

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 835 398**

51 Int. Cl.:

A61K 31/417 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2014** **PCT/US2014/014070**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014** **WO14121028**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2014** **E 14746563 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2020** **EP 2950800**

54 Título: **Métodos y composiciones para la administración oftálmica diaria de fentolamina para mejorar el rendimiento visual**

30 Prioridad:

01.02.2013 US 201361759542 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2021

73 Titular/es:

OCUPHIRE PHARMA, INC. (100.0%)
6894 Lakemont Circle
West Bloomfield, MI 48323, US

72 Inventor/es:

MEYER, ALAN

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 835 398 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

Métodos y composiciones para la administración oftálmica diaria de fentolamina para mejorar el rendimiento visual

5 Campo

La descripción proporciona métodos, composiciones, y kits que contienen fentolamina para mejorar el rendimiento visual. En particular, la descripción proporciona una mejora en el rendimiento visual, tal como mejora en la agudeza visual, mediante la administración oftálmica diaria de una solución de fentolamina al ojo de un paciente a la hora de acostarse o cerca de la hora de acostarse del paciente por un período prolongado mientras que minimiza la aparición de efectos secundarios adversos, tal como enrojecimiento de los ojos durante las horas de vigilia del paciente.

15 Antecedentes

El rendimiento visual deficiente puede tener un impacto negativo significativo en la calidad de vida de un paciente, que afecta, por ejemplo, la capacidad para realizar las tareas diarias habituales, que se realizan en la escuela y se realizan en el trabajo. La incapacidad para ver con claridad puede impactar a las personas durante las condiciones habituales de luz diurna y durante las condiciones de poca luz, tal como la noche. Un tipo de problema de visión que experimenta un número sustancial de pacientes es una visión nocturna deficiente. La incapacidad de ver con claridad bajo tales condiciones de poca luz puede hacer difícil y/o peligroso para un paciente operar un vehículo de motor en la noche. Los pacientes que tienen más probabilidades de experimentar problemas de visión nocturna incluyen aquellos que padecen miopía nocturna, que tienen catarata cortical ecuatorial, que han tenido cirugía para insertar una lente intraocular y/o se sometieron a cirugía LASIK. Los síntomas ilustrativos de visión nocturna deficiente incluyen deslumbramiento, halos, destellos de estrellas, patrones de imagen fantasma, y/o percepción de la profundidad deficiente.

Se han que se describe determinadas terapias para mejorar el rendimiento visual. Por ejemplo, Bernstein Center for Visual Performance ofrece programas que utilizan ayudas visuales, tales como rompecabezas, estereoscopios, y anteojos, que se diseñan para mejorar el rendimiento visual. La Patente de los Estados Unidos número 6,291,498 describe el uso de fentolamina para, por ejemplo, optimizar el tamaño de la pupila en un paciente. Sin embargo, un efecto secundario adverso de la fentolamina que se administra al ojo de un paciente es el enrojecimiento de los ojos. Existe la necesidad de métodos y composiciones que proporcionen al paciente una mejora del rendimiento visual durante las horas de vigilia del paciente, mientras que minimiza la aparición y/o el grado de enrojecimiento de los ojos que causa la fentolamina durante las horas de vigilia del paciente.

La presente descripción aborda la necesidad que se menciona anteriormente de métodos y composiciones para alcanzar una mejora del rendimiento visual mientras que minimiza la aparición y/o el grado de enrojecimiento de los ojos que causa la fentolamina durante las horas de vigilia del paciente, y la descripción proporciona otras ventajas relacionadas.

El documento WO2011/050018 describe composiciones para controlar la dilatación de la pupila que comprenden de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 1,0 % en peso de un antagonista del receptor alfa-adrenérgico seleccionado de fentolamina, mesilato de fentolamina, o una sal de fentolamina; y al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en un tampón, agente de tonicidad, conservante, antioxidante, surfactante, solubilizante, cosolvente, y una combinación de los mismos.

El documento US2005/0080056 describe formulaciones oftálmicas que incluyen uno o más agentes activos que actúan para optimizar el reflejo de la luz de la pupila mientras minimizan, o eliminan eficazmente, cualquier enrojecimiento ocular no deseado en respuesta a su aplicación.

El documento US2002/0187986 describe formulaciones oftálmicas que reducen la dilatación en la luz tenue y reducen el enrojecimiento.

55 Resumen

De acuerdo con aspectos de la invención, se proporciona fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

La descripción proporciona métodos, composiciones, y kits que contienen fentolamina para mejorar el rendimiento visual. Un aspecto de la descripción proporciona una mejora en el rendimiento visual, tal como mejora en la agudeza visual, mediante la administración oftálmica diaria de una solución de fentolamina al ojo de un paciente a la hora de acostarse o cerca de la hora de acostarse del paciente por un período prolongado mientras que minimiza la aparición de efectos secundarios adversos, tal como enrojecimiento de los ojos durante las horas de vigilia del paciente. Los métodos y composiciones proporcionan beneficios particulares a los pacientes que padecen de un rendimiento visual reducido durante las condiciones habituales de luz diurna y durante las condiciones de poca luz,

tal como la noche. Un beneficio de administrar la solución oftálmica a la hora de acostarse es que el paciente no experimentará, de forma deseable, ningún enrojecimiento significativo de los ojos durante las horas de vigilia. Otro beneficio que proporciona la descripción es que se alcanza una mejora del rendimiento visual sin disminución en la eficacia de la solución de fentolamina incluso después de la administración diaria por un período prolongado de tiempo. Se describen más abajo aspectos y modalidades ilustrativas de la descripción.

Otro aspecto de la descripción proporciona un método para mejorar el rendimiento visual en un paciente mientras que minimiza el enrojecimiento de los ojos durante las horas de vigilia del paciente. El método comprende administrar al ojo de un paciente una vez al día a la hora de acostarse o cerca de la hora de acostarse del paciente por al menos cinco días consecutivos una dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma suficiente para proporcionar una mejora del rendimiento visual por al menos veinte horas, en donde el paciente experimenta un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de dos grados que se miden mediante el uso de la Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la CCLRU durante las horas de vigilia del paciente en comparación con el nivel de enrojecimiento de los ojos del paciente sin recibir dicha dosificación.

El enrojecimiento de los ojos es un efecto secundario indeseable que experimentan determinados pacientes cuando se administra fentolamina al ojo. La presente descripción proporciona una mejora en el rendimiento visual durante las horas de vigilia del paciente, mientras que minimiza el enrojecimiento de los ojos que experimenta el paciente durante las horas de vigilia.

Otro aspecto de la descripción proporciona un método para reducir el diámetro de la pupila en un paciente mientras se minimiza el enrojecimiento de los ojos durante las horas de vigilia del paciente. El método comprende administrar al ojo de un paciente una vez al día a la hora de acostarse o cerca de la hora de acostarse del paciente por al menos cinco días consecutivos una dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma suficiente para reducir el diámetro de la pupila por al menos veinte horas, en donde el paciente experimenta un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de dos grados que se miden con la Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la CCLRU durante las horas de vigilia del paciente en comparación con el nivel de enrojecimiento de los ojos del paciente sin recibir dicha dosificación. Se contempla la reducción en el diámetro de la pupila para proporcionar mejoras en el rendimiento visual.

Otro aspecto de la descripción proporciona un método para reducir un foco aberrante de rayos de luz dispersos en el ojo de un paciente mientras que minimiza el enrojecimiento de los ojos durante las horas de vigilia del paciente. El método comprende administrar al ojo de un paciente una vez al día a la hora de acostarse o cerca de la hora de acostarse del paciente por al menos cinco días consecutivos una dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma suficiente para reducir el foco aberrante de los rayos de luz dispersos en el ojo de un paciente por al menos veinte horas, en donde el paciente experimenta un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de dos grados que se miden mediante el uso de la Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la CCLRU durante las horas de vigilia del paciente en comparación con el nivel de enrojecimiento de los ojos del paciente sin recibir dicha dosificación. Se contempla la reducción del foco aberrante de los rayos de luz dispersos en el ojo de un paciente para proporcionar una mejora en el rendimiento visual.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** es un gráfico de líneas que muestra el porcentaje de ojos que mostraron al menos un 50 % de mejora en la sensibilidad al contraste con respecto al momento inicial que sigue la administración diaria de mesilato de fentolamina, como se describe en el Ejemplo 1 donde se midió la sensibilidad al contraste del paciente en los días 1, 4, 8, y 15 del estudio dos horas después de la administración de la dosis de ese día.

La **Figura 2** es un gráfico de líneas que muestra el porcentaje de ojos que mostraron al menos un 50 % de mejora en la sensibilidad al contraste con respecto al momento inicial antes de la administración diaria de mesilato de fentolamina, como se describe en el Ejemplo 1 donde se midió la sensibilidad al contraste del paciente en los días 1, 4, 8, y 15 del estudio antes de la administración de la dosis de ese día.

La **Figura 3** es un gráfico de líneas que muestra el porcentaje de ojos que mostraron al menos un 50 % de mejora en la sensibilidad al contraste con respecto al momento inicial antes de la administración diaria de mesilato de fentolamina, como se describe en el Ejemplo 1 donde se midió la sensibilidad al contraste del paciente en los días 1, 4, 8, 15, y 32 del estudio antes de la administración de la dosis de ese día.

La **Figura 4A** es un gráfico de barras que muestra el porcentaje de ojos con al menos un 50 % de mejora en la sensibilidad al contraste después de la última dosis de mesilato de fentolamina durante el segundo período del estudio, como se describe en el Ejemplo 1.

La **Figura 4B** es un gráfico de barras que muestra el porcentaje de ojos con al menos un 10 % de reducción en el diámetro de la pupila después de la última dosis de mesilato de fentolamina durante el segundo período del estudio, como se describe en el Ejemplo 1.

La **Figura 5** representa gráficos de líneas múltiples que muestran el enrojecimiento de los ojos en pacientes antes y después de recibir mesilato de fentolamina en los días 1, 4, 8, y 15 del estudio, como se describe en el Ejemplo 1.

La **Figura 6** es un gráfico de barras que muestra el porcentaje de ojos con una mejora en la agudeza visual mesópica de bajo contraste (mLCVA), como se describe en el Ejemplo 1, donde los ojos recibieron ya sea placebo (P) o una solución de mesilato de fentolamina al 1 % (p/v).

La **Figura 7** es un gráfico de barras que muestra el porcentaje de ojos con una mejora en la agudeza visual fotópica de alto contraste (pHCVA), como se describe en el Ejemplo 1, donde los ojos recibieron ya sea placebo (P) o una solución de mesilato de fentolamina al 1 % (p/v).

La **Figura 8** es un gráfico de barras que muestra la media de la Puntuación de Mejora del Cuestionario de Funcionamiento Visual (VFQ) en el día 32 del estudio en sujetos con ≥ 50 % frente a < 50 % de mejora en la sensibilidad al contraste, como se describe en el Ejemplo 1, donde la abreviatura "CPD" se refiere a ciclos por grado.

La **Figura 9** es un gráfico de líneas que muestra la reducción en el diámetro de la pupila con respecto al momento inicial después de la administración diaria de mesilato de fentolamina, como se describe en el Ejemplo 1, donde se midió el diámetro de la pupila del paciente en los días 1, 4, 8, y 15 del estudio dos horas después de la administración de la dosis de ese día.

La **Figura 10** es un gráfico de líneas que muestra la reducción en el diámetro de la pupila con respecto al momento inicial antes de la administración diaria de mesilato de fentolamina, como se describe en el Ejemplo 1 donde se midió el diámetro de la pupila del paciente en los días 1, 4, 8, y 15 del estudio antes de la administración de la dosis de ese día.

La **Figura 11** representa el enrojecimiento de los ojos ilustrativo que se mide de acuerdo con (1) la Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la CCLRU, y (2) la Escala de Clasificación de Enrojecimiento NYX-001 que se usa en el Ejemplo 1.

La **Figura 12** es un gráfico de líneas que muestra la puntuación del enrojecimiento de los ojos para pacientes 0,5, 1, 2, 4, y 8 horas después de recibir placebo o una solución de mesilato de fentolamina, como se describe en el Ejemplo 2.

Descripción detallada

La descripción proporciona métodos, composiciones, y kits que contienen fentolamina para mejorar el rendimiento visual. Un beneficio de la descripción es que proporciona una mejora en el rendimiento visual, tal como mejora en la agudeza visual, durante las horas de vigilia del paciente mientras que minimiza la aparición de efectos secundarios adversos, tal como enrojecimiento de los ojos durante las horas de vigilia del paciente. Otro beneficio es que la descripción proporciona una mejora del rendimiento visual sin disminución en la eficacia de la solución de fentolamina incluso después de la administración diaria por un período prolongado de tiempo. Los métodos y composiciones proporcionan beneficios particulares a los pacientes que padecen de un rendimiento visual deficiente durante las condiciones de luz habituales y durante las condiciones de poca luz, tal como la noche. Varios aspectos de la descripción se exponen más abajo en secciones; sin embargo, los aspectos de la descripción que se describen en una sección en particular no se deben limitar a ninguna sección en particular.

Definiciones

Para facilitar la comprensión de la presente descripción, se definen más abajo un número de términos y frases.

Los términos "un", "una" y "el" cómo se usan en la presente descripción significan "uno o más" e incluyen el plural a menos que el contexto sea inapropiado.

Como se usa en la presente descripción, el término "paciente" se refiere a organismos a tratar mediante los métodos de la presente descripción. Tales organismos incluyen preferentemente, pero no se limitan a, mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos, y similares), y con mayor preferencia incluyen humanos.

Como se usa en la presente descripción, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto suficiente para efectuar resultados beneficiosos o que se desean. A menos que se especifique de cualquier otra manera, se puede administrar una cantidad efectiva en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones y no se pretende que se limite a una formulación o vía de administración particular. Como se usa en la presente descripción, el término "tratar" incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminuir, reducir, modular, mejorar o eliminar, que resulta en la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares, o la mejora de un síntoma del mismo.

Como se usa en la presente descripción, el término "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un portador, inerte o activo, que hace a la composición especialmente adecuada para su uso terapéutico in vivo o ex vivo.

Como se usa en la presente descripción, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de los portadores farmacéuticos estándar, tales como una solución salina de tampón fosfato, agua, emulsiones (por ejemplo, tales como emulsiones de aceite/agua o agua/aceite), y varios tipos de agentes humectantes. Las composiciones también pueden incluir estabilizantes y conservantes. Para ejemplos de portadores, estabilizadores y adyuvantes, ver Martin en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed., Mack Publ. Co., Easton, Pa. [1975].

Como se usa en la presente descripción, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, ácido o base) de un compuesto de la presente descripción que, tras la administración a un sujeto, es capaz de proporcionar un compuesto de esta descripción. Como es conocido por los expertos en la técnica, las "sales" de los compuestos de la presente descripción se pueden derivar de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos incluyen, pero no se limitan a, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfónico, el ácido bencenosulfónico, y similares. Otros ácidos, tales como el oxálico, mientras que no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como intermediarios en la obtención de los compuestos de la descripción y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), hidróxidos, amoníaco, y compuestos de fórmula $NW_4^{<+>}$, en donde W es alquilo C_{1-4} , y similares.

Ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato (mesilato), 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato, y similares. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente descripción que se combinan con un catión adecuado tal como Na^+ , NH_4^+ , y NW_4^+ (en donde W es un grupo alquilo C_{1-4}), y similares.

Para uso terapéutico, se contempla que las sales de los compuestos de la presente descripción sean farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

El término "alcanoato" se reconoce en la técnica y se refiere a alquil-C(O)O⁻.

El término "alquilo" se reconoce en la técnica e incluye grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíciclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En determinadas modalidades, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene aproximadamente 30 o menos átomos de carbono en su estructura central (por ejemplo, C_{1-4} a C_{30} para cadena lineal, C_3 - C_{30} para cadena ramificada) y, alternativamente, aproximadamente 20 o menos. Igualmente, los cicloalquilos tienen de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en su estructura de anillo y, alternativamente, aproximadamente 5, 6 o 7 carbonos en la estructura de anillo.

A lo largo de la descripción, donde se describe que las composiciones y kits tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o donde se describen procesos y métodos que tienen, incluyen o comprenden etapas específicas, se contempla que, adicionalmente, existen composiciones y kits de la presente invención que consisten esencialmente de, o consisten de, los componentes que se mencionan, y que existen procesos y métodos de acuerdo con la presente descripción que consisten esencialmente de, o consisten de, las etapas de procesamiento que se mencionan.

Como cuestión general, las composiciones que especifican un porcentaje son en peso a menos que se especifique de cualquier otra manera. Además, si una variable no se acompaña de una definición, entonces la definición anterior de la variable controla.

I. Métodos terapéuticos

La descripción proporciona métodos para mejorar el rendimiento visual, reducir el diámetro de la pupila, y reducir un foco aberrante de rayos de luz dispersos en el ojo de un paciente. Los métodos implican la administración oftálmica diaria de una solución de fentolamina al ojo de un paciente a la hora de acostarse o cerca de la hora de acostarse del paciente. La administración oftálmica diaria de una solución de fentolamina se repite durante un período

prolongado, tal como por al menos aproximadamente cinco o siete días consecutivos. Se describen varios aspectos y modalidades de los métodos terapéuticos en las secciones más abajo. Las secciones se organizan por conveniencia y la información en una sección no se limita a esa sección, pero se puede aplicar a métodos en otras secciones.

5

A. Métodos para mejorar el rendimiento visual

Un aspecto de la descripción proporciona un método para mejorar el rendimiento visual en un paciente mientras que minimiza el enrojecimiento de los ojos durante las horas de vigilia del paciente. El método comprende administrar al ojo de un paciente una vez al día a la hora de acostarse o cerca de la hora de acostarse del paciente por al menos cinco días consecutivos una dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma suficiente para proporcionar una mejora del rendimiento visual por al menos veinte horas, en donde el paciente experimenta un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de dos grados que se miden mediante el uso de la Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la CCLRU durante las horas de vigilia del paciente en comparación con el nivel de enrojecimiento de los ojos del paciente sin recibir dicha dosificación.

15

El rendimiento visual se refiere a la calidad de la visión general del paciente e incluye la capacidad del paciente para ver con claridad, así como también la capacidad para distinguir entre un objeto y su fondo. Un aspecto del rendimiento visual es la agudeza visual. La agudeza visual es una medida de la capacidad de un paciente para ver con claridad. La agudeza visual se puede medir mediante el uso de, por ejemplo, un gráfico de Snellen. Además, la medición de la agudeza visual se puede tomar bajo condiciones escotópicas, condiciones mesópicas, y/o condiciones fotópicas. Otro aspecto del rendimiento visual es la sensibilidad al contraste. La sensibilidad al contraste es una medida de la capacidad del paciente para distinguir entre un objeto y su fondo. La sensibilidad al contraste se puede medir mediante el uso de, por ejemplo, un Sistema de Sensibilidad al Contraste Automatizado de Holladay. La sensibilidad al contraste se puede medir bajo varias condiciones de luz, que incluyen, por ejemplo, condiciones fotópicas, condiciones mesópicas, y condiciones escotópicas, cada una ya sea con o sin deslumbramiento. En determinadas modalidades, la sensibilidad al contraste se mide bajo condiciones mesópicas ya sea con o sin deslumbramiento.

