visita posterior al momento basal medida
- Medidas de eficacia secundaria:
- Evaluación de la lectura y cambio desde el momento basal hasta cada visita posterior al momento basal medida
 - 10 - Tinción de fluoresceína corneal de otras subregiones (escala de NEI) y cambios desde el momento basal hasta cada visita posterior al momento basal medida
 - Puntuaciones subtotales de índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) y cambios desde el momento basal hasta cada visita posterior al momento basal medida
 - Tinción de verde de lisamina de la conjuntiva por región y total (escala de Oxford) y cambios desde el momento basal hasta cada visita posterior al momento basal medida
 - 15 - Tiempo de ruptura de la película lagrimal (TFBUT) y cambio desde el momento basal hasta cada visita posterior al momento basal medida
 - Escala analógica visual (VAS) y cambios desde el momento basal para la gravedad de: sequedad, quemazón/escozor, sensación pegajosa, sensación de cuerpo extraño, picor, visión borrosa, sensibilidad a la luz, dolor y para la consciencia de los síntomas de ojos secos y frecuencia de sequedad hasta cada visita posterior al momento basal medida
 - 20 - Prueba InflammDry® (MMP-9) y cambio desde el momento basal hasta cada visita posterior al momento basal medida
 - Síntomas registrados en el diario del sujeto hasta cada visita posterior al momento basal medida
- Tinción corneal
- 25 Para la tinción corneal (Sook Chun Y *et al.*, Am J Ophthalmol. Mayo de 2014; 157(5):1097-102), se instilaron 5 µl de disolución de fluoresceína de sodio al 2% sin conservante en el fondo de saco conjuntival inferior de cada ojo. Con el fin de lograr una fluorescencia máxima, la tinción de fluoresceína se evalúa solo después de aproximadamente 3-5 minutos tras la instilación. Se usó un filtro amarillo Wratten n.º 12 para potenciar la capacidad de clasificar la tinción de fluoresceína.
 - 30 La tinción se clasificó con la escala de clasificación de NEI (sistema de clasificación del National Eye Institute), clasificándose solo la córnea. Se obtuvieron puntuaciones de tinción de fluoresceína corneal para cada una de las regiones inferior, superior, central, temporal y nasal de la córnea basándose en una escala de 0-3, donde una puntuación de 0 significa que no se observa tinción. El término "puntuación total de tinción de fluoresceína corneal total" se refiere a una suma de puntuaciones de las regiones inferior, superior, central, temporal y nasal de la córnea.
 - 35 Tinción de verde de lisamina de la conjuntiva
- La tinción de verde de lisamina de la conjuntiva (Bron A.J. *et al.*, Cornea. 2003; 22:640-650) se realizó mediante la instilación de 10 µl de disolución de verde de lisamina en el fondo de saco conjuntival inferior de un sujeto. Después de esperar aproximadamente 30 segundos, se evaluó la tinción. Se dio instrucciones al sujeto para que parpadeara varias veces para distribuir el verde de lisamina. La tinción se clasificó con la escala de clasificación de Oxford. En la presente memoria, la tinción de lisamina está representada por puntos puntuados en una serie de paneles (A-E). La tinción oscila entre 0-5 para cada panel y 0-10 para la conjuntiva interpalpebral expuesta total. Tanto las regiones nasal como temporal se clasificaron por separado. Una puntuación de 0 significa ausencia de tinción. Se obtuvieron puntuaciones de tinción de verde de lisamina de la conjuntiva total, refiriéndose a la suma de puntuaciones de tanto las regiones temporal como nasal de la conjuntiva.
- 40
 - 45 Índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI)
- El índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) (ref. Schiffman RM, *et al.*, Arch Ophthalmol. 2000; 118:615-621) es una herramienta de investigación usada para la evaluación de los síntomas de irritación ocular en la enfermedad de ojos secos y cómo afectan al funcionamiento relacionado con la visión. Es un cuestionario de 12 puntos que evalúa los síntomas de ojos secos y los efectos sobre la visión relacionada con la visión en la última semana de la vida de un paciente. El cuestionario tiene 3 subescalas: síntomas oculares, función relacionada con la visión y desencadenantes ambientales. Los pacientes clasifican sus respuestas en una escala de 0 a 4 correspondiendo 0 a
- 50

“nada de tiempo” y correspondiendo 4 a “todo el tiempo”. Se calcula una puntuación final que oscila entre 0 y 100.