20

25

En determinadas modalidades, la mejora en el rendimiento visual que se proporciona por el método es una mejora de la agudeza visual. En determinadas modalidades, la mejora en el rendimiento visual que se proporciona por el método es una mejora de la agudeza visual bajo condiciones escotópicas. En determinadas modalidades, la mejora en el rendimiento visual que se proporciona por el método es una mejora de la agudeza visual bajo condiciones mesópicas. En determinadas modalidades, la mejora en el rendimiento visual que se proporciona por el método es una mejora de la agudeza visual bajo condiciones fotópicas. En determinadas modalidades, la mejora de la agudeza visual es una mejora de dos líneas en la visión del paciente que se mide mediante el uso del gráfico de Snellen. En algunas otras modalidades, la mejora de la agudeza visual es una mejora de una línea en la visión del paciente que se mide mediante el uso del gráfico de Snellen.

35

En determinadas modalidades, la mejora en el rendimiento visual que se proporciona por el método es una mejora en la sensibilidad al contraste. La mejora en la sensibilidad al contraste se puede medir bajo varias condiciones de luz, tales como condiciones fotópicas, condiciones mesópicas, y condiciones escotópicas. En determinadas modalidades, la mejora en el rendimiento visual que se proporciona por el método es una mejora en la sensibilidad al contraste bajo condiciones fotópicas. En determinadas modalidades, la mejora en el rendimiento visual que se proporciona por el método es una mejora en la sensibilidad al contraste bajo condiciones mesópicas. En determinadas modalidades, la mejora en el rendimiento visual que se proporciona por el método es una mejora en la sensibilidad al contraste bajo condiciones escotópicas. Además, la sensibilidad al contraste se puede medir en presencia de deslumbramiento o en ausencia de deslumbramiento. Se contemplan todas las combinaciones de condiciones de luz y deslumbramiento.

45

50

Los resultados que se alcanzan mediante los métodos terapéuticos se pueden caracterizar de acuerdo con la mejora del paciente en la sensibilidad al contraste. Por ejemplo, en determinadas modalidades, la mejora en la sensibilidad al contraste es al menos un 10 % (o 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, o 70 %), mejora que se mide bajo condiciones mesópicas mediante el uso del Sistema de Sensibilidad al Contraste Automatizado de Holladay. En determinadas modalidades, la mejora en la sensibilidad al contraste es al menos un 10 % (o 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, o 70 %), mejora que se mide bajo condiciones fotópicas mediante el uso del Sistema de Sensibilidad al Contraste Automatizado de Holladay. En otras determinadas modalidades, la mejora en la sensibilidad al contraste es al menos un 10 % (o 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, o 70 %), mejora que se mide bajo condiciones mesópicas o condiciones escotópicas mediante el uso del Sistema de Sensibilidad al Contraste Automatizado de Holladay.

55

60

En otras determinadas modalidades, la mejora en el rendimiento visual que se proporciona por el método es tanto (i) mejora de la agudeza visual (tal como bajo condiciones escotópicas, condiciones mesópicas y/o condiciones fotópicas) como (ii) mejora en la sensibilidad al contraste (tal como bajo condiciones escotópicas condiciones, condiciones mesópicas, y/o condiciones fotópicas).

65

El grado de enrojecimiento de los ojos se puede evaluar y caracterizar mediante el uso de procedimientos que se

describen en la literatura, tal como la Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la Unidad de investigación de Córnea y Lentes de Contacto (CCLRU) que se desarrolla por la Escuela de Optometría, Universidad de Nueva Gales del Sur. Ver, por ejemplo, Terry y otros en *Optom. Vis. Sci.* (1993) vol. 70, páginas 234-243; y Pult y otros en *Ophthal. Physiol. Opt.* (2008) vol. 28, páginas 13-20. La Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la CCLRU evalúa el enrojecimiento de los ojos en una escala de cuatro puntos: (0) sin enrojecimiento de los ojos, (1) enrojecimiento de los ojos muy leve, (2) enrojecimiento de los ojos leve, (3) enrojecimiento de los ojos moderado, y (4) enrojecimiento de los ojos grave. Ver la Figura 11 para una ilustración de la escala de enrojecimiento de los ojos.

En determinadas modalidades, el paciente experimenta un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de un grado que se mide mediante el uso de la Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la CCLRU durante las horas de vigilia del paciente en comparación con el nivel de enrojecimiento de los ojos del paciente sin recibir dicha dosificación.

La dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede administrar por más de cinco días consecutivos. Por ejemplo, en determinadas modalidades, la dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por al menos siete días consecutivos. En otras modalidades adicionales, la dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por al menos 10, 15, 20, 30, 60, 90, o 120 días consecutivos, o incluso un mayor número de días consecutivos. Un beneficio de la invención es que la fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede usar de forma crónica, es decir, la dosificación se puede administrar de forma diaria por un gran número de días consecutivos. El enrojecimiento de los ojos que se asocia con la administración de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma no empeoró con la administración diaria consecutiva de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable, y no se observó disminución en la eficacia de la solución de fentolamina después de la administración diaria durante un período prolongado de tiempo. Las duraciones ilustrativas de uso crónico incluyen, por ejemplo, uso diario durante un período de aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses o más.

La cantidad de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la dosificación diaria es suficiente para proporcionar una mejora del rendimiento visual por al menos veinte horas. En determinadas modalidades, la cantidad de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la dosificación diaria es suficiente para proporcionar una mejora del rendimiento visual por al menos veinticuatro horas. En otras modalidades adicionales, la cantidad de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la dosificación diaria es suficiente para proporcionar una mejora del rendimiento visual por al menos treinta y seis horas, cuarenta y ocho horas, sesenta horas, o setenta y dos horas. En otras modalidades adicionales, la cantidad de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la dosificación diaria es suficiente para proporcionar una mejora del rendimiento visual por al menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, u 11 días. En determinadas modalidades, la dosificación diaria es aproximadamente una gota ocular por ojo de una solución oftálmica que comprende de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 2,0 % (p/v) de mesilato de fentolamina. En otras determinadas modalidades, la dosificación diaria es aproximadamente una gota ocular por ojo de una solución oftálmica que comprende de aproximadamente 0,25 % (p/v) a aproximadamente 1,0 % (p/v) de mesilato de fentolamina, o de aproximadamente 0,5 % (p/v) a aproximadamente 1,0 % (p/v) de mesilato de fentolamina.

B. Métodos para reducir el diámetro de la pupila

Otro aspecto de la descripción proporciona métodos para reducir el diámetro de la pupila en un paciente mientras que minimiza el enrojecimiento de los ojos durante las horas de vigilia del paciente. El método comprende administrar al ojo de un paciente una vez al día a la hora de acostarse o cerca de la hora de acostarse del paciente por al menos cinco días consecutivos una dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma suficiente para reducir el diámetro de la pupila por al menos veinte horas, en donde el paciente experimenta un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de dos grados que se miden con la Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la CCLRU durante las horas de vigilia del paciente en comparación con el nivel de enrojecimiento de los ojos del paciente sin recibir dicha dosificación. Se entiende que la reducción en el diámetro de la pupila proporciona mejoras en el rendimiento visual del paciente.

La reducción en el diámetro de la pupila se puede caracterizar de acuerdo con, por ejemplo, el porcentaje de reducción en el diámetro de la pupila y el tamaño de la pupila que se miden en determinadas condiciones de luz. Por consiguiente, en determinadas modalidades, la reducción en el diámetro de la pupila bajo condiciones mesópicas es al menos 5 % en comparación con el diámetro de la pupila del paciente bajo las mismas condiciones mesópicas pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En otras determinadas modalidades, la reducción en el diámetro de la pupila bajo condiciones mesópicas es al menos 10 % en comparación con el diámetro de la pupila del paciente bajo las mismas condiciones mesópicas, pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En otras determinadas modalidades, el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila de al menos 0,5 mm cuando se mide bajo condiciones mesópicas con respecto al diámetro de la pupila del paciente bajo las mismas condiciones mesópicas, pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En otras determinadas modalidades, el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila que varía de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 0,6 mm

a aproximadamente 2 mm cuando se mide bajo condiciones mesópicas con respecto al diámetro de la pupila del paciente bajo las mismas condiciones mesópicas, pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En otras determinadas modalidades, el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila que varía de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 1,2 mm cuando se mide bajo condiciones mesópicas con respecto al diámetro de la pupila del paciente bajo las mismas condiciones mesópicas, pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En otras modalidades adicionales, la pupila del paciente se reduce a un diámetro de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 5 mm, de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 6 mm, de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 5 mm, de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 6 mm, o de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 7 mm bajo condiciones mesópicas debido a la solución oftálmica acuosa. En determinadas modalidades, la pupila del paciente se reduce a un diámetro de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 6 mm bajo condiciones mesópicas debido a la solución oftálmica acuosa.

En otras determinadas modalidades, la reducción en el diámetro de la pupila bajo condiciones escotópicas es al menos 5 % en comparación con el diámetro de la pupila del paciente bajo las mismas condiciones escotópicas, pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En otras determinadas modalidades, la reducción en el diámetro de la pupila bajo condiciones escotópicas es al menos 10 % en comparación con el diámetro de la pupila del paciente bajo las mismas condiciones escotópicas, pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En otras determinadas modalidades, el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila de al menos 0,5 mm cuando se mide bajo condiciones escotópicas con respecto al diámetro de la pupila del paciente bajo las mismas condiciones escotópicas, pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En otras determinadas modalidades, el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila que varía de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 2 mm cuando se mide bajo condiciones escotópicas con respecto al diámetro de la pupila del paciente bajo las mismas condiciones escotópicas, pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En otras determinadas modalidades, el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila que varía de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 1,2 mm cuando se mide bajo condiciones escotópicas con respecto al diámetro de la pupila del paciente bajo las mismas condiciones escotópicas, pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En otras modalidades adicionales, la pupila del paciente se reduce a un diámetro de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 5 mm, de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 6 mm, de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 5 mm, de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 6 mm, o de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 7 mm bajo condiciones escotópicas debido a la solución oftálmica acuosa. En determinadas modalidades, la pupila del paciente se reduce a un diámetro de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 6 mm bajo condiciones escotópicas debido a la solución oftálmica acuosa.

La dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede administrar por más de cinco días consecutivos. Por ejemplo, en determinadas modalidades, la dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por al menos siete días consecutivos. En otras modalidades adicionales, la dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por al menos 10, 15, o 20 días consecutivos o más. Un beneficio de la descripción es que la fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede usar de forma crónica, es decir, la dosificación se puede administrar de forma diaria por un gran número de días consecutivos. El enrojecimiento de los ojos que se asocia con la administración de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma no empeoró con la administración diaria consecutiva de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable, y no se observó disminución en la eficacia de la solución de fentolamina después de la administración diaria durante un período prolongado de tiempo. Las duraciones ilustrativas de uso crónico incluyen, por ejemplo, uso diario durante un período de aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses o más.

La cantidad de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la dosificación diaria es suficiente para reducir el diámetro de la pupila por al menos veinte horas. En determinadas modalidades, la cantidad de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la dosificación diaria es suficiente para reducir el diámetro de la pupila por al menos veinticuatro horas. En otras modalidades adicionales, la cantidad de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la dosificación diaria es suficiente para reducir el diámetro de la pupila por al menos treinta y seis horas, cuarenta y ocho horas, sesenta horas, o setenta y dos horas. En otras modalidades adicionales, la cantidad de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la dosificación diaria es suficiente para reducir el diámetro de la pupila por al menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, u 11 días. En determinadas modalidades, la dosificación diaria es aproximadamente una gota ocular por ojo de una solución oftálmica que comprende de aproximadamente 0,5 % (p/v) a aproximadamente 1,0 % (p/v) de mesilato de fentolamina. En otras determinadas modalidades, la dosificación diaria es aproximadamente una gota ocular por ojo de una solución oftálmica que comprende de aproximadamente un 0,25 % (p/v) a aproximadamente 1,0 % (p/v) de mesilato de fentolamina.

En determinadas modalidades, el paciente experimenta un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de un grado que se mide mediante el uso de la Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la CCLRU durante las horas de vigilia del paciente en comparación con el nivel de enrojecimiento de los ojos del paciente sin recibir dicha dosificación.

C. Métodos para reducir el foco aberrante de los rayos de luz dispersos en el ojo de un paciente

Otro beneficio de las terapias que se describen en la presente descripción es que pueden mejorar el rendimiento visual en un paciente mediante la reducción del foco aberrante de los rayos de luz dispersos en el ojo del paciente.

5 Por consiguiente, un aspecto de la descripción proporciona un método para reducir un foco aberrante de rayos de luz dispersos en el ojo de un paciente mientras que minimiza el enrojecimiento de los ojos durante las horas de vigilia del paciente. El método comprende administrar al ojo de un paciente una vez al día a la hora de acostarse o cerca de la hora de acostarse del paciente por al menos cinco días consecutivos una dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma suficiente para reducir el foco aberrante de los rayos de luz dispersos en el ojo de un paciente por al menos veinte horas, en donde el paciente experimenta un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de dos grados que se miden mediante el uso de la Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la CCLRU durante las horas de vigilia del paciente en comparación con el nivel de enrojecimiento de los ojos del paciente sin recibir dicha dosificación.

15 En determinadas modalidades, el paciente experimenta un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de un grado que se mide mediante el uso de la Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la CCLRU durante las horas de vigilia del paciente en comparación con el nivel de enrojecimiento de los ojos del paciente sin recibir dicha dosificación.

20 La dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede administrar por más de cinco días consecutivos. Por ejemplo, en determinadas modalidades, la dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por al menos siete días consecutivos. En otras modalidades adicionales, la dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por al menos 10, 15, o 20 días consecutivos o más. Un beneficio de la descripción es que la fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede usar de forma crónica, es decir, la dosificación se puede administrar de forma diaria por un gran número de días consecutivos. El enrojecimiento de los ojos que se asocia con la administración de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma no empeoró con la administración diaria consecutiva de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable, y no se observó disminución en la eficacia de la solución de fentolamina después de la administración diaria durante un período prolongado de tiempo. Las duraciones ilustrativas de uso crónico incluyen, por ejemplo, uso diario durante un período de aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses o más.

35 La cantidad de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la dosificación diaria es suficiente para reducir el foco aberrante de los rayos de luz dispersos en el ojo de un paciente por al menos veinte horas. En determinadas modalidades, la cantidad de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la dosificación diaria es suficiente para reducir el foco aberrante de los rayos de luz dispersos en el ojo de un paciente por al menos veinticuatro horas. En otras modalidades adicionales, la cantidad de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la dosificación diaria es suficiente para reducir el foco aberrante de los rayos de luz dispersos en el ojo de un paciente por al menos treinta y seis horas, cuarenta y ocho horas, sesenta horas, o setenta y dos horas. En determinadas modalidades, la dosificación diaria es aproximadamente una gota ocular por ojo de una solución oftálmica que comprende de aproximadamente 0,5 % (p/v) a aproximadamente 1,0 % (p/v) de mesilato de fentolamina. En otras determinadas modalidades, la dosificación diaria es aproximadamente una gota ocular por ojo de una solución oftálmica que comprende de aproximadamente un 0,25 % (p/v) a aproximadamente 1,0 % (p/v) de mesilato de fentolamina.

45 D. Consideraciones generales para los métodos terapéuticos

Las consideraciones generales que se pueden aplicar a los métodos terapéuticos que se describen en la presente descripción (por ejemplo, los métodos que se describen en las Partes A-C anteriores) se proporcionan más abajo e incluyen, por ejemplo, la forma de la dosificación diaria, la hora del día cuando se administra la dosificación diaria, los procedimientos adicionales para evaluar la mejora en el rendimiento visual, y las poblaciones de pacientes que pueden obtener beneficios particulares de los métodos terapéuticos.

55 La dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra de forma deseable al ojo del paciente en forma de una solución oftálmica, que se suministra al ojo en forma de gota ocular. Una gota ocular estándar contiene típicamente de aproximadamente 0,03 mL a aproximadamente 0,05 mL de solución.

60 Varios métodos que se describen anteriormente requieren la administración de la dosificación diaria a la hora de acostarse o cerca de la hora de acostarse del paciente. Por consiguiente, en determinadas modalidades, la dosificación diaria se administra dentro de las 2 horas, 1,5 horas, 1 hora, 45 minutos, 30 minutos, o 15 minutos de la hora de acostarse del paciente. En determinadas modalidades, la dosificación diaria se administra dentro de 1 hora de la hora de acostarse del paciente.

65 Los métodos se pueden caracterizar además de acuerdo con la mejora en la agudeza visual que se mide mediante el uso de un gráfico de Snellen. Por ejemplo, en determinadas modalidades, el método resulta en una mejora en la

agudeza visual que se caracteriza por al menos una mejora de una línea en la visión del paciente que se mide mediante el uso de un gráfico de Snellen. En otras determinadas modalidades, el método resulta en una mejora en la agudeza visual que se caracteriza por al menos una mejora de dos líneas en la visión del paciente que se mide mediante el uso de un gráfico de Snellen. La mejora en la agudeza visual se puede medir bajo condiciones fotópicas, condiciones mesópicas y/o condiciones escotópicas. Además, la medición de la agudeza visual se puede tomar bajo condiciones que prueban la agudeza visual de bajo contraste o bajo condiciones que prueban la agudeza visual de alto contraste.

Determinadas poblaciones de pacientes pueden responder particularmente bien a los métodos terapéuticos. Una forma de caracterizar a los pacientes es de acuerdo con el color de los ojos, tal como aquellos que tienen una cantidad sustancial de pigmento en el iris. Como tal, una población de pacientes es aquella en la que el iris del paciente es marrón. Otra forma de caracterizar las poblaciones de pacientes es de acuerdo con la raza, tales como pacientes afroamericanos, hispanos y asiáticos.

Se reitera aquí que todas las modalidades que se describen a lo largo de la solicitud de patente (que incluye, por ejemplo, las Secciones A-C) se pueden combinar en varias permutaciones y se contemplan tales permutaciones. Por ejemplo, se contempla que el método que proporciona una mejora en el rendimiento visual en un paciente que se describe en la Sección A se puede caracterizar además de acuerdo con, por ejemplo, (i) cambios en el diámetro de la pupila que se describen en la Sección C y/o (ii) administrar la solución oftálmica dentro de una hora de la hora de acostarse del paciente como se describe en la Sección D. Igualmente, los métodos en las Secciones B-D se pueden caracterizar de acuerdo con las modalidades que se describen en la Sección A, tal como aquellas que pertenecen a mejoras del umbral en el rendimiento visual, tal como donde (i) el método resulta en al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, o 70 % de mejora en la sensibilidad al contraste que se mide bajo condiciones mesópicas mediante el uso del Sistema de Sensibilidad al Contraste Automatizado de Holladay.