Las preguntas evalúan los síntomas de ojos secos que experimenta el paciente en el plazo de la última semana incluidos los siguientes: sensibilidad a la luz, sensación arenosa, dolor o molestias en los ojos, borrosidad y mala visión; función relacionada con la visión, en cuanto a problemas en: lectura, conducir por la noche, trabajar con un ordenador o cajero automático, ver la televisión; y en cuanto a factores o desencadenantes ambientales, es decir, molestias durante: condiciones ventosas, lugares con poca humedad y zonas con aire acondicionado. Se obtienen subtotaletas para todas las preguntas, así como el número total de preguntas respondidas. El índice OSDI se evalúa basándose en una escala de 0 a 100, representando puntuaciones más altas una mayor discapacidad. El índice OSDI se calcula a partir de la suma de las puntuaciones multiplicada por un factor de 25, sobre el número total de preguntas respondidas.

Escala analógica visual (VAS)

Se pidió a los sujetos que clasificaran sus síntomas oculares (ambos ojos simultáneamente) debidos a la sequedad ocular en un cuestionario de 10 puntos y se les pidió que colocaran una marca vertical sobre la línea horizontal comenzando en el valor del 0%, correspondiente a la ausencia de molestias, y terminando en un valor del 100%, correspondiente a molestias máximas, para indicar el nivel de molestias. Se les preguntó a los sujetos sobre cada uno de los siguientes: sequedad (correspondiente a la primera pregunta en el cuestionario VAS, y a la que también se hace referencia en el texto y en los gráficos como gravedad de la sequedad), sensación pegajosa (pregunta 2), quemazón/escozor (pregunta 3), sensación de cuerpo extraño (pregunta 4), picor (pregunta 5), visión borrosa (pregunta 6), sensibilidad a la luz (pregunta 7) y dolor (pregunta 8). Se les preguntó también a los sujetos sobre su consciencia de sus síntomas de ojos secos (pregunta 9) y frecuencia de sequedad (pregunta 10), en cuanto al porcentaje de tiempo. Para estas dos preguntas, el valor del 0% corresponde a ‘nunca’ y un valor del 100% corresponde a “todo el tiempo”. La longitud de la línea de evaluación de la escala es de 100 mm (10 cm), proporcionándose una clasificación cada 10 mm (que sugiere el 10%, 20%, etc.).

Puede hacerse una comparación entre los valores indicados por el paciente en cada visita, en comparación con los valores basales en la visita 1 del día 1, para determinar la eficacia del tratamiento.

Prueba de Schirmer I (sin anestesia)

La prueba de Schirmer I se realiza según el siguiente procedimiento. No secar antes de la prueba. Usar una tira estéril de prueba de Schirmer Tear Flo, se hace una doblez en la tira en línea con la muesca de la tira. Se da instrucciones al sujeto para que mire hacia arriba y hacia dentro. Se coloca la tira de prueba de Schirmer en el margen inferior del párpado temporal de cada ojo de manera que la tira quede bien ajustada. Se da instrucciones a los sujetos para que cierren sus ojos. Transcurridos 5 minutos, se retira la tira de Schirmer. Se registró la longitud del área humedecida (mm) para cada ojo.

Tiempo de ruptura de la película lagrimal (TFBUT)

El examinador instiló 5 μ l de una disolución de fluoresceína de sodio al 2% sin conservante en el fondo de saco conjuntival inferior de cada ojo. Para mezclar a fondo la fluoresceína con la película lagrimal, se dio instrucciones al sujeto para que parpadeara varias veces. Con el fin de lograr una fluorescencia máxima, el examinador debe esperar aproximadamente 30 segundos después de la instilación antes de evaluar el TFBUT.