II. Soluciones oftálmicas que contienen fentolamina

Los métodos terapéuticos implican administrar al paciente una dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se encuentra de forma deseable en forma de solución oftálmica. La solución oftálmica se formula para ser adecuada para la administración al ojo de un paciente y, proporciona de forma deseable, una liberación inmediata de fentolamina, es decir, la solución oftálmica no es una formulación de liberación sostenida que suministra fentolamina durante un período prolongado, tal como horas, días o semanas.

La solución oftálmica comprende de forma deseable un portador acuoso farmacéuticamente aceptable y fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La solución oftálmica puede contener excipiente(s) que sean adecuados para la administración al ojo. En la bibliografía se describen varias sales farmacéuticamente aceptables. La forma de sal preferida de fentolamina es mesilato de fentolamina. Por consiguiente, los métodos pueden usar una solución oftálmica que comprende un portador acuoso farmacéuticamente aceptable y mesilato de fentolamina.

Por consiguiente, en determinadas modalidades, la dosificación diaria que se utiliza en los métodos es una solución oftálmica que comprende un portador acuoso farmacéuticamente aceptable y fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otras determinadas modalidades, la dosificación diaria es una solución oftálmica que comprende un portador acuoso farmacéuticamente aceptable y mesilato de fentolamina. En otras determinadas modalidades, la dosificación diaria es una solución oftálmica que comprende agua, un poliol, y fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otras determinadas modalidades, la dosificación diaria es una solución oftálmica que comprende agua, manitol, y mesilato de fentolamina. En otras determinadas modalidades, la dosificación diaria es una solución oftálmica que comprende agua, un poliol, un carboxilato de metal alcalino, y fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otras determinadas modalidades, la dosificación diaria es una solución oftálmica que comprende agua, manitol, acetato de sodio, y mesilato de fentolamina.

Otras soluciones oftálmicas que se contemplan para su uso en la presente descripción incluyen, por ejemplo, (i) soluciones oftálmicas acuosas libres de agente quelante, y (ii) formulaciones de lágrimas artificiales de polivinilpirrolidona, cada una de las cuales se describe en más detalle más abajo.

Solución oftálmica acuosa libre de agente quelante

En determinadas modalidades, la dosificación diaria que se utiliza en los métodos es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante, en donde dicha solución comprende (a) fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (b) al menos un compuesto de poliol, tal como un compuesto de poliol que tiene un peso molecular menor de 250 g/mol; (c) al menos un tampón; y (d) agua; en donde la solución no contiene un agente quelante. La cantidad de ingredientes en las soluciones oftálmicas acuosas se pueden seleccionar con el fin de alcanzar propiedades de rendimiento particulares, tales como estabilidad en almacenamiento, minimizar la irritación del ojo de un paciente, y potenciar la penetración de fentolamina en el ojo de un paciente.

Una solución ilustrativa preferida es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante que comprende: (a) de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 4 % (p/v) de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (b) de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 6 % (p/v) de al menos un compuesto de poliol que tiene un peso molecular menor de 250 g/mol; (c) de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 10 mM de al menos un tampón; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,0 a 7,5 y no contiene un agente quelante.

Los componentes y características ilustrativos de las soluciones oftálmicas acuosas se describen en más detalle más abajo.

Fentolamina y sales farmacéuticamente aceptables

La solución oftálmica acuosa comprende fentolamina o una sal de fentolamina farmacéuticamente aceptable. Las sales ilustrativas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, la sal de ácido clorhídrico y la sal de mesilato. Por consiguiente, en determinadas modalidades, la solución comprende fentolamina (es decir, como base libre). En otras determinadas modalidades, la solución comprende clorhidrato de fentolamina. En otras determinadas modalidades adicionales, la solución comprende mesilato de fentolamina.

La cantidad de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la solución oftálmica acuosa se puede ajustar con el fin de alcanzar las propiedades de rendimiento que se desean. Por ejemplo, cuando se desea proporcionar una mayor cantidad de fentolamina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) al paciente en una única administración de la solución oftálmica acuosa, la concentración de fentolamina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) aumenta en la solución oftálmica acuosa. La administración única de soluciones oftálmicas acuosas que tienen una concentración más alta de fentolamina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) se puede proporcionar al paciente con una mejora del rendimiento visual por un período más prolongado de tiempo debido a que se le administra más fentolamina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) al paciente.

Por consiguiente, en determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,25 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,5 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,25 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v) de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 4 % (p/v) de mesilato de fentolamina. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de mesilato de fentolamina. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,25 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de mesilato de fentolamina. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,25 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v) de mesilato de fentolamina. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,25 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v) de mesilato de fentolamina. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,25 % (p/v) o aproximadamente 0,5 % (p/v) de mesilato de fentolamina.

Compuestos de poliol

La solución oftálmica acuosa comprende uno o más compuestos de poliol. El compuesto de poliol es un compuesto orgánico que tiene al menos dos grupos hidroxilo (por ejemplo, de 2 a aproximadamente 6 grupos hidroxilo). El compuesto de poliol es beneficioso para la solución oftálmica acuosa debido a que, por ejemplo, puede aumentar la estabilidad de la solución oftálmica acuosa en almacenamiento y/o modificar la tonicidad de la solución oftálmica acuosa. Los compuestos de poliol ilustrativos incluyen, por ejemplo, manitol, glicerol, propilenglicol, etilenglicol, sorbitol, y xilitol.

La solución oftálmica acuosa puede contener un único compuesto de poliol o una mezcla de uno o más compuestos de poliol. En otras palabras, la solución oftálmica acuosa comprende al menos un compuesto de poliol. En determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende al menos un compuesto de poliol que es manitol, glicerol, propilenglicol, etilenglicol, sorbitol, o xilitol. En otras determinadas modalidades, al menos un compuesto de poliol es manitol. En otras determinadas modalidades, al menos un compuesto de poliol es propilenglicol. En otras determinadas modalidades, al menos un compuesto de poliol es manitol, y la solución además comprende glicerol. En otras determinadas modalidades, al menos un compuesto de poliol es manitol, y la solución comprende además

propilenglicol. En otras determinadas modalidades, al menos un compuesto de poliol es glicerol, y la solución comprende además propilenglicol. En otras determinadas modalidades, el manitol que se describe en las modalidades anteriores es D-manitol.

La cantidad de al menos un compuesto de poliol en la solución oftálmica acuosa se puede seleccionar con el fin de alcanzar las propiedades de rendimiento que se desean para la solución. El compuesto de poliol puede, por ejemplo, aumentar la estabilidad de la solución en almacenamiento y/o modificar la tonicidad de la solución para hacerla más adecuada para la administración al ojo de un paciente. En determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 2 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v) de al menos un compuesto de poliol. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 3,5 % (p/v) a aproximadamente el 4,5 % (p/v) de al menos un compuesto de poliol. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende aproximadamente 4 % (p/v) de al menos un compuesto de poliol. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 2 % (p/v) a aproximadamente 3 % (p/v) de manitol, y de aproximadamente 0,5 % (p/v) a aproximadamente 1,5 % (p/v) de glicerina. En otras determinadas modalidades, el manitol que se describe en las modalidades anteriores es D-manitol.

En determinadas modalidades, la cantidad de poliol se puede seleccionar en base a la cantidad de fentolamina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), de modo que exista una relación inversa entre la cantidad de fentolamina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) y el poliol con el fin de alcanzar la isotonicidad con el ojo. Por ejemplo, en modalidades donde la solución oftálmica acuosa contiene aproximadamente 2 % (p/v) de fentolamina, el manitol está presente en la solución a una concentración de aproximadamente 3 % (p/v). En las modalidades donde la solución oftálmica acuosa contiene aproximadamente 1 % (p/v) de fentolamina, el manitol está presente en la solución a una concentración de aproximadamente 4 % (p/v). Para ilustrar además este principio, en las modalidades donde la solución oftálmica acuosa contiene aproximadamente 0,5 % (p/v) de fentolamina, el manitol puede estar presente en la solución a una concentración de aproximadamente 4,5 % (p/v). En determinadas modalidades, el manitol que se describe en las modalidades anteriores es D-manitol.

Se aprecia que la solución oftálmica acuosa puede contener ingredientes adicionales que se describen en la presente descripción, tales como varios materiales de polímeros. Una de tales modalidades es una solución oftálmica acuosa que comprende, por ejemplo, al menos un compuesto de poliol que es propilenglicol, y que comprende además polipropilenglicol, tal como polipropilenglicol que tiene un peso molecular promedio ponderado en el intervalo de aproximadamente 5,000 g/mol a aproximadamente 100,000 g/mol.

Polímero de poli(alquilen C₂₋₄)glicol

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente un polímero de poli(alquilen C₂₋₄)glicol. Un polímero de poli(alquilen C₂₋₄)glicol ilustrativo es polipropilenglicol, tal como un polipropilenglicol que tiene un peso molecular promedio ponderado en el intervalo de aproximadamente 5000 g/mol a aproximadamente 100 000 g/mol, de aproximadamente 10 000 g/mol a aproximadamente 50 000 g/mol, o de aproximadamente 50 000 g/mol a aproximadamente 100 000 g/mol.

Dextrano

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente dextrano. El dextrano es un polisacárido ramificado disponible comercialmente que comprende moléculas de glucosa. La cantidad de dextrano en la solución oftálmica acuosa se puede seleccionar para alcanzar determinadas propiedades de rendimiento. En determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de dextrano. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v) de dextrano.

El dextrano se puede caracterizar además de acuerdo con su peso molecular promedio ponderado. En determinadas modalidades, el dextrano tiene un peso molecular promedio ponderado en el intervalo de aproximadamente 65,000 g/mol a aproximadamente 75,000 g/mol. En otras determinadas modalidades, el dextrano tiene un peso molecular promedio ponderado de aproximadamente 70,000 g/mol. En otras modalidades adicionales, el dextrano tiene un peso molecular promedio ponderado en el intervalo de aproximadamente 5,000 g/mol a aproximadamente 100,000 g/mol, de aproximadamente 10,000 g/mol a aproximadamente 50,000 g/mol, o de aproximadamente 50,000 g/mol a aproximadamente 100,000 g/mol.

Agente de celulosa

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente un agente de celulosa. Los agentes de celulosa ilustrativos incluyen, por ejemplo, celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y hidroxipropilmetilcelulosa. En determinadas modalidades, el agente de celulosa es hidroxipropilmetilcelulosa. En otras determinadas modalidades, el agente de celulosa es celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o hidroxipropilcelulosa. La cantidad de agente de celulosa en la solución oftálmica acuosa se puede seleccionar para

alcanzar las propiedades de rendimiento que se desean. Por ejemplo, en determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de agente de celulosa.

El agente de celulosa se puede caracterizar además de acuerdo con su peso molecular promedio ponderado. En determinadas modalidades, el agente de celulosa tiene un peso molecular promedio ponderado en el intervalo de aproximadamente 5,000 g/mol a aproximadamente 100,000 g/mol, de aproximadamente 10,000 g/mol a aproximadamente 50,000 g/mol, o de aproximadamente 50,000 g/mol a aproximadamente 100,000 g/mol.

Tampón

La solución oftálmica acuosa comprende al menos un tampón. El tampón imparte a la solución una capacidad tamponadora, es decir, la capacidad de neutralizar, dentro de los límites, ya sea ácidos o bases (alcalinas) con relativamente poco o ningún cambio en el pH original. El tampón puede ser un ácido, una base, o una combinación de un ácido y una base. El tampón puede ser orgánico, inorgánico, o una combinación de componentes orgánicos e inorgánicos. Se debe entender que el tampón se disocia al menos parcialmente en solución acuosa para formar una mezcla de, por ejemplo, un ácido y una base conjugada o una base y un ácido conjugado. Por ejemplo, el tampón puede ser una combinación de un ácido carboxílico y su sal de carboxilato. En otra modalidad, el tampón puede ser una combinación de un ácido y una base, donde el ácido y la base no son conjugados. Por ejemplo, el ácido puede ser ácido bórico y la base puede ser tris(hidroximetil)aminometano (TRIS).

Los tampones ilustrativos incluyen ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido sórbico, y ácido oxálico), una sal de borato, una sal de hidrogenocarbonato, una sal de carbonato, una sal de gluconato, una sal de lactato, una sal de fosfato, una sal de propionato, una sal de perborato, tris-(hidroximetil)aminometano (TRIS), bis(2-hidroxietil)-imino-tris- (hidroximetil)aminoalcohol (bis-tris), N-[2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil]glicina (tríceno), N-[2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil]glicina, ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico, N-(carbamoilmetil)taurina (ACES), un aminoácido, sales de los mismos, y combinaciones de los mismos. Se debe entender que la forma de sal de un tampón puede comprender cualquier contraión adecuado. Por ejemplo, la forma de sal de un ácido puede comprender un contraión de metal alcalino o alcalinotérreo.

El tampón se puede caracterizar de acuerdo con su fuerza, es decir, la capacidad tamponadora. La capacidad tamponadora se puede probar, por ejemplo, mediante la determinación de los milimoles (mM) de ácido o base fuerte (o respectivamente, iones de hidrógeno o hidróxido) que se necesitan para cambiar el pH de una solución tampón en una unidad cuando se añade a un litro (una unidad estándar) de la solución tampón. La capacidad tamponadora depende de forma general del tipo y la concentración de los componentes del tampón y puede ser mayor en intervalos de pH particulares. Por ejemplo, un tampón puede tener una capacidad tamponadora óptima en un intervalo de pH cercano al pK_a del tampón, por ejemplo, dentro de aproximadamente 1 unidad de pH o dentro de aproximadamente 2 unidades de pH del pK_a del tampón. En determinadas modalidades, el tampón es un tampón débil, tal como un carboxilato de metal alcalino (por ejemplo, acetato de sodio).

En determinadas modalidades, el tampón es un tampón de ácido débil que tiene una o más de las siguientes características: (a) un pK_a de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0; con mayor preferencia, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5; y (b) un valor de Log P de lipofilicidad de aproximadamente -0,50 a aproximadamente 1,5; con mayor preferencia, de aproximadamente -0,25 a aproximadamente 1,35.

La cantidad de tampón se puede ajustar con el fin de alcanzar las propiedades de rendimiento que se desean para la solución oftálmica acuosa. Por ejemplo, en determinadas modalidades, el tampón puede estar presente en una concentración de menos de aproximadamente 10 mM, menos de aproximadamente 7 mM, menos de aproximadamente 5 mM, menos de aproximadamente 3 mM, o menos de aproximadamente 2 mM. En algunas modalidades, el tampón puede estar presente en una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 7 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 5 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 3 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 2 mM, de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 5 mM, o de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 3 mM. En otras modalidades adicionales, el tampón está presente en una concentración de aproximadamente 3 mM.

La cantidad y la identidad del tampón se pueden seleccionar con el fin de alcanzar determinadas propiedades de rendimiento para la solución oftálmica acuosa. Por ejemplo, la cantidad de tampón puede impactar la cantidad de ácido que se puede neutralizar antes de que exista un cambio sustancial en el pH de la solución oftálmica acuosa. También, la cantidad de tampón puede impactar la tonicidad de la solución oftálmica acuosa. De forma deseable, la cantidad e identidad del tampón se deben seleccionar con el fin de minimizar cualquier irritación que se pueda causar por la administración de la solución oftálmica acuosa al ojo de un paciente. Por consiguiente, en determinadas modalidades, el tampón está presente en una concentración en el intervalo de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 4 mM. En otras modalidades adicionales, el tampón está presente en una concentración de aproximadamente 3 mM. En determinadas modalidades, el tampón comprende un alquilcarboxilato de metal alcalino. En otras determinadas modalidades, el tampón comprende un acetato de metal alcalino. En otras modalidades adicionales, el tampón comprende acetato de sodio.

PH de la solución

La solución oftálmica acuosa se puede caracterizar de acuerdo con el pH de la solución. De forma deseable, la solución oftálmica acuosa tiene un pH en el intervalo de 4,0 a 7,5. En determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 7,5. En determinadas modalidades, la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 6,0. En otras determinadas modalidades, la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,5. En otras modalidades adicionales, la solución tiene un pH en el intervalo de 4,7 a 5,1.

Materiales adicionales para soluciones oftálmicas acuosas

Las soluciones oftálmicas acuosas pueden contener materiales adicionales con el fin de hacer la composición más adecuada para la administración al ojo de un paciente. Materiales adicionales ilustrativos se describen más abajo e incluyen, por ejemplo, un modificador de tonicidad, conservante, antioxidante, agente modificador de la viscosidad, agente estabilizante, agente potenciador de la penetración corneal, y surfactantes.

A. Modificador de tonicidad

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más modificadores de tonicidad. El modificador de tonicidad puede ser iónico o no iónico. En determinadas modalidades, el modificador de tonicidad puede ser una sal, un carbohidrato, o un poliol. Los modificadores de tonicidad ilustrativos incluyen haluros de metales alcalinos o alcalinotérreos (tales como LiBr, LiCl, LiI, KBr, KCl, KI, NaBr, NaCl, NaI, CaCl₂, y MgCl₂), ácido bórico, dextrano (por ejemplo, Dextrano 70), ciclodextrina, dextrosa, manitol, glicerina, urea, sorbitol, propilenglicol, o una combinación de los mismos.

Se aprecia que el modificador de tonicidad se puede añadir a la solución oftálmica acuosa en una cantidad suficiente para proporcionar la osmolalidad que se desea. En determinadas modalidades, el modificador de tonicidad está presente en la solución oftálmica acuosa en una cantidad suficiente para que la solución oftálmica acuosa tenga una osmolalidad que varía de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 mOsm/kg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mOsm/kg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mOsm/kg, o desde aproximadamente 280 a aproximadamente 380 mOsm/kg. En determinadas modalidades, un modificador de tonicidad puede estar presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 7 % (p/v), de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v), de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v), de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 0,5 % (p/v), de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 3 % (p/v), o de aproximadamente 2 % (p/v) a aproximadamente 4 % (p/v), de la solución oftálmica acuosa.

B. Conservante

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más conservantes con el fin de, por ejemplo, reducir o prevenir la contaminación microbiana. Los conservantes ilustrativos incluyen sales de amonio cuaternarias tales como policuaternio-1, cetrimida, cloruro de benzalconio, o cloruro de benzoxonio; sales de alquilmercurio de ácido tiosalicílico tales como tiomersal, nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio, o borato de fenilmercurio; parabenos tales como metilparabeno o propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico, feniletanol, ciclohexanol, 3-pentanol, o resorcinol; un peróxido; dióxido de cloro o PURITE; derivados de guanidina tales como gluconato de clorohexidina o poliaminopropil biguanida; y combinaciones de los mismos.

La cantidad de conservante se puede ajustar con el fin de alcanzar las propiedades de rendimiento que se desean para la solución oftálmica acuosa. En determinadas modalidades, el conservante está presente en una cantidad menor de aproximadamente 5 % (p/v), 3 % (p/v), 1 % (p/v), o 0,1 % (p/v) de la solución oftálmica acuosa. En otras determinadas modalidades, el conservante está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v), de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v), de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), o de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 0,5 % (p/v), de la solución oftálmica acuosa.

C. Antioxidante

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más antioxidantes. Los antioxidantes ilustrativos para su uso en las soluciones oftálmicas acuosas que se describen en la presente descripción incluyen antioxidantes solubles en agua tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, bisulfato de sodio, sulfito de sodio, y similares; y antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares.

La cantidad de antioxidante se puede ajustar con el fin de alcanzar las propiedades de rendimiento que se desean para la solución oftálmica acuosa. En determinadas modalidades, el antioxidante está presente en una cantidad

menor de aproximadamente 5 % (p/v), 3 % (p/v), 1 % (p/v), o 0,1 % (p/v) de la solución oftálmica acuosa. En otras determinadas modalidades, el antioxidante está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente el 1 % (p/v), de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v), de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), o aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 0,5 % (p/v), de la solución oftálmica acuosa.

D. Agente modificador de la viscosidad

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más agentes modificadores de la viscosidad.

El agente modificador de la viscosidad se puede usar, por ejemplo, para aumentar la absorción de un agente activo o aumentar el tiempo de retención de la solución oftálmica acuosa en el ojo. Los agentes modificadores de la viscosidad ilustrativos incluyen polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) y sales de los mismos (por ejemplo, sal de sodio de CMC), gelatina, glicolato de celulosa, sorbitol, niacinamida, un alfa-ciclodextrano, alcohol polivinílico, polietilenglicol, ácido hialurónico, un polisacárido, un monosacárido, y combinaciones de los mismos.

La cantidad de agente modificador de la viscosidad se puede ajustar con el fin de alcanzar las propiedades de rendimiento que se desean para la solución oftálmica acuosa. En determinadas modalidades, el agente modificador de la viscosidad está presente en una cantidad menor de aproximadamente 10 % (p/v), 5 % (p/v), 3 % (p/v), 1 % (p/v), o 0,1 % (p/v) de la solución oftálmica acuosa. En otras determinadas modalidades, el agente modificador de la viscosidad está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v), de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v), de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), o de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 0,5 % (p/v), de la solución oftálmica acuosa. En otras determinadas modalidades, el agente modificador de la viscosidad está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una solución oftálmica acuosa con una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 30 centipoise a aproximadamente 100 centipoise.

E. Agente potenciador de la penetración corneal

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más agentes para potenciar la penetración corneal de fentolamina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma). Los agentes ilustrativos para potenciar la penetración corneal incluyen polímeros, ácidos orgánicos, ésteres de un ácido orgánico (por ejemplo, un monoglicérido de ácido graso que tiene de 8 a 12 átomos de carbono), ciclodextrina, cloruro de benzalconio (BAK), EDTA, ácido caprílico, ácido cítrico, ácido bórico, ácido sórbico, polioxietilen-20-estearil éter (PSE), aceite de ricino polietoxilado (PCO), sal de sodio del ácido desoxicólico (DC), cloruro de cetilpiridinio (CPC), laurocapram, hexametilénlauramida, hexametilénocetanamida, decilmethylsulfóxido, sulfóxido de metilo, sulfóxido de dimetilo, y combinaciones de los mismos.

La cantidad de agente potenciador de la penetración corneal se puede ajustar con el fin de alcanzar las propiedades de rendimiento que se desean para la solución oftálmica acuosa. En determinadas modalidades, el agente potenciador de la penetración corneal está presente en una cantidad menor de aproximadamente 10 % (p/v), 5 % (p/v), 1 % (p/v), o 0,1 % (p/v) de la solución oftálmica acuosa. En otras determinadas modalidades, el agente potenciador de la penetración corneal está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v), de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v), de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 0,5 % (p/v), de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 3 % (p/v), o de aproximadamente 2 % (p/v) a aproximadamente 4 % (p/v), de la solución oftálmica acuosa.

F. Agente solubilizante

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más agentes solubilizantes para mejorar la solubilidad de la fentolamina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en la solución oftálmica acuosa. Los agentes solubilizantes ilustrativos incluyen, por ejemplo, un glicerol poli-alquileño de ácido graso inferior (es decir, de C₁ a C₇, lineal o ramificado), éster de glicol, éster de poli-alquilenglicol inferior de ácido graso, polialquilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol), éter de glicerol de vitamina E, succinato de tocoferol polietilenglicol 1000 (TPGS), tiloxapol, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, surfactantes de polioxietileno/polioxipropileno (por ejemplo, Pluronic F-68, F-84 y P-103), ciclodextrina, y combinaciones de los mismos.

La cantidad de agente solubilizante se puede ajustar con el fin de alcanzar las propiedades de rendimiento que se desean para la solución oftálmica acuosa. En determinadas modalidades, el agente solubilizante está presente en una cantidad menor de aproximadamente 10 % (p/v), 5 % (p/v), 3 % (p/v), 1 % (p/v), o 0,1 % (p/v) de la solución oftálmica acuosa. En otras determinadas modalidades, el agente solubilizante está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v), de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v), de aproximadamente

0,05 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), o de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 0,5 % (p/v), de la solución oftálmica acuosa.

G. Agente estabilizante

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más agentes estabilizantes con el fin de mejorar la estabilidad de la solución oftálmica acuosa en almacenamiento, etc. Se contempla que los agentes estabilizantes que se describen en la literatura farmacéutica son aptos para su uso en las soluciones oftálmicas acuosas que se describen en la presente descripción. Los agentes estabilizantes ilustrativos incluyen un alcohol (por ejemplo, polioles, tales como manitol, glicerol, propilenglicol, sorbitol, y xilitol), polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol-éter no fenólico, polietilenglicol monolaurato de sorbitán, polietilenglicol sorbitán monooleato, polietilenglicol sorbitán monooleato, estearato de polietilenglicol, éter de polipropilenglicol de polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidina, ácido ascórbico, vitamina E, N-acetilcarnosina (NAC), ácido sórbico, y combinaciones de los mismos. En determinadas modalidades, el agente estabilizante es un polímero, tal como uno de los polímeros que se mencionan anteriormente.

La cantidad de agente estabilizante se puede ajustar con el fin de alcanzar las propiedades de rendimiento que se desean para la solución oftálmica acuosa. En determinadas modalidades, el agente estabilizante está presente en una cantidad menor de aproximadamente 10 % (p/v), 5 % (p/v), o 1 % (p/v) de la solución oftálmica acuosa. En otras determinadas modalidades, el agente estabilizante está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v), o de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 0,1 % (p/v) de la solución oftálmica acuosa.

H. Surfactante

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más surfactantes. Los surfactantes ilustrativos incluyen polisorbato 20 (es decir, polioxietileno (20) monolaurato de sorbitán), polisorbato 40 (es decir, polioxietileno (20) monopalmitato de sorbitán), polisorbato 60 (es decir, polioxietileno (20) monoestearato de sorbitán), polisorbato 80 (es decir, polioxietileno (20) monooleato de sorbitán), estearato de glicerilo, estearato de isopropilo, estearato de polioxilo, estearato de propilenglicol, estearato de sacarosa, polietilenglicol, un óxido de polipropileno, un copolímero de óxido de polipropileno, Pluronic F68, Pluronic F-84, Pluronic P-103, un alcohol de etoxilato, un etoxilato de alquilfenol, un alquilglicósido, un alquilpoliglicósido, un alcohol graso, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), ciclodextrina, un ácido poliacrílico, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, y combinaciones de los mismos.

La cantidad de surfactante se puede ajustar con el fin de alcanzar las propiedades de rendimiento que se desean para la solución oftálmica acuosa. En determinadas modalidades, el surfactante está presente en una cantidad menor de aproximadamente 10 % (p/v), 5 % (p/v), 3 % (p/v), 1 % (p/v), o 0,1 % (p/v) de la solución oftálmica acuosa. En otras determinadas modalidades, el surfactante está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v), de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v), de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), o de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 0,5 % (p/v), de la solución oftálmica acuosa.

I. Polímeros demulcentes

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más polímeros demulcentes. Debido a su capacidad para retener grandes cantidades de agua, los polímeros demulcentes son útiles para revestir e hidratar la córnea del ojo. Los polímeros demulcentes ilustrativos incluyen derivados de celulosa, dextrano 40, dextrano 70, gelatina, y polioles líquidos.

J. Agentes humectantes

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más agentes humectantes. Los agentes humectantes se pueden usar para humectar la superficie del ojo. Los agentes humectantes ilustrativos incluyen polisorbatos, poloxámeros, tiloxapol, y lecitina.

K. Materiales adicionales

Las soluciones oftálmicas acuosas pueden comprender opcionalmente uno o más materiales adicionales, tales como acetilcisteína, cisteína, hidrogenosulfato de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, acetato de alfa-tocoferol, tiourea, tiosorbitol, diocilsulfosuccinato de sodio, monotioglicerol, éster sorbitol de ácido láurico, oleato de trietanolamina, o ésteres de ácido palmítico.

Además, las soluciones oftálmicas acuosas pueden comprender un portador, tal como uno o más de los portadores ilustrativos que se describen en, por ejemplo, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª edición, Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]. El portador puede ser, por ejemplo, una mezcla de agua y un solvente miscible con agua.

(por ejemplo, un alcohol tal como glicerina, un aceite vegetal, o un aceite mineral). Otros portadores ilustrativos incluyen una mezcla de agua y uno o más de los siguientes materiales: hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, una sal de metal alcalino de carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, oleato de etilo, polivinilpirrolidona, un polímero de acrilato, un polímero de metilacrilato, una poliacrilamida, gelatina, un alginato, una pectina, tragacanto, goma karaya, goma xantana, carragenina, agar, goma arábica, un almidón (tal como acetato de almidón o almidón hidroxipropílico), alcohol polivinílico, éter metílico de polivinilo, óxido de polietileno, o un ácido poliacrílico reticulado.

Soluciones oftálmicas acuosas ilustrativas

Las soluciones oftálmicas acuosas que se han descrito de forma general anteriormente se describirán ahora más específicamente por referencia a los siguientes ejemplos más específicos. Los siguientes ejemplos más específicos son sólo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Una de tales soluciones ilustrativas es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante que comprende: (a) de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 6 % (p/v) de al menos un compuesto de poliol seleccionado del grupo que consiste en manitol, glicerol, y propilenglicol; (c) de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM de un acetato de metal alcalino; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4 a 6 y no contiene un agente quelante.

La solución oftálmica acuosa se puede definir más específicamente de acuerdo con las siguientes modalidades. Por ejemplo, en determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,25 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v) de mesilato de fentolamina. En determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 4 % (p/v) de manitol. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende 4 % (p/v) de manitol. En determinadas modalidades, el acetato de metal alcalino es acetato de sodio. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende acetato de sodio 3 mM. En otras modalidades adicionales, la solución oftálmica acuosa consiste en (i) de aproximadamente 0,25 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v) de mesilato de fentolamina; (ii) de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 6 % (p/v) de uno o más compuestos de poliol seleccionados del grupo que consiste en manitol, glicerol, y propilenglicol; (iii) de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM de un acetato de metal alcalino; (iv) ácido acético; y (v) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4 a 6.

Otra de tales soluciones ilustrativas es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante que comprende: (a) de aproximadamente 0,5 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 6 % (p/v) de al menos un compuesto de poliol seleccionado del grupo que consiste en manitol, glicerol, y propilenglicol; (c) de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM de un acetato de metal alcalino; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,5 y no contiene un agente quelante.

La solución oftálmica acuosa se puede definir más específicamente de acuerdo con las siguientes modalidades. Por ejemplo, en determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 4 % (p/v) de manitol. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende 4 % (p/v) de manitol. En determinadas modalidades, el acetato de metal alcalino es acetato de sodio. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende acetato de sodio 3 mM. En otras modalidades adicionales, la solución oftálmica acuosa consiste en (i) de aproximadamente 0,5 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de mesilato de fentolamina; (ii) de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 6 % (p/v) de uno o más compuestos de poliol seleccionados del grupo que consiste en manitol, glicerol, y propilenglicol; (iii) de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM de un acetato de metal alcalino; (iv) ácido acético; y (v) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,5.

Otra de tales soluciones ilustrativas es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante que comprende: (a) de aproximadamente 0,25 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 6 % (p/v) de al menos un compuesto de poliol seleccionado del grupo que consiste en manitol, glicerol, y propilenglicol; (c) de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM de un acetato de metal alcalino; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,5 y no contiene un agente quelante.

La solución oftálmica acuosa se puede definir más específicamente de acuerdo con las siguientes modalidades. Por ejemplo, en determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,25 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v) de mesilato de fentolamina. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 4 % (p/v) de manitol. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende 4 % (p/v) de manitol. En determinadas modalidades, el acetato de metal alcalino es acetato de sodio. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende acetato de sodio 3 mM. En otras modalidades adicionales, la solución oftálmica acuosa consiste en (i) de aproximadamente 0,5 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v) de mesilato de fentolamina; (ii) de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 6 % (p/v) de uno o más compuestos de poliol seleccionados del grupo que consiste en manitol, glicerol, y propilenglicol; (iii) de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM de un acetato de metal

alcalino; (iv) ácido acético; y (v) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,5.

En las Tablas 1-3 más abajo se proporcionan más soluciones oftálmicas acuosas ilustrativas, donde en cada caso la solución tiene un pH en el intervalo de 4,7 a 5,1.

Tabla 1 - soluciones oftálmicas acuosas ilustrativas.

Componente	Número de Formulación							
	A1	B1	C1	D1	E1	F1	G1	H1
Mesilato de fentolamina (% p/v)	1,5	1	0,5	1	1	1	1	1
Manitol (% p/v)	4	4	4	3	3	2	2	4
Acetato de sodio (mM)	3	3	3	3	3	3	3	3
Glicerol (% p/v)	0	0	0	0,5	0	1	0	0
Propilenglicol (% p/v)	0	0	0	0	0,5	0	1	0
Dextrano 70 (% p/v)	0	0	0	0	0	0	0	0,1
Agua	c.a.	c.a.	c.a.	c.a.	c.a.	c.a.	c.a.	c.a.

Tabla 2 - soluciones oftálmicas acuosas ilustrativas.

Componente	Número de Formulación					
	A2	B2	C2	D2	E2	F2
Mesilato de fentolamina (% p/v)	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Manitol (% p/v)	4	3	3	2	2	4
Acetato de sodio (mM)	3	3	3	3	3	3
Glicerol (% p/v)	0	0,5	0	1	0	0
Propilenglicol (% p/v)	0	0	0,5	0	1	0
Dextrano 70 (% p/v)	0	0	0	0	0	0,1
Agua	c.a.	c.a.	c.a.	c.a.	c.a.	c.a.

Tabla 3 - soluciones oftálmicas acuosas ilustrativas.

Componente	Número de Formulación							
	A3	B3	C3	D3	E3	F3	G3	H3
Mesilato de fentolamina (% p/v)	1,5	1	0,5	0,25	1	1	1	1
Manitol (% p/v)	4	4	4	4	3	2	2	4
Acetato de sodio (mM)	3	3	3	3	3	3	2	3
Agua	c.a.	c.a.	c.a.	c.a.	c.a.	c.a.	c.a.	c.a.

Otra solución oftálmica acuosa ilustrativa comprende mesilato de fentolamina (por ejemplo, al 1 % p/v), manitol (por ejemplo, al 4 % p/v), dextrano que tiene un peso molecular promedio ponderado de aproximadamente 70,000 g/mol (por ejemplo, al 0,1 % p/v), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, al 0,3 % p/v), cloruro de potasio, agua purificada, borato de sodio, y cloruro de sodio; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. En determinadas modalidades, la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,1. En determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa consiste esencialmente en mesilato de fentolamina (por ejemplo, al 1 % p/v), manitol (por ejemplo, al 4 % p/v), dextrano que tiene un peso molecular promedio ponderado de aproximadamente 70,000 g/mol (por ejemplo, al 0,1 % p/v), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, al 0,3 % p/v), cloruro de potasio, agua purificada, borato de sodio, y cloruro de sodio; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4 a 6. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa consiste en mesilato de fentolamina (por ejemplo, al 1 % p/v), manitol (por ejemplo, al 4 % p/v), dextrano que tiene un peso molecular promedio ponderado de aproximadamente 70,000 g/mol (por ejemplo, al 0,1 % p/v), hidroxipropilmetilcelulosa (por

ejemplo, al 0,3 % p/v), cloruro de potasio, agua purificada, borato de sodio, y cloruro de sodio; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,1.

Otra solución oftálmica acuosa ilustrativa comprende mesilato de fentolamina (por ejemplo, al 1 % p/v), manitol (por ejemplo, al 4 % p/v), acetato de sodio (por ejemplo, a 3 mM), y agua, en donde la solución tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. En determinadas modalidades, la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,1. En determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa consiste esencialmente en mesilato de fentolamina (por ejemplo, al 1 % p/v), manitol (por ejemplo, al 4 % p/v), acetato de sodio (por ejemplo, a 3 mM), y agua, en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4 a 6. En determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa comprende mesilato de fentolamina al 1 % p/v, manitol al 4 % p/v, acetato de sodio a 3 mM, y agua, en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,1. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa consiste en mesilato de fentolamina (por ejemplo, al 1 % p/v), manitol (por ejemplo, al 4 % p/v), acetato de sodio (por ejemplo, a 3 mM), y agua, en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,1. En determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa consiste esencialmente en mesilato de fentolamina al 1 % p/v, manitol al 4 % p/v, acetato de sodio a 3 mM, y agua, en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,1.

Otra solución adicional ilustrativa es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante que comprende: (a) de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 6 % (p/v) de al menos un compuesto de poliol seleccionado del grupo que consiste en manitol, glicerol, y propilenglicol; (c) de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM de un acetato de metal alcalino; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4 a 6 y no contiene un agente quelante.

Otra solución adicional ilustrativa es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante que comprende: (a) de aproximadamente 0,25 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) de aproximadamente 3 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v) de manitol; (c) de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 4 mM de acetato de sodio; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,6 a 5,2 y no contiene un agente quelante.

Otra solución adicional ilustrativa es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante que comprende: (a) de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) de aproximadamente 3 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v) de manitol; (c) de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 4 mM de acetato de sodio; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,6 a 5,2 y no contiene un agente quelante. En determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa libre de agente quelante comprende de aproximadamente 0,25 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v) de mesilato de fentolamina.