Con la ayuda de una lámpara de hendidura, el examinador monitorizó la integridad de la película lagrimal, anotando el tiempo que tardan en formarse micelas desde el momento en que se abre el ojo. Se midió el TFBUT en segundos usando un cronómetro y un sistema de grabación de imágenes digitales para el ojo derecho seguido por el ojo izquierdo. Se usó un filtro amarillo Wratten n.º 12 para potenciar la capacidad de clasificar el TFBUT.

Para cada ojo, se tomaron dos mediciones y se calculó el promedio a menos que las dos mediciones tuvieran una diferencia de >2 segundos y fueran cada una de <10 segundos, en cuyo caso se tomaría una tercera medición y se calcularía el promedio de las dos más cercanas de las tres. Todos los valores se registraron en el documento fuente.

Resultados del estudio

Se observó que el tratamiento con CyclAsol en pacientes con enfermedad de ojos secos, que tienen en el momento basal una puntuación de OSDI total de igual o mayor que 45 (≥ 45) obtenida en la primera visita (puntuación basal) era particularmente eficaz (figura 1). Se observó que hubo un cambio significativo desde el momento basal del OSDI total durante el tratamiento. En particular, y en comparación con el vehículo, CyclAsol también tuvo un efecto notable en el grupo de pacientes que tenían un OSDI total de ≥ 55 en el momento basal (figura 2).

También se observó, en comparación con la población general de pacientes en el estudio, que el cambio medio desde el momento basal de OSDI total a lo largo del transcurso de 12 semanas de tratamiento con Cyclasol era generalmente más significativo para pacientes que tenían un OSDI ≥ 45 o ≥ 55 .

También se encontró que, en comparación con el vehículo, la consciencia y frecuencia globales de los síntomas de

enfermedad de ojos secos, evaluadas usando la prueba de escala analógica visual (VAS) de síntomas de ojos secos, se redujeron significativamente, en comparación con la puntuación de la visita basal, ya después de solo 4 semanas de duración del tratamiento con CyclASol (figura 3).

5 Para la gravedad de la sequedad, que corresponde a la pregunta relacionada con el síntoma de “sequedad” en el cuestionario de VAS, también se observó que el cambio medio desde el momento basal era significativo, ya a las 4 semanas de tratamiento en cuanto a una reducción en el nivel de gravedad de la sequedad. Los valores basales para la gravedad de la sequedad por VAS fueron de 68,5 y 69,9 para CyclASol al 0,1% y vehículo, respectivamente.

10 De manera similar, también se observó una reducción en la gravedad de la visión borrosa, que se evalúa como parte de la prueba de VAS (escala analógica visual). En la visita de criterios de evaluación primarios, se mostró una mejora estadísticamente significativa ($p=0,02-0,03$) de los síntomas para los síntomas mostrados en la figura 3.

15 También se encontró que la proporción de pacientes en el estudio que tenían una mejora de al menos el 25% o más (en comparación con los valores de la visita basal), en cuanto a una reducción en la gravedad de la sequedad como se determina mediante la prueba de VAS, era mayor para CyclASol en todas las visitas en comparación con el vehículo. La proporción de pacientes con una tasa de respuesta del 25% o más a partir del tratamiento con CyclASol, con respecto a una reducción en la gravedad de la sequedad, fue de aproximadamente un 26%, ya en la semana 2 del tratamiento. A las 4 semanas, a las 8 semanas y a las 12 semanas, se observó que el porcentaje de pacientes con una tasa de respuesta del 25% o más, es decir, con una mejora del 25% o más, para la reducción de la gravedad de la sequedad, era del 33%, 37% y 39%, respectivamente. De manera similar, se observó que la tasa de pacientes que responden para la reducción en la frecuencia de sequedad experimentada por los pacientes, en cuanto a pacientes que tenían un grado del 25% o más de mejora (en comparación con los valores de la visita basal), como se determinó mediante las pruebas de VAS, era también mayor para el tratamiento con CyclASol en comparación con el vehículo. La proporción de pacientes con una tasa de respuesta del 25% o más a partir del tratamiento con CyclASol, con respecto a una reducción en la frecuencia de sequedad, fue del 24% ya en la semana 2 del tratamiento. A las 4 semanas, a las 8 semanas y a las 12 semanas, se observó que el porcentaje de pacientes con una tasa de respuesta del 25% o más para la reducción en la frecuencia de sequedad era del 34%, 42% y 37%, respectivamente.