Otra solución adicional ilustrativa es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante, que comprende: (a) de aproximadamente 0,25 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) de aproximadamente 3 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v) de manitol; (c) de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 4 mM de acetato de sodio; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,2 y no contiene un agente quelante.

Otra solución adicional ilustrativa es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante que comprende: (a) de aproximadamente 0,5 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) de aproximadamente 3 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v) de manitol; (c) de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 4 mM de acetato de sodio; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,6 a 5,2 y no contiene un agente quelante.

Otra solución adicional ilustrativa es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante que comprende: (a) de aproximadamente 0,5 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) de aproximadamente 3 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v) de manitol; (c) de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 4 mM de acetato de sodio; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,6 a 5,2 y no contiene un agente quelante.

Otra solución adicional ilustrativa es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante, que comprende: (a) de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) aproximadamente 4 % de manitol; (c) aproximadamente 3 mM de acetato de sodio; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,6 a 5,2 y no contiene un agente quelante. En determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa libre de agente quelante comprende de aproximadamente 0,25 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v) de mesilato de fentolamina.

Otra solución adicional ilustrativa es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante, que comprende: (a) de aproximadamente 0,5 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) aproximadamente 4 % de manitol; (c) aproximadamente 3 mM de acetato de sodio; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,6 a 5,2 y no contiene un agente quelante.

Características de estabilidad de las soluciones oftálmicas acuosas

Las soluciones oftálmicas acuosas que se describen en la presente descripción se pueden caracterizar además de acuerdo con sus características de estabilidad, tales como el porcentaje de fentolamina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) que está presente en la solución oftálmica acuosa después del almacenamiento por un determinado período de tiempo. Como se explica anteriormente, uno de los beneficios de las presentes soluciones oftálmicas acuosas es que poseen buena estabilidad durante períodos prolongados de tiempo, incluso aunque no tengan agente quelante.

Por consiguiente, en determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa se caracteriza porque menos del 2 % en peso de la fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento de la solución a 25 °C por 12 semanas. En otras determinadas modalidades, la solución oftálmica acuosa se caracteriza porque menos del 2 % en peso de la fentolamina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento a 25 °C por 24 semanas (o 36 semanas o 48 semanas). En otras modalidades adicionales, menos del 7 % en peso de la fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento a 40 °C por 12 semanas (o 24, 36, o 48 semanas). En otras modalidades adicionales, la solución oftálmica acuosa se caracteriza porque menos del 10 % en peso de la fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento a 25 °C por 18 meses, 24 meses, o 36 meses. En otras modalidades adicionales, la solución oftálmica acuosa se caracteriza porque menos del 10 % en peso de la fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento a una temperatura en el intervalo de 2-8 °C por 18 meses, 24 meses, o 36 meses. En otras modalidades adicionales, la solución oftálmica acuosa se caracteriza porque menos del 4 % en peso (o preferentemente menos del 3 % en peso) de la fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento a 25 °C por 18 meses, 24 meses, o 36 meses. En otras modalidades adicionales, menos del 10 % en peso de la fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento a 40 °C por 4, 5, o 6 meses.

Formulación de lágrimas artificiales de polivinilpirrolidona

Otra solución oftálmica que se contempla para su uso en la presente descripción incluye, formulaciones de lágrimas artificiales de polivinilpirrolidona, tales como aquellas que se describen en, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos número 5,895,654; 5,627,611; y 5,591,426; y la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos número 2002/0082288. Se entiende que las formulaciones de lágrimas artificiales promueven la humectabilidad y la extensión, tienen buena retención y estabilidad en el ojo y, de forma deseable, no causan ninguna molestia significativa al usuario. Por consiguiente, una composición de lágrimas artificiales de polivinilpirrolidona ilustrativa comprende: (1) polivinilpirrolidona, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,1-5 % en peso de la solución; (2) cloruro de benzalconio, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,01-0,10 % en peso de la solución; (3) hidroxipropilmetilcelulosa, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,2-1,5 % en peso de la solución; (4) glicerina, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,2-1,0 % en peso de la solución, y (5) agua, en donde la composición farmacéutica es una solución acuosa que tiene propiedades isotónicas.

III. Kits médicos

Otro aspecto de la descripción proporciona un kit médico que comprende, por ejemplo, (i) una solución oftálmica que se describe en la presente descripción, y (ii) instrucciones para administrar la solución oftálmica de acuerdo con los métodos que se describen en la presente descripción.

Ejemplos

La descripción que se describe ahora de forma general se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen simplemente con fines ilustrativos de determinados aspectos y modalidades de la presente descripción, y no pretenden ser limitantes.

El Ejemplo 1 es de acuerdo con la presente invención. El Ejemplo 2 es un ejemplo de referencia.

Ejemplo 1

Se realizó un estudio clínico en el que se administró mesilato de fentolamina a los ojos de pacientes que padecían de una grave dificultad en la visión nocturna. Los procedimientos y resultados experimentales se describen más abajo.

Parte I - Procedimientos experimentales

Se inscribieron en el estudio sesenta pacientes con visión diurna habitual (es decir, 20/40 o mejor) pero que padecían una grave dificultad en la visión nocturna. Durante el primer período del estudio, los pacientes se asignaron al azar en tres grupos. Los grupos recibieron ya sea placebo, mesilato de fentolamina al 0,5 % (p/v), o mesilato de fentolamina al 1,0 % (p/v) una vez diaria por 15 días. Los pacientes se observaron en los días 1, 4, 8, y 15 antes de la administración de la solución oftálmica de mesilato de fentolamina y luego se observaron nuevamente

dos horas después de la administración de la solución oftálmica de mesilato de fentolamina. Durante el segundo período del estudio, se instruyó a todos los sesenta pacientes que administraran una solución oftálmica de mesilato de fentolamina (1 % (p/v)) como se necesitara, pero no más de una vez diaria en cada ojo. La solución oftálmica de mesilato de fentolamina contiene: mesilato de fentolamina al 1 % (p/v), manitol al 4 % (p/v), acetato de sodio 3 mM, y agua. El placebo fue una solución que contenía manitol al 4 % (p/v), acetato de sodio 3 mM, y agua.

Los pacientes en el estudio cumplieron los siguientes criterios: (1) tener de 18-45 años de edad y padecer de una grave dificultad en la visión nocturna, (2) tener una mejora de log 0,3 en dos de las cinco frecuencias espaciales (1,5, 3, 6, 12, y 18 ciclos por grado) en al menos un ojo antes y durante la iluminación del ojo contralateral, mediante el uso de la prueba del Sistema de Sensibilidad al Contraste Automatizado de Holladay bajo iluminación mesópica de la habitación con deslumbramiento, y (3) tener agudeza visual de alto contraste a distancia fotópica (corregida o sin corregir) de 20/40 o mejor en al menos un ojo.

Los pacientes se debían reunir con un médico para su evaluación los días 1, 4, 8, 15 del estudio y una evaluación de seguimiento posterior a la dosificación tres o más días después de administrar la última dosis en el segundo período. Cuando los pacientes se reunieron con el médico, el médico hizo las siguientes observaciones: (1) sensibilidad mesópica al contraste con y sin deslumbramiento mediante el uso de la prueba del Sistema de Sensibilidad al Contraste Automatizado de Holladay, (2) agudeza visual de alto contraste a distancia mesópica mediante el uso de la Prueba de Agudeza E-ETDRS, (3) agudeza visual de bajo contraste a distancia mesópica mediante el uso de la Prueba de Agudeza E-ETDRS, (4) agudeza visual de alto contraste a distancia fotópica mediante el uso de la Prueba de Agudeza E-ETDRS, y (5) enrojecimiento de los ojos mediante el uso de Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la Unidad de Investigación de Córnea y Lentes de Contacto (CCLRU) que se desarrolla por la Escuela de Optometría, Universidad de Nueva Gales del Sur, pero que la escala de calificación era la siguiente: (0) ninguna, (0,5) muy leve, (1) leve, (2) moderada, y (3) grave.

El parámetro principal de eficacia es un aumento de al menos log 0,3 (mejora de 50 % o más) en la sensibilidad mesópica al contraste con deslumbramiento a dos o más frecuencias a 1,5, 3, 6, 12, y 18 ciclos por grado, que se mide con la metodología del Sistema de Sensibilidad al Contraste Automatizado de Holladay.

Parte II - Resultados

Los resultados del estudio se representan en las Figuras 1-10. La Figura 1 muestra que, a partir del día 8 del estudio, más del 20 % de los ojos que se probaron después de la administración diaria de mesilato de fentolamina mostraron al menos una mejora del 50 % en la medición de la sensibilidad al contraste con respecto al momento inicial. La Figura 2 muestra que, a partir del día 8 del estudio, más del 20 % de los ojos que se probaron antes de la administración de mesilato de fentolamina ese día mostraron al menos una mejora del 50 % en la medición de la sensibilidad al contraste con respecto al momento inicial. Además, los datos en las Figuras 1 y 2 muestran que no se observó disminución de la eficacia con la dosificación repetida de mesilato de fentolamina durante el período de estudio de 15 días.

La Figura 3 muestra que el porcentaje de ojos con al menos un 50 % de mejora de la sensibilidad al contraste que se mide antes de la administración de mesilato de fentolamina de ese día aumentó desde el día 15 al día 32 del estudio. La Figura 4A es un gráfico de barras que muestra el porcentaje de ojos con al menos un 50 % de mejora en la sensibilidad al contraste después de la última dosis de mesilato de fentolamina durante el segundo período del estudio. Los datos en la Figura 4A demuestran que el protocolo de dosificación que usa mesilato de fentolamina resultó en una vida media farmacocinética de aproximadamente dos días. La Figura 4B es un gráfico de barras que muestra el porcentaje de ojos con al menos un 10 % de reducción en el diámetro de la pupila después de la última dosis de mesilato de fentolamina durante el segundo período del estudio. Los datos en la Figura 4B demuestran además que el protocolo de dosificación que usa mesilato de fentolamina resultó en una vida media farmacocinética de aproximadamente dos días.

La Figura 5 es un gráfico de líneas que representa los resultados de las mediciones del enrojecimiento de los ojos. La Figura 5 muestra que el enrojecimiento de los ojos aumenta inmediatamente después de la administración del mesilato de fentolamina, pero que el enrojecimiento de los ojos disminuye (es decir, regresa al momento inicial) cuando se mide antes de la administración de mesilato de fentolamina en los días 4, 8, y 15.

Las Figuras 6 y 7 son gráficos de barras que muestran el porcentaje de ojos que demostraron una mejora en la agudeza visual que se mide mediante el uso de un gráfico de Snellen. La Figura 8 representa gráficos de barras que muestran la media de la puntuación de mejora de VFQ en el día 32 del estudio en sujetos con ≥ 50 % frente a < 50 % de mejora en la sensibilidad al contraste. Las figuras 9 y 10 son gráficos de líneas que muestran la reducción que se observa en el diámetro de la pupila. La Figura 9 muestra la reducción en el diámetro de la pupila con respecto al momento inicial cuando se mide dos horas después de la administración de mesilato de fentolamina de ese día. La Figura 10 muestra la reducción en el diámetro de la pupila con respecto al momento inicial cuando se mide antes de la administración de mesilato de fentolamina de ese día.

Ejemplo 2

Se realizó un estudio clínico en el que se administró una solución de mesilato de fentolamina a los ojos de pacientes que tenían al menos 18 años de edad y tenían antecedentes clínicos de tamaños de pupilas de al menos 7 mm de diámetro bajo condiciones de luz tenue. La solución de mesilato de fentolamina contiene ya sea mesilato de fentolamina al 0,2 % (p/v), mesilato de fentolamina al 0,4 % (p/v), o mesilato de fentolamina al 0,8 % (p/v). Los procedimientos y resultados experimentales se describen más abajo.

Parte I - Procedimientos experimentales

Dieciséis pacientes se asignaron al azar en cuatro grupos (de cuatro sujetos cada uno). Cada grupo se trató en tres visitas de estudio sucesivas separadas por al menos 4 días con una gota de solución oftálmica de oximetazolina (Visine LR®) en cada ojo seguida de una gota de un artículo de prueba en cada ojo. El artículo de prueba era una solución de mesilato de fentolamina al 0,2 % (p/v), una solución de mesilato de fentolamina al 0,4 % (p/v), una solución de mesilato de fentolamina al 0,8 % (p/v) o placebo. Los artículos de prueba contenían la cantidad diseñada de mesilato de fentolamina en una solución de Tears Naturale II® (de Alcon Labs). El placebo era solo Tears Naturale II® (de Alcon Labs). Tears Naturale II® (de Alcon Labs) contiene Dextrano 70 (0,1 % en peso), Hidroxipropil Metilcelulosa 2910 (0,3 % en peso), Policuaternio-1 (0,001 % en peso), cloruro de potasio, agua (purificada), borato de sodio, cloruro de sodio, y ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio como sea necesario para ajustar el pH. El enrojecimiento de los ojos de los pacientes y los diámetros de las pupilas se registraron en el momento inicial (es decir, antes de la administración del tratamiento), y a los 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, y 8 horas después de la administración de los artículos de prueba. También se registró la incidencia de cualquier evento adverso emergente del tratamiento. La duración total del estudio fue de aproximadamente nueve horas. Los esquemas de asignación al azar de los grupos de tratamiento se proporcionan en la Tabla 1 más abajo.

Tabla 1. Esquemas de asignación al azar del grupo de tratamiento

	Visita de Tratamiento 1	Visita de Tratamiento 2	Visita de Tratamiento 3
Grupo 1 (N=4)	Solución de mesilato de fentolamina al 0,2 % (p/v)	Solución de mesilato de fentolamina al 0,4 % (p/v)	Solución de mesilato de fentolamina al 0,8 % (p/v)
Grupo 2 (N=4)	Solución de mesilato de fentolamina al 0,2 % (p/v)	Solución de mesilato de fentolamina al 0,4 % (p/v)	placebo
Grupo 3 (N=4)	Solución de mesilato de fentolamina al 0,2 % (p/v)	placebo	Solución de mesilato de fentolamina al 0,8 % (p/v)
Grupo 4 (N=4)	placebo	Solución de mesilato de fentolamina al 0,4 % (p/v)	Solución de mesilato de fentolamina al 0,8 % (p/v)

Los pacientes eran elegibles para la inscripción si tenían (a) al menos 18 años de edad, y (b) tenían un tamaño de pupila documentado en la luz tenue de más de 7 mm. Los pacientes no eran elegibles para la inscripción en el estudio si cumplían con cualquiera de los siguientes criterios: (a) tenían hipertensión de moderada a grave, (b) tenían antecedentes de anomalías en la frecuencia cardíaca, (c) se les había administrado algún fármaco en investigación dentro de los 14 días de cribado, (d) tenía una hipersensibilidad local o sistémica conocida a los antagonistas adrenérgicos, o (e) tenía una patología corneal central.

El asistente de investigación evaluó el enrojecimiento de los ojos de los pacientes y lo registró como un único número entero de valor 0 (sin enrojecimiento) a 4 (enrojecimiento extremo) en el momento inicial y en cada punto de tiempo después del tratamiento. Los diámetros de las pupilas se midieron dentro de 0,1 mm para cada ojo en el momento inicial y en cada punto de tiempo posterior mediante el uso de un pupilómetro NeurOptics™. La agudeza visual monocular de alto contraste se midió para cada ojo bajo condiciones fotópicas en el momento inicial y en cada punto de tiempo posterior en una habitación oscura mediante el uso del gráfico de Agudeza Visual de Precisión de Alto Contraste Vision™ (tinte 100 %) (Catalog # 2102) con retroiluminación por the Precision Vision Illumination Box. La agudeza visual monocular de bajo contraste se midió para cada ojo bajo condiciones fotópicas en el momento inicial y en cada punto de tiempo posterior en una habitación oscura mediante el uso del gráfico de Agudeza Visual de Precisión de Alto Contraste Vision™ (tinte 5 %) (Catalog # 2186) con retroiluminación por the Precision Vision Illumination Box. El efecto del tratamiento sobre el deslumbramiento se evaluó mediante el uso de un método de prueba experimental que consiste en un panel con un diodo emisor de luz (LED) central de alta potencia y un conjunto de 7 LED rojos de menor potencia que irradian horizontal y verticalmente desde la luz central.

Se probaron las comparaciones de los cambios en los valores medios dentro de los grupos de tratamiento para determinar su significación mediante el uso de pruebas t de dos muestras emparejadas de dos colas con un umbral significativo que se establece en $p < 0,01$ (Corrección de Bonferroni para pruebas t emparejadas múltiples). Las diferencias entre los grupos de tratamiento con respecto a los valores medios para el tamaño de la pupila durante el transcurso del estudio se probaron para determinar su significación mediante el uso de ANOVA de medidas repetidas (que descarta los datos de los sujetos que carecen de puntos de datos). Las diferencias en la media del

enrojecimiento ocular entre los grupos de tratamiento se evaluaron mediante el uso de la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Las diferencias en las medias entre los grupos de tratamiento en puntos de tiempo individuales se probaron para determinar su significación mediante el uso de ANOVA de una vía. Si el ANOVA de una vía muestra significación en un punto de tiempo dado, se realiza una prueba ad hoc de Fisher para identificar las diferencias significativas entre las medias de los grupos individuales.

Parte II - Resultados

Quince de los 16 pacientes completaron el estudio. Un paciente asignado al azar al Grupo 3 completó sólo dos de las tres visitas a la clínica, perdiendo la dosis de mesilato de fentolamina al 0,8 % (p/v). Los resultados de las mediciones de la pupila, las pruebas de agudeza visual, y el enrojecimiento de los ojos se describen más abajo.

Medidas de la pupila

Un criterio para ingresar al estudio fue la documentación de antecedentes de un tamaño de pupila > 7 mm cuando se mide bajo condiciones de luz tenue. La Tabla 2 proporciona las medias de los diámetros de las pupilas, la desviación estándar de los diámetros de las pupilas, y el intervalo que se observa de los diámetros que se registraron inmediatamente antes de la administración de cada tratamiento.

Tabla 2. Medidas de la pupila en el momento inicial

Pupila variable	Placebo	Mesilato de Fentolamina al 2 % (p/v)	Mesilato de Fentolamina al 0,4 % (p/v)	Mesilato de Fentolamina al 0,8 % (p/v)
Tamaño de muestra ^a	24	24	24	22 ^b
Media del Diámetro (mm)	7,8	7,8	7,7	8,0
Desviación estándar (mm)	0,6	0,9	0,7	1,1
Intervalo (mm)	6,5 - 8,7	5,2 - 8,8	5,8 - 8,6	4,6 - 9,3
a - medidas de cada pupila tratadas por separado				
b - un sujeto se perdió la visita de dosificación de fentolamina al 0,8 %				

Los diámetros promedio de las pupilas en el momento inicial fueron comparables en los cuatro grupos de tratamiento, con diferencias que se observan en las medias (Tabla 2) no estadísticamente significativas ($P = 0,766$). De los 94 diámetros de las pupilas que se recolectaron durante el estudio en el momento inicial, existieron doce casos (que representan 3 sujetos; Tabla 3) en los que los diámetros de las pupilas en el momento inicial fueron menores que el criterio de inclusión de 7 mm. Los diámetros de las pupilas menores de 7 mm en el momento inicial se distribuyeron uniformemente entre los grupos de tratamiento (2, 3, 4, y 3 pupilas en los grupos de tratamiento con placebo, 0,2 %, 0,4 %, y 0,8 % (p/v) de mesilato de fentolamina, respectivamente).