20 El criterio de valoración primario del estudio a las 4 semanas se cumplió con alta significación estadística y clínica, como se muestra en las figuras 5 y 6. La aparición del efecto sobre la tinción de fluoresceína corneal total fue tan pronto como dos semanas y se mantuvo durante toda la duración del estudio (figura 5). El valor basal medio para tCFS para CyclASol al 0,1% y vehículo fue de 11,5 para ambos grupos. Como se muestra en la figura 6, más del 50% de todos los pacientes respondieron a CyclASol al 0,1% con una mejora de ≥ 3 grados en la tinción de fluoresceína corneal total después de 4 semanas de tratamiento.

25 La región de la córnea que más se benefició del tratamiento con CyclASol al 0,1% fue la zona central, que es la región más importante para la función visual. Como se muestra en la figura 7, se obtuvo una mejora en la tinción de fluoresceína corneal central de ≥ 1 grado en el 58,6% de los sujetos que se sometieron al tratamiento con CyclASol al 0,1% después de 4 semanas de tratamiento.

30 También se obtuvo una alta tasa de pacientes que responden en la conjuntiva. En la figura 8 se muestra que, después de 12 semanas de tratamiento, el 50,3% de los pacientes que se sometieron al tratamiento con CyclASol al 0,1% mejoraron al menos 2 grados en la puntuación de tinción de verde de lisamina de la conjuntiva, que es un signo relevante de salud ocular. La figura 9 muestra el cambio desde el momento basal de la tinción de verde de lisamina de la conjuntiva en las dos poblaciones de pacientes. Los valores basales para el grupo de CyclASol al 0,1% y el grupo de vehículo son respectivamente de 4,1 y 4,3.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición oftálmica que comprende el 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano y hasta el 1,0% (p/p) de etanol, para su uso en un método de tratamiento de queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos), en donde el método comprende una etapa de administrar por vía tópica la composición a un ojo de un paciente dos veces al día por ojo como una única gota que tiene un volumen de 8 a 10 μ l, y en donde el paciente tiene una puntuación de índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) total de igual o mayor que 55.
- 10 2. Una composición oftálmica que comprende el 0,1% (p/v) de ciclosporina disuelta en 1-(perfluorobutil)pentano y hasta el 1,0% (p/p) de etanol para su uso en un método de tratamiento y/o de mejora de los síntomas asociados con queratoconjuntivitis seca (ojos secos), en donde los síntomas son sequedad y visión borrosa, en donde el método comprende una etapa de administrar por vía tópica la composición a un ojo de un paciente dos veces al día por ojo como una única gota que tiene un volumen de 8 a 10 μ l, y en donde el paciente tiene una puntuación de índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) total de igual o mayor que 55.
- 15 3. La composición oftálmica para su uso según la reivindicación 2, en donde la sequedad (gravedad de la sequedad), la visión borrosa, se determinan en una escala analógica visual (VAS) en una escala del 0% al 100%, en donde, para la sequedad y la visión borrosa, la escala del 0% al 100% es el nivel en porcentaje de las molestias que experimenta un paciente.
- 20 4. La composición oftálmica para su uso según la reivindicación 1, en donde el paciente tiene al menos un ojo, o ambos ojos con una cualquiera o una combinación de i. una puntuación de tinción de fluoresceína corneal central (escala de NEI) de 2 o más, ii. una puntuación de tinción de fluoresceína corneal inferior (escala de NEI) de 2 o más, iii. una puntuación de tinción de fluoresceína corneal total (escala de NEI) de 11 o más.
- 25 5. La composición oftálmica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición consiste en el 0,1% (p/v) de ciclosporina, 1-(perfluorobutil)pentano y hasta el 1,0% (p/p) de etanol.
- 30 6. La composición oftálmica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición se usa para tratar y reducir el daño de la superficie ocular de la córnea, y en donde el sujeto tiene una puntuación de tinción de fluoresceína corneal total de al menos igual a, o mayor que 10, o mayor que 11.
- 35 7. La composición oftálmica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición se usa para reducir el daño de la córnea y/o la conjuntiva, en donde el sujeto tiene una puntuación de tinción de fluoresceína corneal central de al menos igual a, o mayor que 2 basándose en la escala de clasificación de NEI de 0-3; y opcionalmente, una puntuación de tinción de la conjuntiva de verde de lisamina total (suma de regiones temporal y nasal) basándose en la escala de Oxford, de al menos igual a, o mayor que 2.
- 40 8. La composición oftálmica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición es eficaz en la reducción del daño de la superficie ocular.
- 45 9. La composición oftálmica para su uso según la reivindicación 8, en donde el daño de la superficie ocular se selecciona de daño de la superficie ocular de la región corneal central y daño de la superficie ocular de la región corneal inferior.
- 50 10. La composición oftálmica para su uso según la reivindicación 8 o 9, en donde el tratamiento es eficaz en la reducción de la puntuación de tinción de fluoresceína corneal total (suma de puntuaciones de tinción inferior, superior, central, nasal y temporal; escala de NEI) en un número entero de al menos 3 grados en el plazo de un periodo de al menos 8 semanas o 4 semanas.
- 55 11. La composición oftálmica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el paciente tiene al menos un ojo con uno cualquiera o una combinación de criterios seleccionados del grupo que consiste en:
- un valor de tinción de fluoresceína corneal total en el intervalo de 10 a 15, preferiblemente de 10 a 13 (escala de NEI);
 - un valor de tinción de fluoresceína corneal central en el intervalo de 1 a 3 (escala de NEI); preferiblemente de 2 a 3 (escala de NEI)
 - una puntuación de tinción de la conjuntiva de verde de lisamina total en el intervalo de 2 a 6, preferiblemente de 3 a 5;
 - una puntuación de prueba de Schirmer sin anestesia en el intervalo de 2 a 8 mm.
- 60 12. La composición oftálmica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el paciente tiene una puntuación de prueba de Schirmer sin anestesia en al menos un ojo en el intervalo de 3 a 7 mm, preferiblemente en el intervalo de 4 a 6 mm, más preferiblemente de 5 mm.
- 65 13. La composición oftálmica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el

paciente tiene antecedentes de queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos) en uno o ambos ojos durante al menos seis meses, o en donde el paciente no respondía o respondía insuficientemente al tratamiento previo para la queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos).

5 14. La composición oftálmica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la enfermedad de ojos secos es enfermedad de ojos secos evaporativa.

15. La composición oftálmica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la enfermedad de ojos secos es enfermedad de ojos secos deficiente acuosa.

10 16. La composición oftálmica para su uso según la reivindicación 13, en donde el paciente no respondía o respondía insuficientemente a un tratamiento previo para la queratoconjuntivitis seca (enfermedad de ojos secos), y en donde dicho método de tratamiento previo se selecciona de administración de inmunosupresores acuosos tópicos, administración de corticosteroides tópicos y administración de lágrimas artificiales acuosas tópicas.

OSDI total (cambio desde el momento basal)
se incluyen solo pacientes con OSDI total ≥ 45 en el momento basal

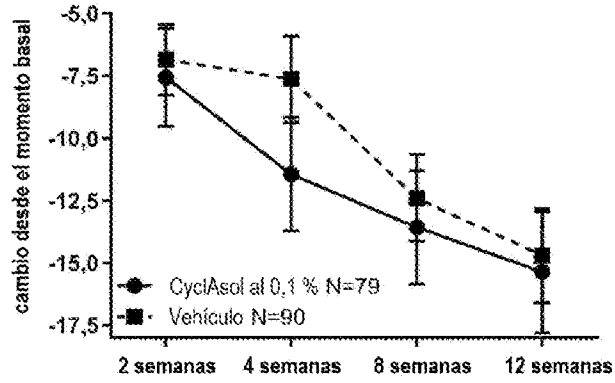


Fig. 1

OSDI total (cambio desde el momento basal)
se incluyen solo pacientes con OSDI total ≥ 55 en el momento basal