Tabla 3. Sujetos con diámetros menores que 7 mm en el momento inicial

Visita de estudio	Sujeto 2		Sujeto 6 Sujeto 16			
	Pupila derecha (mm)	Pupila izquierda (mm)	Pupila derecha (mm)	Pupila izquierda (mm)	Pupila derecha (mm)	Pupila izquierda (mm)
1	6,7	7,1	7	7	5,8	5,7
2	6,7	6,5	6,8	6,3	6,3	5,8
3	7,9	8,2	7,4	6,7	5,5	4,6

Para todos los grupos de estudio, la media de los diámetros de las pupilas se mantuvo relativamente sin cambios a los 30 minutos después del tratamiento. Una hora posterior al tratamiento, la media de los diámetros de las pupilas fue inferior ($P = 0,47$) para los sujetos tratados con fentolamina. La media de los diámetros de las pupilas de los sujetos que recibieron placebo fue relativamente constante por 8 horas de observación posterior al tratamiento.

Tabla 4. Media de los diámetros de las pupilas durante el estudio

	Grupo de tratamiento ^a	Momento inicial	30 min	1 hora	2 horas	4 horas	8 horas
5	Placebo						
	Media del Diámetro (mm)	7,83	7,87	7,80	7,93	7,87	8,08 ^b
	Desviación Estándar	0,61	0,81	0,79	0,60	0,58	0,75
	Mínimo (mm)	6,5	5,5	5,9	6,5	6,8	6,5
10	Máximo (mm)	8,7	9,0	9,2	9,0	9,0	9,3
	Mesilato de Fentolamina al 0,2 % (p/v)						
	Media del Diámetro (mm)	7,78	7,74	7,54	7,01 ^c	7,30 ^d	7,18
	Desviación Estándar	0,88	1,02	1,02	0,82	0,51	0,90
15	Mínimo (mm)	5,2	5,1	4,9	4,7	6,3	4,7
	Máximo (mm)	8,8	9,2	8,9	8,4	8,0	8,5
	Mesilato de Fentolamina al 0,4 % (p/v)						
20	Media del Diámetro (mm)	7,71	7,72	7,41	7,05	7,01	7,01
	Desviación Estándar	0,71	0,81	0,77	0,84	0,92	0,97
	Mínimo (mm)	5,8	5,6	5,5	5,0	5,0	4,8
	Máximo (mm)	8,6	8,8	8,3	8,4	8,1	8,6
	Mesilato de Fentolamina al 0,8 % (p/v)^e						
25	Media del Diámetro (mm)	7,96	7,87	7,69	7,30	7,32	7,40
	Desviación Estándar	1,10	0,97	0,97	0,99	0,99	0,99
	Mínimo (mm)	4,6	5,2	5,1	4,7	5,5	4,7
	Máximo (mm)	9,3	9,2	9,1	8,7	8,6	8,7
30	a - 24 pupilas por muestra excepto donde se indique						
	b - 20 pupilas; los datos de 8 horas de los sujetos 2 y 11, visita 2, no se registraron						
	c - 22 pupilas; los datos de 2 horas del sujeto 7, la visita 1 no se registró						
	d - 22 pupilas; los datos de 4 horas del sujeto 16, la visita 1 no se registró						
35	e - 22 pupilas en cada punto de tiempo, sujeto 16 se perdió la visita 3						

El ANOVA de medidas repetidas mostró una diferencia significativa ($p < 0,001$) entre los grupos de tratamiento con respecto al diámetro de la pupila durante el transcurso del estudio. Se identificaron diferencias significativas en la media de los diámetros de las pupilas entre el tratamiento mediante ANOVA de una vía a las 2 horas ($p = 0,0006$), 4 horas ($p = 0,0027$) y 8 horas ($p = 0,0016$) después del tratamiento. Las pruebas ad hoc de Fisher de significación entre las medias de los grupos individuales demostraron diferencias significativas en la media de los diámetros de las pupilas de los sujetos tratados con cualquier concentración de mesilato de fentolamina cuando se compara con placebo a las 2, 4 y 8 horas (Tabla 5). Por el contrario, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la media de los diámetros de las pupilas entre diferentes dosis de fentolamina en cualquier punto de tiempo.

Tabla 5. Significación de las diferencias entre la media de los diámetros de las pupilas

	Comparación de tratamientos	2 horas	4 horas	8 horas
50	Placebo frente a Mesilato de Fentolamina al 0,2 % (p/v)	P = 0,0003	P = 0,0147	P = 0,0018
	Placebo frente a Mesilato de Fentolamina al 0,4 % (p/v)	P = 0,0003	P = 0,0002	P = 0,0002
	Placebo frente a Mesilato de Fentolamina al 0,8 % (p/v)	P = 0,0110	P = 0,0200	P = 0,0199
55	*- Prueba Ad Hoc de Fisher de las medias para los puntos de tiempo que previamente mostraron ser significativos por ANOVA de una vía			

Para todos los grupos de tratamiento, las medias de los diámetros de las pupilas se mantuvieron relativamente sin cambios desde el momento inicial a los 30 minutos después del tratamiento (Tabla 6). Una hora posterior al tratamiento, el cambio desde el momento inicial en la media del diámetro de la pupila fue significativo ($p < 0,01$) de los sujetos tratados con mesilato de fentolamina al 0,2 % (p/v), 0,4 % (p/v), y 0,8 % (p/v). Las medias de los diámetros de las pupilas no cambiaron significativamente desde el momento inicial de los sujetos que recibieron placebo durante las 8 horas de observación posterior al tratamiento.

Las diferencias en las medias de los diámetros de las pupilas de los grupos de tratamiento se expresan como la media de los cambios en el diámetro desde el momento inicial en la Tabla 6. Cuando se evalúa la media de los cambios en los diámetros de la pupila desde el momento inicial como una función del tiempo, es evidente que

aquellos sujetos que recibieron mesilato de fentolamina experimentaron reducciones significativas en el tamaño de la pupila durante el transcurso del estudio.

Tabla 6. Cambios en la media del diámetro de la pupila desde el momento inicial durante el tiempo

Grupo de tratamiento	30 min	1 hora	2 horas	4 horas	8 horas
Placebo					
Media del Cambio (mm)	0,04	-0,03	0,10	0,04	0,12
Desviación Estándar	0,32	0,36	0,34	0,51	0,35
Tamaño de la muestra (pupilas)	24	24	24	24	20
Valor de P ^a	0,57	0,66	0,15	0,72	0,15
Mesilato de Fentolamina al 0,2 % (p/v)					
Media del Cambio (mm)	-0,04	-0,24	-0,75	-0,69	-0,59
Desviación Estándar	0,33	0,37	0,51	0,49	0,62
Tamaño de la muestra (pupilas)	24	24	22	22	24
Valor de P ^a	0,58	< 0,005	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Mesilato de Fentolamina al 0,4 % (p/v)					
Media del Cambio (mm)	0,00	-0,29	-0,64	-0,74	-0,74
Desviación Estándar	0,40	0,33	0,46	0,45	0,47
Tamaño de la muestra (pupilas)	22	22	22	22	22
Valor de P ^a	0,86	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Mesilato de Fentolamina al 0,8 % (p/v)					
Media del Cambio (mm)	-0,10	-0,27	-0,66	-0,64	-0,56
Desviación Estándar	0,31	0,43	0,44	0,61	0,43
Tamaño de la muestra (pupilas)	22	22	22	22	22
Valor de P ^a	0,16	< 0,007	< 0,001	< 0,001	< 0,001

a - Prueba t de dos muestras apareadas de dos caras. P < 0,01 es significativo por la corrección de Bonferroni

Agudeza visual

La media de los valores para la agudeza visual de alto contraste mejor corregida no fue estadísticamente significativamente diferente entre los grupos de tratamiento en el momento inicial, con valores de LogMar en el intervalo de 0,04 a 0,08 (Tabla 7), equivalente a un intervalo de visión de 20/16 a 20/18. A pesar de la observación de que la media de la agudeza visual de alto contraste en el momento inicial estaba por encima de lo "habitual" (es decir, mejor que 20/20) para todos los grupos de tratamiento, la media de la agudeza aumentó para todos los grupos 30 minutos después del tratamiento y la media de la agudeza permaneció elevada por encima del momento inicial a lo largo del período de observación de 8 horas (Tabla 7). Las pruebas t de agudeza visual de dos muestras emparejadas de dos caras en comparación con el momento inicial mostraron que todos los grupos de tratamiento (incluido el placebo) con la excepción del mesilato de fentolamina al 0,8 % (p/v) tenían al menos un punto de tiempo después del tratamiento en el que la agudeza visual fue significativamente elevada con respecto al momento inicial (valores de P en negrita de la Tabla 7).

Tabla 7. Efectos sobre la agudeza visual de alto contraste

	Grupo de tratamiento ^a	Momento inicial	30 min	1 hora	2 horas	4 horas	8 horas
5	Placebo						
	Media de la agudeza (LogMar)	0,08	0,10	0,13	0,12	0,12	0,11 ^b
	Desviación Estándar	0,11	0,09	0,08	0,09	0,07	0,08
	Mínimo (LogMar)	-0,15	-0,10	-0,02	-0,10	-0,02	-0,10
10	Máximo (LogMar)	0,26	0,26	0,30	0,30	0,22	0,22
	Valor de P ^c		0,612	0,020	0,003	0,014	0,087
	Mesilato de Fentolamina al 0,2 % (p/v)						
	Media de la agudeza (LogMar)	0,04	0,05	0,08	0,08	0,09	0,08
15	Desviación Estándar	0,13	0,14	0,12	0,12	0,12	0,13
	Mínimo (LogMar)	-0,32	-0,32	-0,20	-0,22	-0,20	-0,32
	Máximo (LogMar)	0,22	0,22	0,22	0,26	0,22	0,22
	Valor de P ^c		0,612	0,020	0,003	0,001	0,002
20	Mesilato de Fentolamina al 0,4 % (p/v)						
	Media de la agudeza (LogMar)	0,09	0,12	0,11	0,14	0,15	0,13
	Mesilato de Fentolamina al 0,4 % (p/v)						
25	Desviación Estándar	0,11	0,09	0,11	0,10	0,09	0,11
	Mínimo (LogMar)	-0,24	-0,20	-0,20	-0,10	-0,11	-0,18
	Máximo (LogMar)	0,22	0,22	0,26	0,30	0,30	0,30
	Valor de P ^c		0,002	0,147	0,001	0,001	0,010
30	Mesilato de Fentolamina al 0,8 % (p/v)						
	Media de la agudeza (LogMar)	0,06	0,11	0,12	0,12	0,12	0,13
	Desviación Estándar	0,15	0,11	0,11	0,12	0,14	0,13
35	Mínimo (LogMar)	-0,41	-0,16	-0,10	-0,16	-0,20	-0,20
	Máximo (LogMar)	0,22	0,22	0,26	0,30	0,30	0,30
	Valor de P ^c		0,126	0,061	0,043	0,054	0,039

a - sujetos, 24 ojos por grupo de tratamiento excepto donde se indique

b - Media de 10 sujetos, 20 ojos

c - Prueba t de dos muestras apareadas de dos caras en comparación con el momento inicial. P < 0,01 es significativo por la corrección de Bonferroni

d - Media de 11 sujetos, 22 ojos

Se observó una tendencia (P = 0,16) hacia la proporcionalidad de dosis de fentolamina en la mejora de la agudeza visual de alto contraste mediante ANOVA de medidas repetidas. Esta tendencia en la mejora de la visión de alto contraste fue modesta, con un aumento máximo de la media de 0,06 LogMar a las 4 y 8 horas de los sujetos tratados con fentolamina al 0,8 %, que equivale aproximadamente a una mejora en la visión de 3 letras en un gráfico de Snellen.

La media de los valores de la agudeza visual de bajo contraste mejor corregida no fue estadísticamente significativamente diferente entre los grupos de tratamiento en el momento inicial, con valores de LogMar que varían de -0,34 a -0,28 (Tabla 8), que equivalen aproximadamente a un intervalo de visión de 20/38 a 20/44. La media de la agudeza de bajo contraste aumentó para todos los grupos 30 minutos después del tratamiento (Tabla 8). Transcurridos 30 minutos, existió una fuerte evidencia de proporcionalidad de dosis de fentolamina con respecto a la mejora en la media de la agudeza visual de bajo contraste. El tratamiento con mesilato de fentolamina al 0,8 % (p/v) resultó en aumentos significativos en la media de la agudeza de bajo contraste en todos los puntos de tiempo posteriores al tratamiento en comparación con el momento inicial, al igual que el tratamiento con mesilato de fentolamina al 0,4 % (p/v) a 1, 2, 4, y 8 horas posteriores al tratamiento (prueba t de dos muestras apareadas de dos caras; valores de P en negrita de la Tabla 8).

Tabla 8. Efectos en la agudeza visual de bajo contraste

	Grupo de tratamiento ^a	Momento inicial	30 min	1 hora	2 horas	4 horas	8 horas
5	Placebo						
	Media de la agudeza (LogMar)	-0,29	-0,28	-0,27	-0,27	-0,25	-0,30 ^b
	Desviación Estándar	0,13	0,10	0,11	0,10	0,09	0,07
	Mínimo (LogMar)	-0,64	-0,50	-0,60	-0,50	-0,40	-0,42
10	Máximo (LogMar)	-0,11	-0,11	-0,11	-0,10	-0,10	-0,20
	Valor de P ^c		0,230	0,189	0,192	0,022	0,710
	Mesilato de Fentolamina al 0,2 % (p/v)						
15	Media de la agudeza (LogMar)	-0,34 ^d	-0,35	-0,32	-0,32	-0,30	-0,30 ^e
	Desviación Estándar	0,18	0,19	0,18	0,17	0,20	0,19
	Mínimo (LogMar)	-0,80	-0,78	-0,80	-0,74	-0,76	-0,72
	Máximo (LogMar)	-0,06	-0,10	-0,08	-0,11	0,00	-0,08
20	Valor de P ^c		0,724	0,060	0,198	0,111	0,026
	Mesilato de Fentolamina al 0,4 % (p/v)						
	Media de la Agudeza (LogMar)	-0,28	-0,24	-0,24	-0,22	-0,20	-0,22
	Desviación Estándar	0,13	0,15	0,17	0,14	0,16	0,15
	Mínimo (LogMar)	-0,74	-0,70	-0,78	-0,64	-0,70	-0,64
25	Máximo (LogMar)	-0,10	0,00	-0,04	0,00	0,00	0,00
	Valor de P ^c		0,011	0,006	0,001	0,001	0,001
	Grupo de tratamiento^a	Momento inicial	30 min	1 hora	2 horas	4 horas	8 horas
30	Mesilato de Fentolamina al 0,8 % (p/v)^e						
	Media de la agudeza (LogMar)	-0,34	-0,28	-0,25	-0,22	-0,22	-0,25
	Grupo de tratamiento^a	Momento inicial	30 min	1 hora	2 horas	4 horas	8 horas
35	Mesilato de Fentolamina al 0,8 % (p/v)^e						
	Desviación Estándar	0,16	0,16	0,15	0,15	0,17	0,19
	Mínimo (LogMar)	-0,78	-0,76	-0,62	-0,60	-0,70	-0,78
40	Máximo (LogMar)	-0,11	-0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
	Valor de P ^c		0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

b - 12 sujetos, 24 ojos por grupo de tratamiento excepto donde se indique

c - Media de 10 sujetos, 20 ojos

45 c - Prueba t de dos muestras apareadas de dos caras en comparación con el momento inicial. $P < 0,01$ es significativo por la corrección de Bonferroni e - Media de 12 sujetos, 23 ojos (se perdió una entrada en CRF)

f - Media de 11 sujetos, 22 ojos

50 Se observaron diferentes cambios estadísticamente significativos ($P = 0,0091$) en la agudeza visual de bajo contraste entre los grupos en el estudio mediante ANOVA de medidas repetidas. El ANOVA de una vía en cada punto de tiempo identificó diferencias significativas entre la media de la agudeza visual de bajo contraste a las 2 horas posteriores de la dosificación, y la prueba ad hoc de Fisher identificó diferencias significativas entre el tratamiento con fentolamina al 0,2 % (p/v) y el tratamiento tanto con mesilato de fentolamina al 0,4 % (p/v) como con mesilato de fentolamina al 0,8 % (p/v) ($P < 0,05$). La magnitud de la mejora de la visión de bajo contraste fue relativamente modesta, con un aumento máximo de la media de 0,12 LogMar a las 2 horas de los sujetos tratados con mesilato de fentolamina al 0,8 % (p/v), que equivale aproximadamente a una mejora en la visión de 6 letras en un gráfico de Snellen.

60 Enrojecimiento de los ojos

65 El enrojecimiento de los ojos se registró en una escala de números enteros de 0 (mínimo) a 4 (máximo) de enrojecimiento en cada punto de tiempo que se recolecta. La media del enrojecimiento de los ojos en el momento inicial (Tabla 9) no fue estadísticamente diferente entre los grupos de tratamiento ($P = 0,6625$; análisis no paramétrico de Kruskal-Wallis). Durante el transcurso del estudio, la media del enrojecimiento de los ojos de los sujetos tratados con mesilato de fentolamina al 0,2 % (p/v) no difirió del placebo. Los sujetos tratados ya sea con mesilato de fentolamina al 0,4 % (p/v) o al 0,8 % (p/v) experimentaron un aumento modesto en el enrojecimiento de

los ojos a las 2 y 4 horas posteriores al tratamiento, que retrocedió a las 8 horas. Las diferencias en la media del enrojecimiento de los ojos entre los grupos de tratamiento solo fueron significativas ($P = 0,0152$; análisis no paramétrico de Kruskal-Wallis) a las 4 horas posteriores al tratamiento. La Figura 12 es un gráfico de líneas que muestra el enrojecimiento de los ojos como una función del tiempo, por lo que el enrojecimiento de los ojos regresa al momento inicial dentro de las 8 horas después de la administración de mesilato de fentolamina.

Tabla 9. Media de las puntuaciones de enrojecimiento de los ojos

Grupo de tratamiento ^a	Momento inicial	30 min	1 hora	2 horas	4 ^b horas	8 horas
Placebo						
Media de la Puntuación	0,17	0,08	0,08	0,08	01 ^b	0 ^b
Desviación Estándar	0,39	0,29	0,29	0,29	0	0
Intervalo	0-1	0-1	0-1	0-1	0-0	0-0
Mesilato de Fentolamina al 0,2 % (p/v)						
Media de la Puntuación	0,00	0,17	0,08	0,17	0,18 ^b	0,09 ^b
Desviación Estándar	0,00	0,39	0,29	0,39	0,40	0,30
Intervalo	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1
Mesilato de Fentolamina al 0,4 % (p/v)^c						
Media de la Puntuación	0,25	0,33	0,50	0,50	0,58	0,00
Desviación Estándar	0,45	0,49	0,67	0,67	0,67	0,00
Intervalo	0-1	0-1	0-2	0-2	0-2	0-0
Mesilato de Fentolamina al 0,8 % (p/v)						
Media de la Puntuación	0,18	0,27	0,36	0,64	0,45	0,27
Desviación Estándar	0,40	0,47	0,67	1,03	0,52	0,47
Intervalo	0-1	0-1	0-2	0-3	0-1	0-1

a - 12 sujetos por grupo excepto donde se indique

b - Diferencias significativas ($P = 0,0152$) entre grupos mediante el análisis no paramétrico de Kruskal-Wallis

c - datos de 11 sujetos

Equivalentes

La invención se puede incorporar a las modalidades en otras formas específicas sin apartarse de las características esenciales de la misma. Las modalidades anteriores se deben considerar por lo tanto en todos los aspectos ilustrativos en lugar de limitar la invención que se describe en la presente descripción. El alcance de la invención se indica por tanto por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por la descripción anterior, y todos los cambios que se incluyen dentro del significado y el intervalo de equivalencia de las reivindicaciones se pretenden abarcar en las mismas.

REIVINDICACIONES

1. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método para mejorar el rendimiento visual en un paciente mientras que minimiza el enrojecimiento de los ojos durante las horas de vigilia del paciente, dicho método comprende administrar al ojo del paciente una vez al día a la hora de acostarse o cerca de la hora de acostarse del paciente por al menos cinco días consecutivos una dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma suficiente para proporcionar una mejora del rendimiento visual por al menos veinte horas, en donde el paciente experimenta un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de dos grados que se miden mediante el uso de la Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la CCLRU durante las horas de vigilia del paciente en comparación con el nivel de enrojecimiento de los ojos del paciente sin recibir dicha dosificación, y la dosificación diaria se administra al ojo del paciente en forma de solución oftálmica que se suministra a dicho ojo en forma de gota ocular.
2. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 1, en donde la dosificación diaria se administra por al menos siete días consecutivos.
3. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 1, en donde la dosificación diaria es suficiente para proporcionar una mejora del rendimiento visual por al menos veinticuatro horas.
4. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 1, en donde la mejora en el rendimiento visual es una mejora de la agudeza visual, que es opcionalmente: mejora de la agudeza visual bajo condiciones escotópicas; mejora de la agudeza visual bajo condiciones mesópicas; o mejora de la agudeza visual bajo condiciones fotópicas.
5. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 1, en donde la mejora en el rendimiento visual es una mejora en la sensibilidad al contraste.
6. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 1, en donde la mejora en el rendimiento visual es una de las siguientes: mejora en la sensibilidad al contraste bajo condiciones escotópicas; mejora en la sensibilidad al contraste bajo condiciones mesópicas; o mejora en la sensibilidad al contraste bajo condiciones fotópicas.
7. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 1, en donde el paciente experimenta un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de un grado que se mide mediante el uso de la Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la CCLRU durante las horas de vigilia del paciente en comparación con el nivel de enrojecimiento de los ojos del paciente sin recibir dicha dosificación.
8. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método para reducir el diámetro de la pupila en un paciente mientras que minimiza el enrojecimiento de los ojos durante las horas de vigilia del paciente, dicho método comprende la administración al ojo del paciente una vez al día a la hora de acostarse o cerca de la hora de acostarse del paciente por al menos cinco días consecutivos una dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma suficiente para reducir el diámetro de la pupila por al menos veinte horas, en donde el paciente experimenta un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de dos grados que se miden mediante el uso de la Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la CCLRU durante las horas de vigilia del paciente respecto al nivel de enrojecimiento de los ojos del paciente sin recibir dicha dosificación, y la dosificación diaria se administra al ojo del paciente en forma de solución oftálmica que se suministra a dicho ojo en forma de gota ocular.
9. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 8, en donde:
 - (i) la dosificación diaria se administra por al menos siete días consecutivos;
 - (ii) la dosificación diaria es suficiente para reducir el diámetro de la pupila por al menos veinticuatro horas;
 - (iii) la reducción en el diámetro de la pupila bajo condiciones mesópicas es al menos 5 % en comparación con el diámetro de la pupila del paciente bajo las mismas condiciones mesópicas, pero sin haber recibido dicha dosificación;
 - (iv) la reducción del diámetro de la pupila bajo condiciones mesópicas es al menos 10 % en comparación con el diámetro de la pupila del paciente bajo las mismas condiciones mesópicas, pero sin haber recibido dicha dosificación;
 - (v) el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila de al menos 0,5 mm cuando se mide bajo condiciones mesópicas con respecto al diámetro de la pupila del paciente bajo las mismas condiciones mesópicas, pero sin haber recibido dicha dosificación;
 - (vi) el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila que varía de aproximadamente 0,6

- mm a aproximadamente 3 mm cuando se mide bajo condiciones mesópicas con respecto al diámetro de la pupila del paciente bajo las mismas condiciones mesópicas, pero sin haber recibido dicha dosificación;
- (vii) el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila que varía de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 1,2 mm cuando se mide bajo condiciones mesópicas con respecto al diámetro de la pupila del paciente bajo las mismas condiciones mesópicas, pero sin haber recibido dicha dosificación; o
- (viii) el paciente experimenta un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de un grado que se mide mediante el uso de la Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la CCLRU durante las horas de vigilia del paciente en comparación con el nivel de enrojecimiento de los ojos del paciente sin recibir dicha dosificación.
10. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método para reducir un foco aberrante de rayos de luz dispersos en el ojo de un paciente mientras que minimiza el enrojecimiento del ojo durante las horas de vigilia del paciente, dicho método comprende administrar al ojo del paciente una vez al día a la hora de acostarse o cerca de la hora de acostarse del paciente por al menos cinco días consecutivos una dosificación diaria de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma suficiente para reducir el foco aberrante de los rayos de luz dispersos en el ojo de un paciente por al menos veinte horas, en donde el paciente experimenta un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de dos grados que se miden mediante el uso de la Escala de Clasificación de Enrojecimiento de la CCLRU durante las horas de vigilia del paciente en comparación con el nivel de enrojecimiento de los ojos del paciente sin recibir dicha dosificación, y la dosificación diaria se administra al ojo del paciente en forma de solución oftálmica que se suministra a dicho ojo en forma de gota ocular; en donde opcionalmente: la dosificación diaria se administra por al menos siete días consecutivos; o la dosificación diaria es suficiente para reducir el foco aberrante de los rayos de luz dispersos en el ojo de un paciente por al menos veinticuatro horas.
11. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el método resulta en: una mejora en la agudeza visual **que se caracteriza por** al menos una mejora de una línea en la visión del paciente que se mide mediante el uso de un gráfico de Snellen; o una mejora en la agudeza visual **que se caracteriza por** al menos una mejora de dos líneas en la visión del paciente que se mide mediante el uso de un gráfico de Snellen.
12. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 11, en donde la mejora de la agudeza visual es una mejora de la agudeza visual de alto contraste que se mide en condiciones fotópicas; o la mejora de la agudeza visual es una mejora de la agudeza visual de bajo contraste que se mide en condiciones mesópicas.
13. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el paciente experimenta un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de un grado que se mide mediante el uso de la Escala de Clasificación de Enrojecimiento CCLRU durante las horas de vigilia del paciente en comparación con el nivel de enrojecimiento de los ojos del paciente sin recibir dicha dosificación.
14. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la dosificación diaria se administra dentro de 1 hora antes de la hora de acostarse del paciente.
15. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde:
- (i) dicha dosificación diaria comprende mesilato de fentolamina;
 - (ii) la dosificación diaria es una solución oftálmica que comprende un portador acuoso farmacéuticamente aceptable y fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
 - (iii) la dosificación diaria es una solución oftálmica que comprende un portador acuoso farmacéuticamente aceptable y mesilato de fentolamina;
 - (iv) la dosificación diaria es una solución oftálmica que comprende agua, manitol, y mesilato de fentolamina;
 - (v) la dosificación diaria es una solución oftálmica que comprende agua, un poliol, un carboxilato de metal alcalino, y fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
 - (vi) la dosificación diaria es una solución oftálmica que comprende agua, manitol, acetato de sodio y mesilato de fentolamina; o
 - (vii) la dosificación diaria es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante, que comprende:
 - (a) de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de mesilato de fentolamina;
 - (b) de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 6 % (p/v) de al menos un compuesto de poliol seleccionado del grupo que consiste en manitol, glicerol y propilenglicol;

- (c) de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM de un acetato de metal alcalino; y
 - (d) agua;
- en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4 a 6 y no contiene un agente quelante.

- 5 16. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la dosificación diaria es una solución oftálmica que comprende agua, un poliol, y fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 17. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la dosificación diaria es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante, que comprende:
 - 15 (a) de aproximadamente 0,5 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de mesilato de fentolamina;
 - (b) de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 6 % (p/v) de al menos un compuesto de poliol seleccionado del grupo que consiste en manitol, glicerol y propilenglicol;
 - (c) de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM de un acetato de metal alcalino; y
 - (d) agua;

en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,5 y no contiene un agente quelante.
- 20 18. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 17, en donde: el al menos un poliol es manitol; la solución comprende manitol al 4 % (p/v); el acetato de metal alcalino es acetato de sodio; o la solución comprende acetato de sodio 3 mM.
- 25 19. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la dosificación diaria es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante, que comprende:
 - 30 (a) de aproximadamente 0,25 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de mesilato de fentolamina;
 - (b) de aproximadamente 3 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v) de manitol;
 - (c) de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 4 mM de acetato de sodio; y
 - (d) agua;

en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,2 y no contiene un agente quelante.
- 35 20. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la dosificación diaria es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante, que comprende:
 - 40 (a) de aproximadamente 0,5 % (p/v) a aproximadamente 2 % (p/v) de mesilato de fentolamina;
 - (b) de aproximadamente 3 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v) de manitol;
 - (c) de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 4 mM de acetato de sodio; y
 - (d) agua;

en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,6 a 5,2 y no contiene un agente quelante.
- 45 21. La fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la dosificación diaria es una solución oftálmica acuosa libre de agente quelante, que comprende:
 - 50 (a) de aproximadamente 0,5 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v) de mesilato de fentolamina;
 - (b) aproximadamente 4 % de manitol;
 - (c) aproximadamente 3 mM de acetato de sodio; y
 - (d) agua;

en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,6 a 5,2 y no contiene un agente quelante.