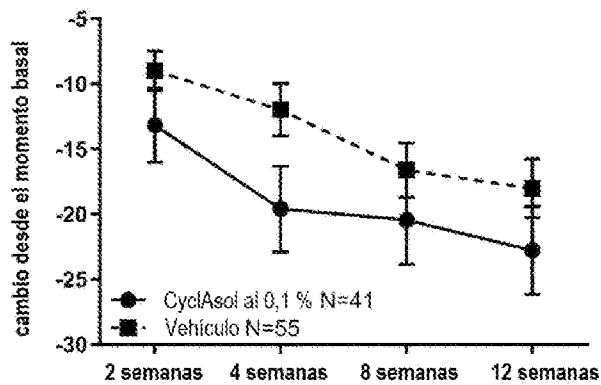


Fig. 2

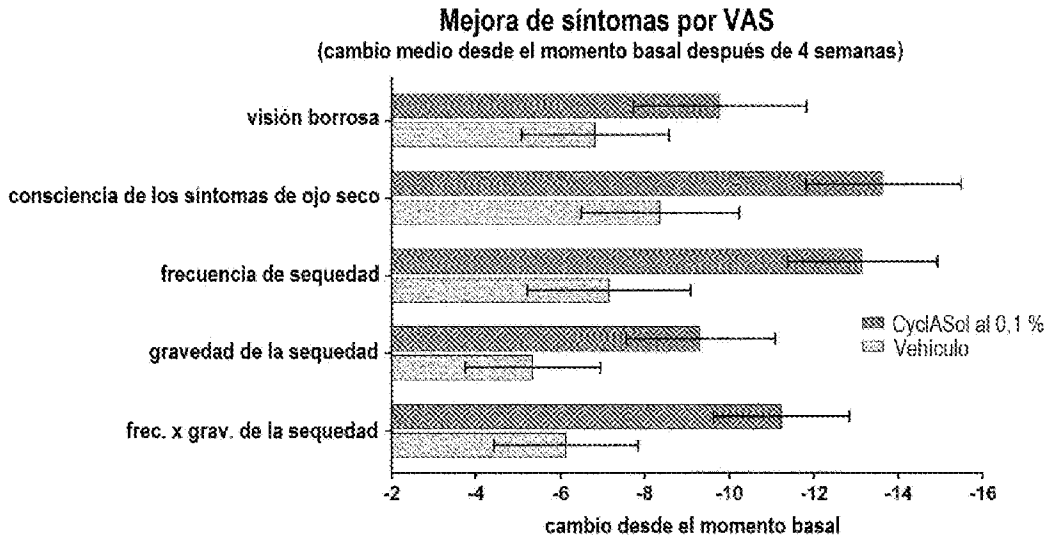


Fig. 3

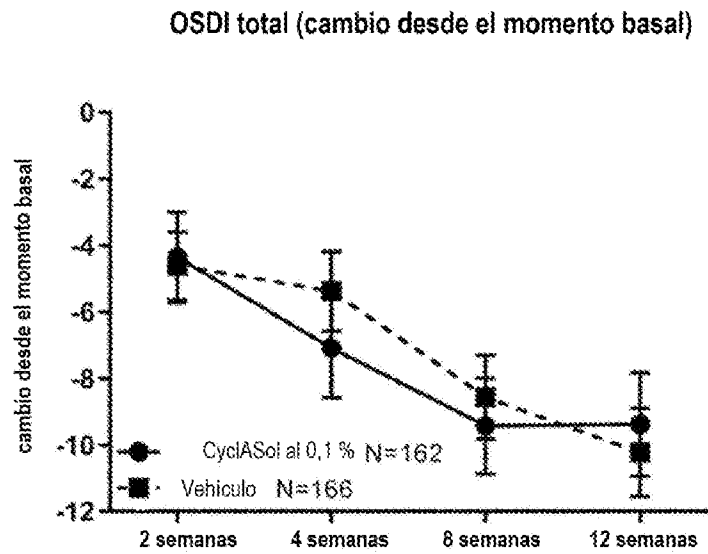


Fig. 4

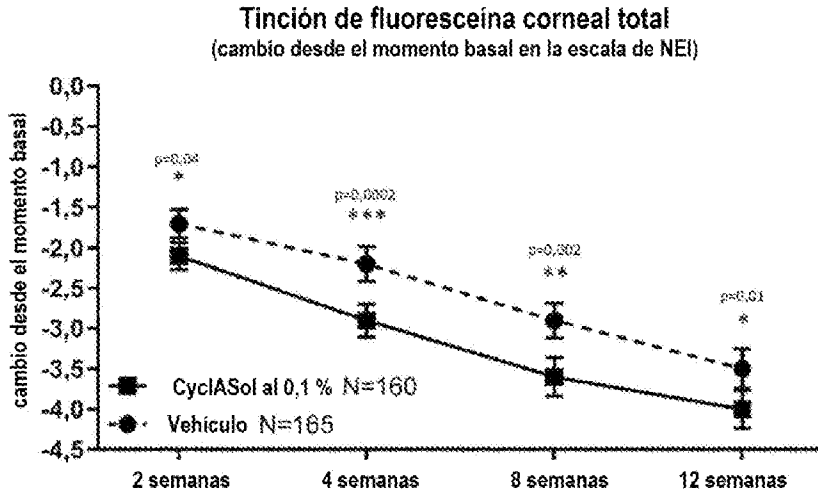


Fig. 5

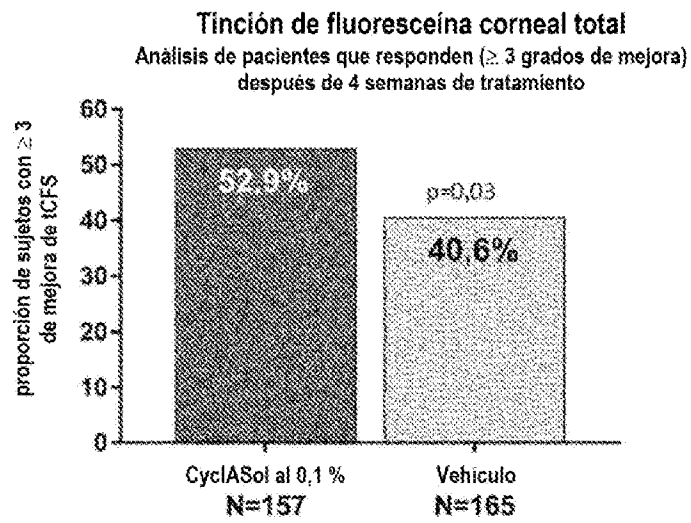


Fig. 6

Tinción de fluoresceína corneal central
Análisis de pacientes que responden (≥ 1 grado de mejora)
después de 4 semanas de tratamiento

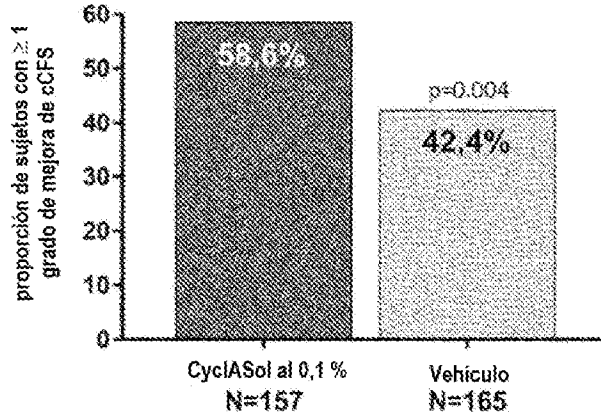


Fig. 7

Tinción de verde de lisamina de la conjuntiva
Análisis de pacientes que responden (≥ 2 grados de mejora)
después de 12 semanas de tratamiento

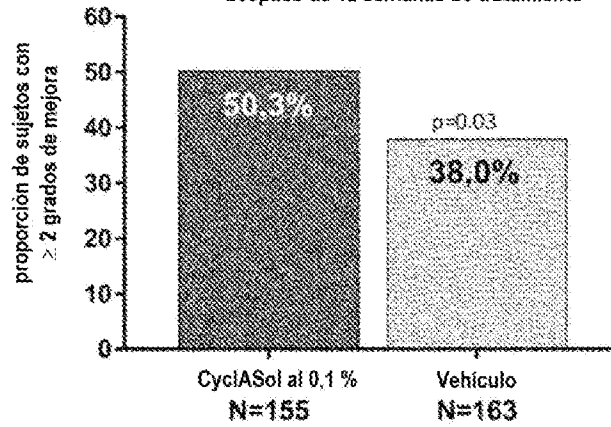


Fig. 8

**Tinción de verde de lisamina de la conjuntiva
(cambio desde el momento basal en la escala de Oxford)**

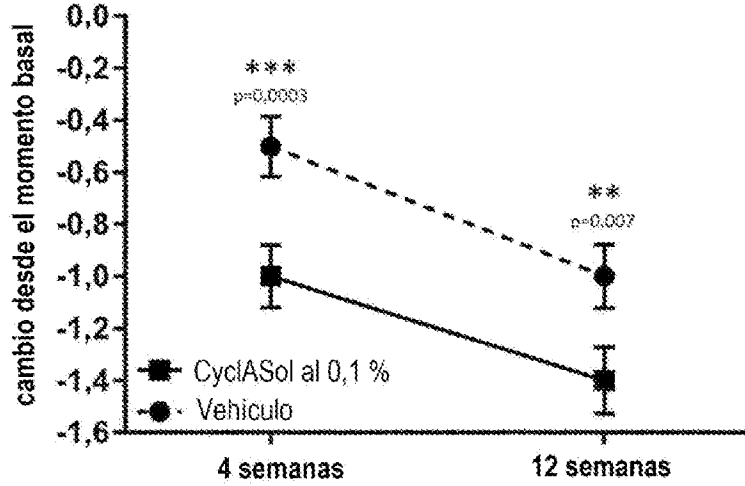


Fig. 9

Tamaño de impresión crítico de IReST

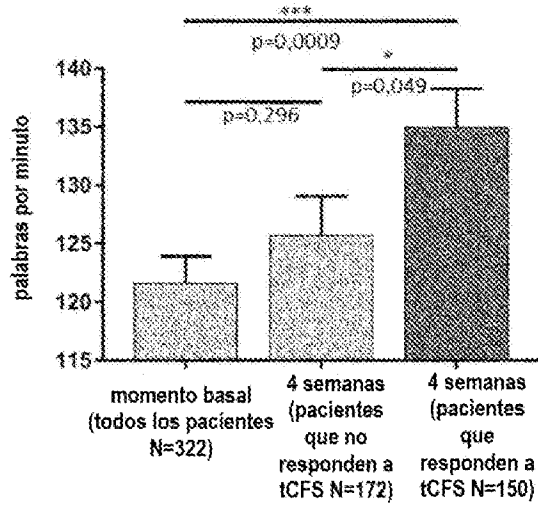


Figura 10

Tamaño de impresión crítico de IReST

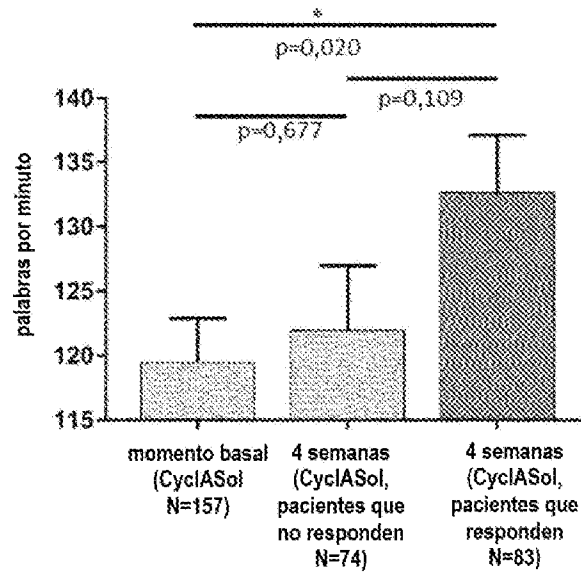


Figura 11