Figura 1

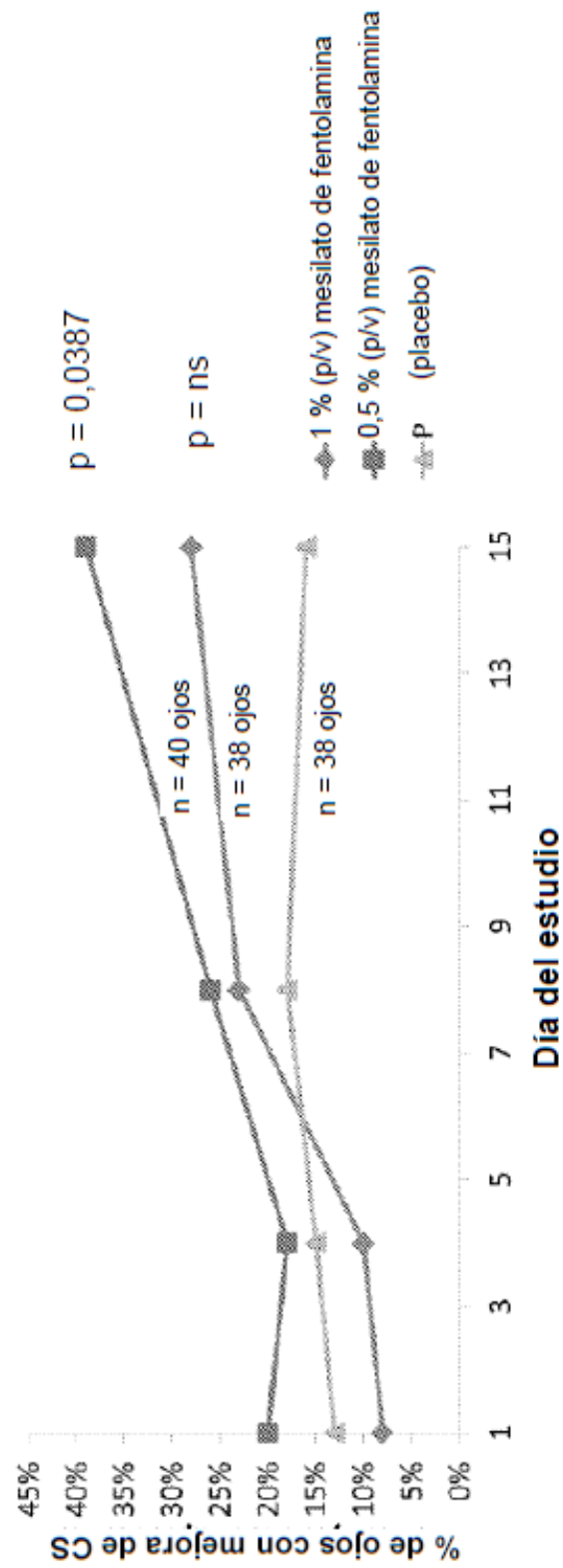


Figura 2

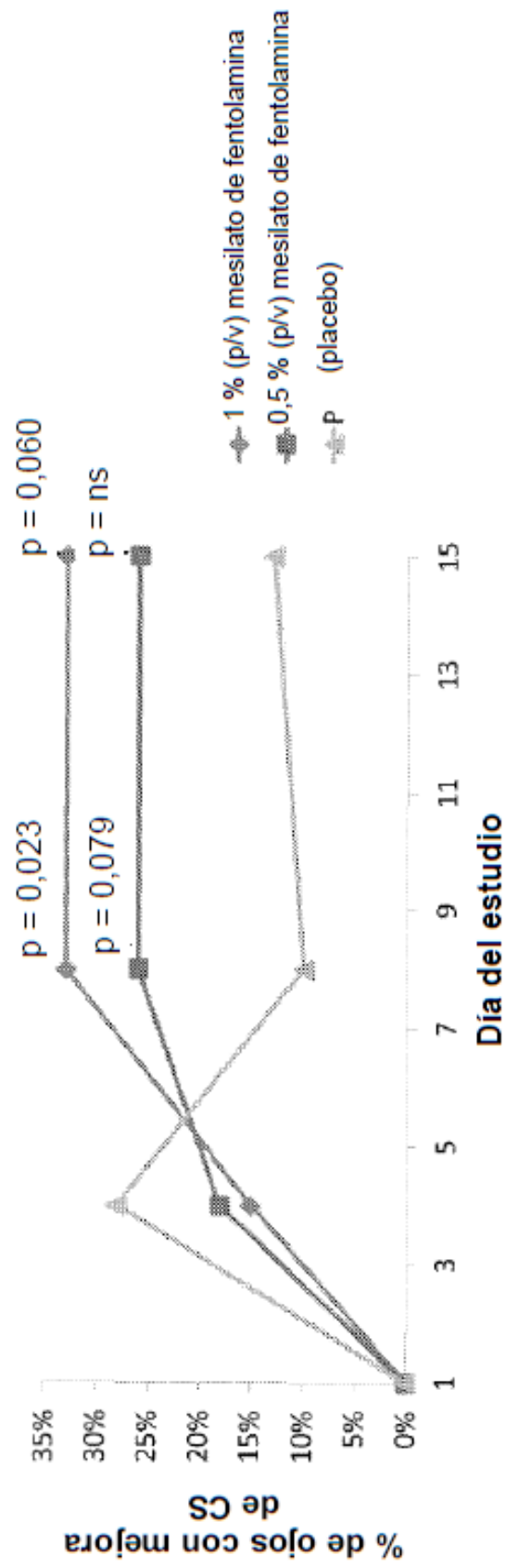


Figura 3

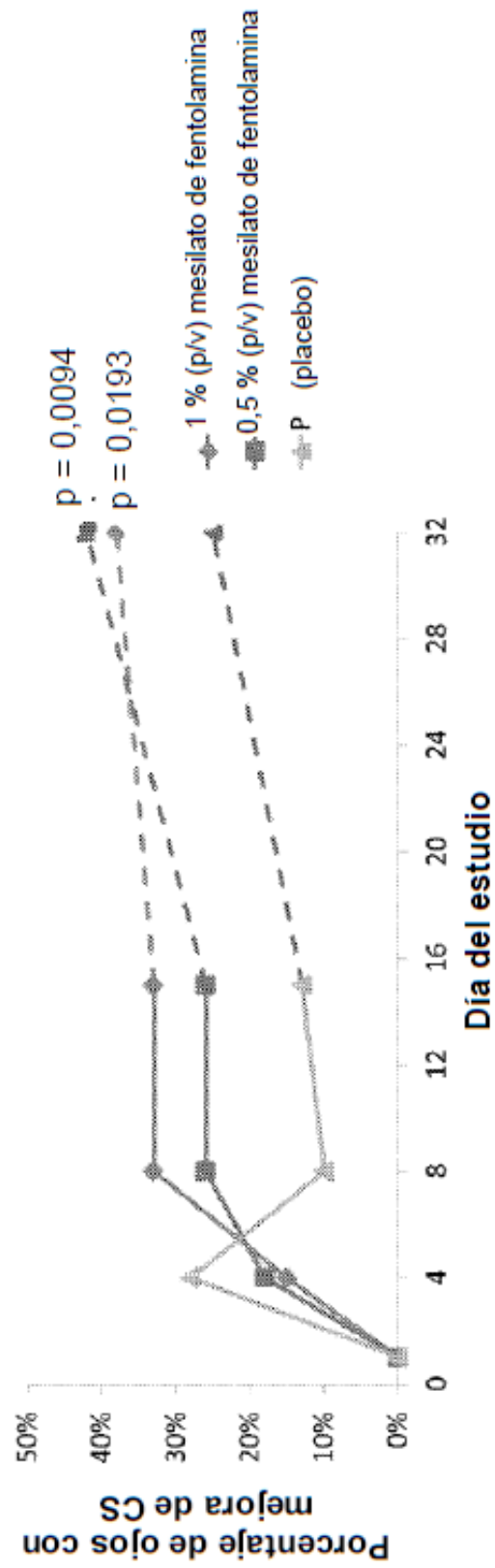


Figura 4A

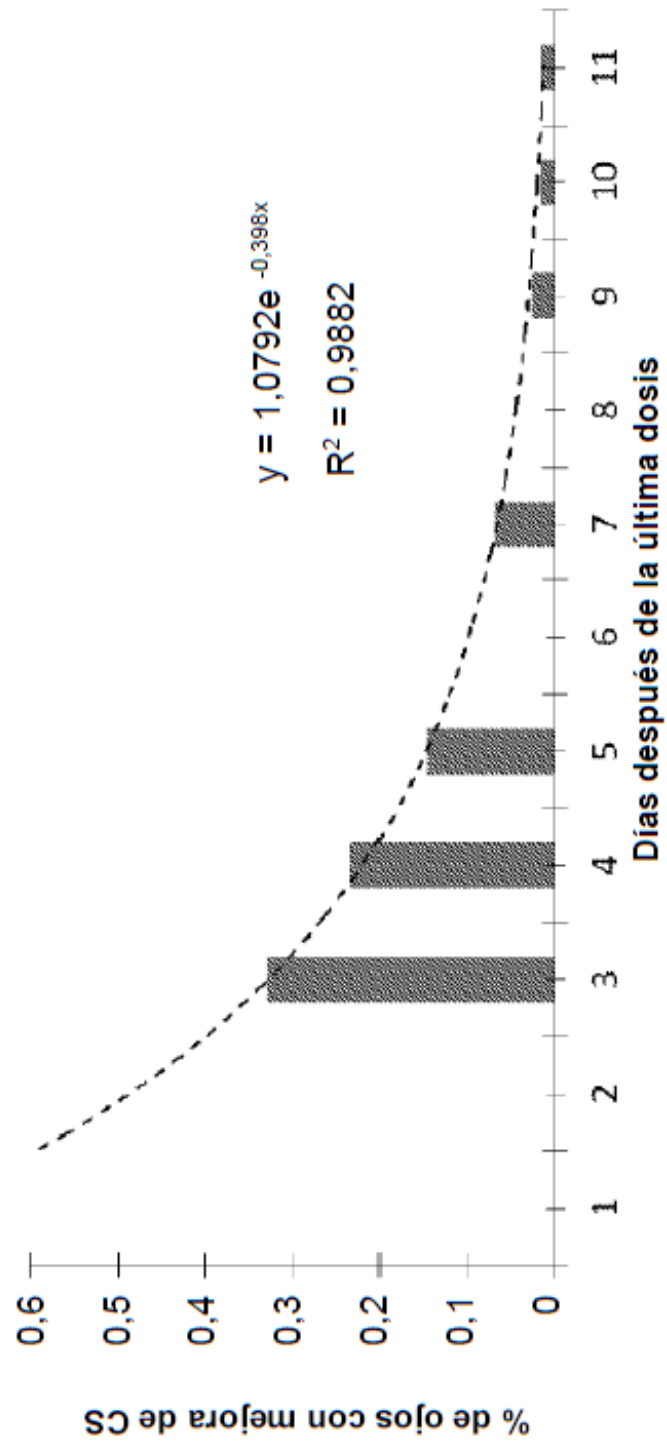


Figura 4B

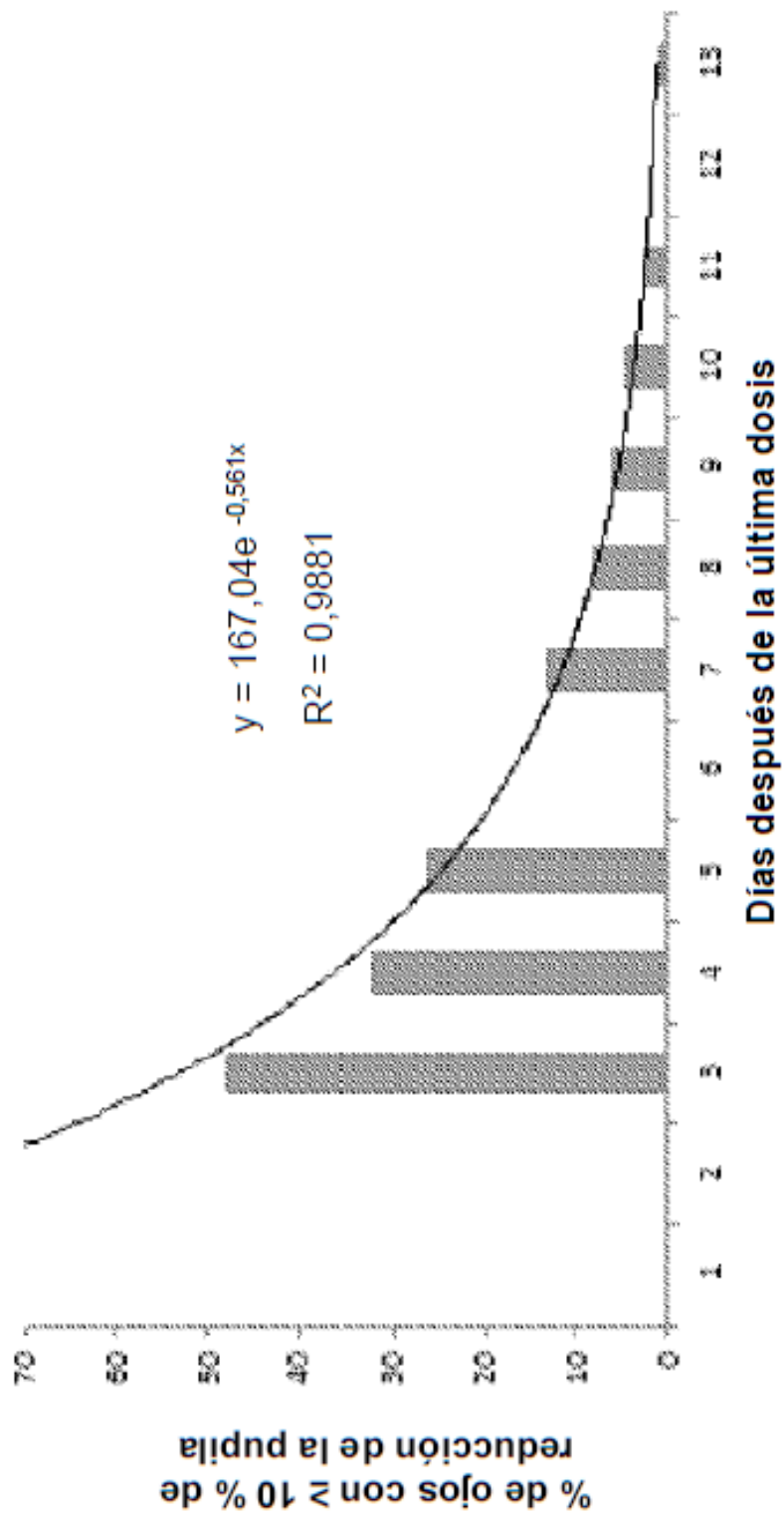


Figura 5

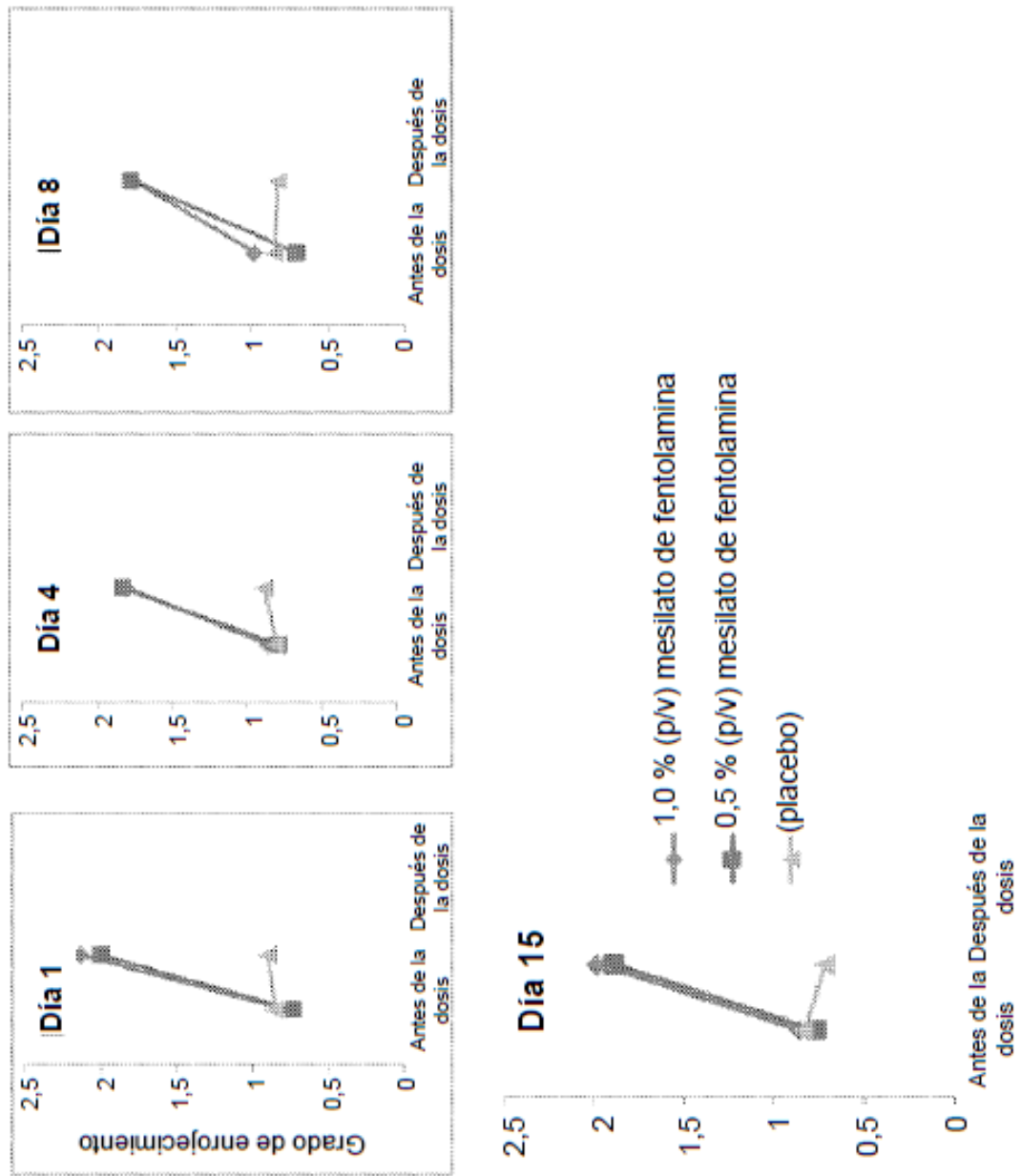


Figura 6

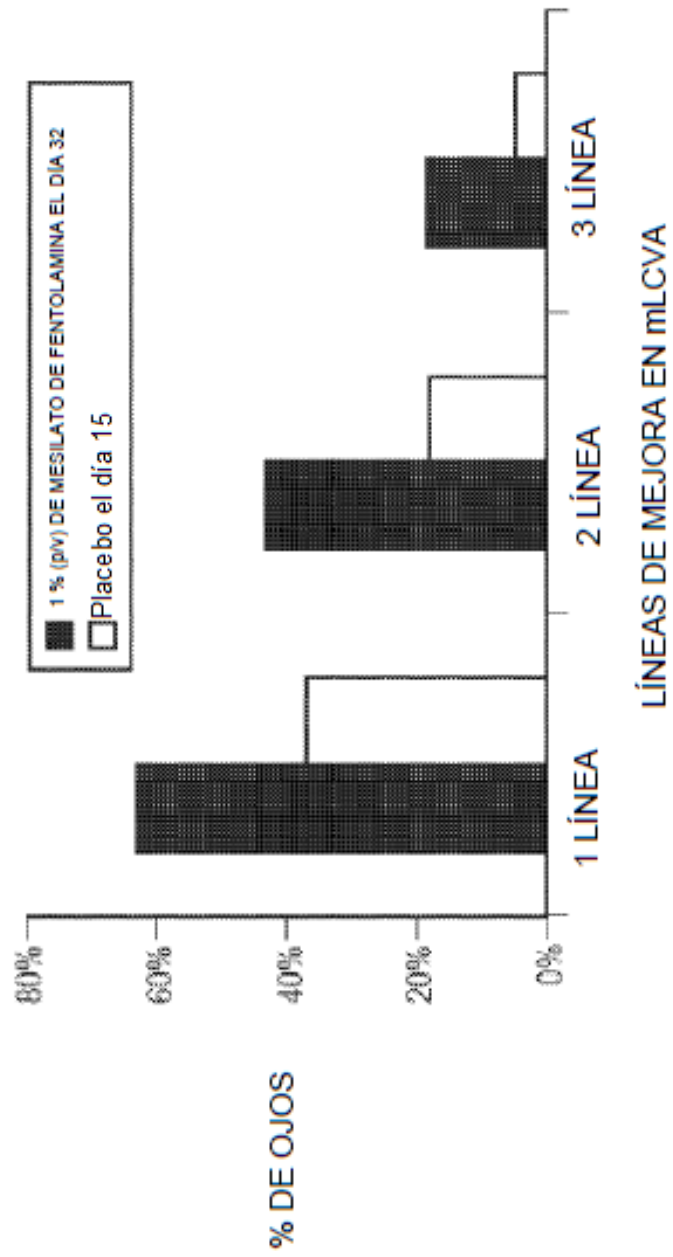


Figura 7

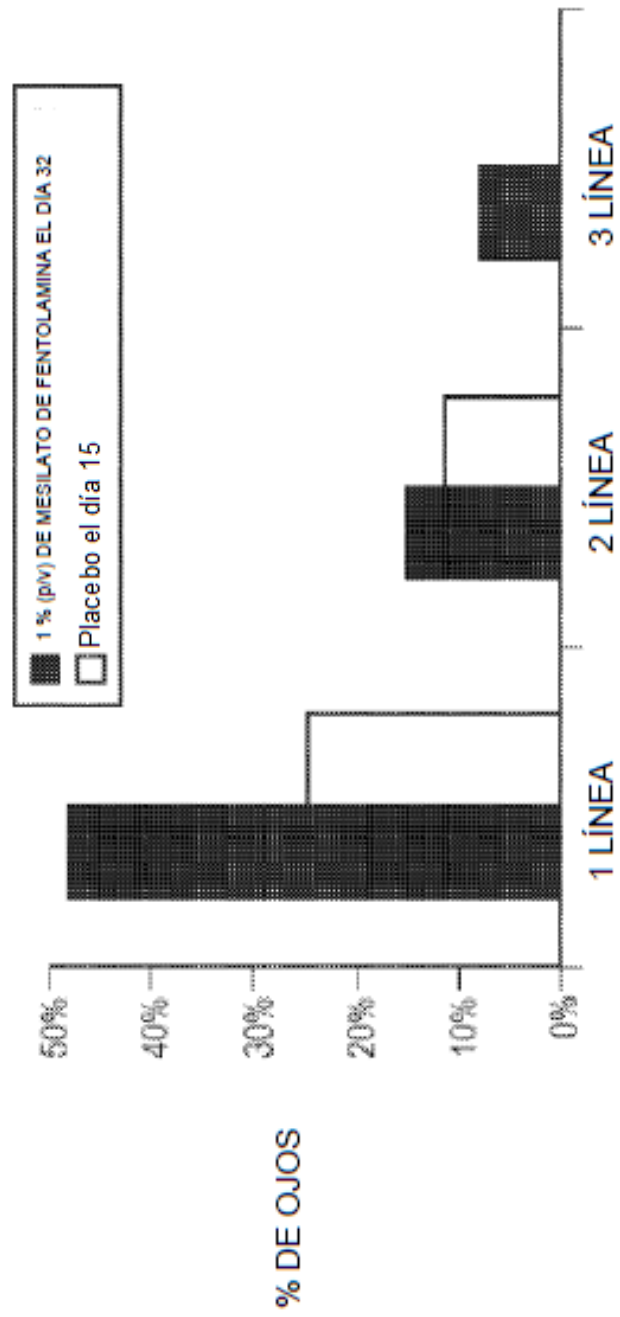


Figura 8

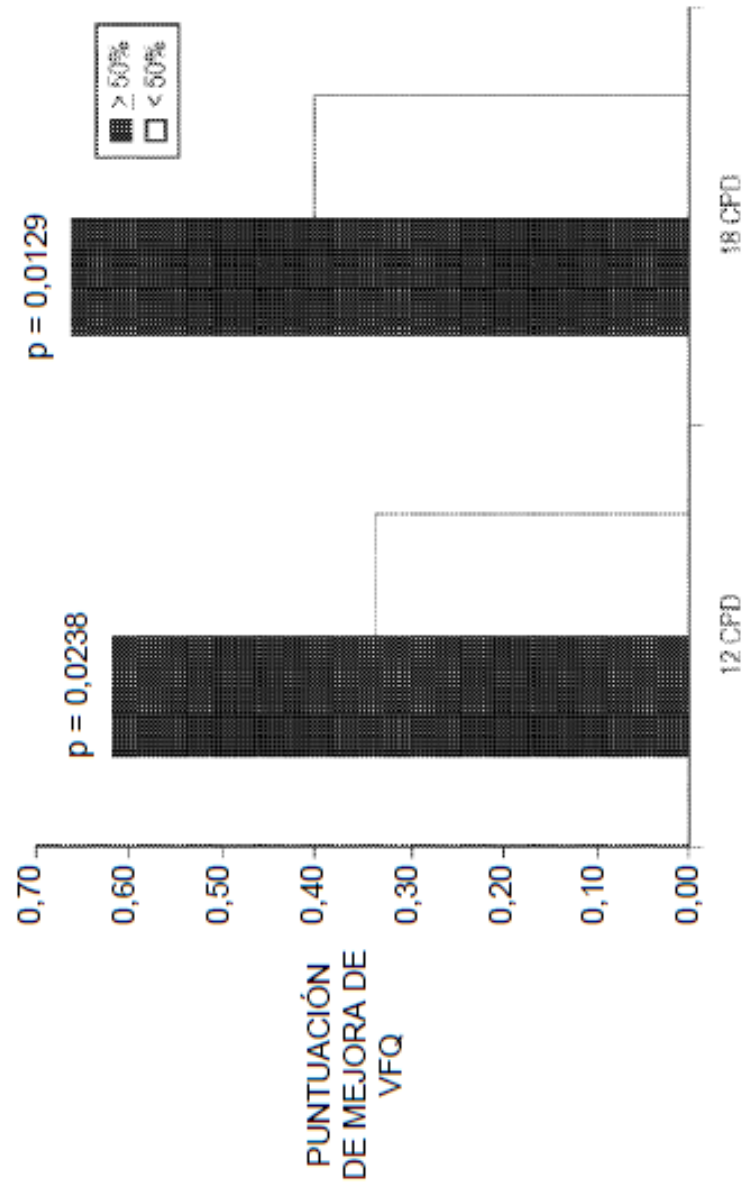


Figura 9

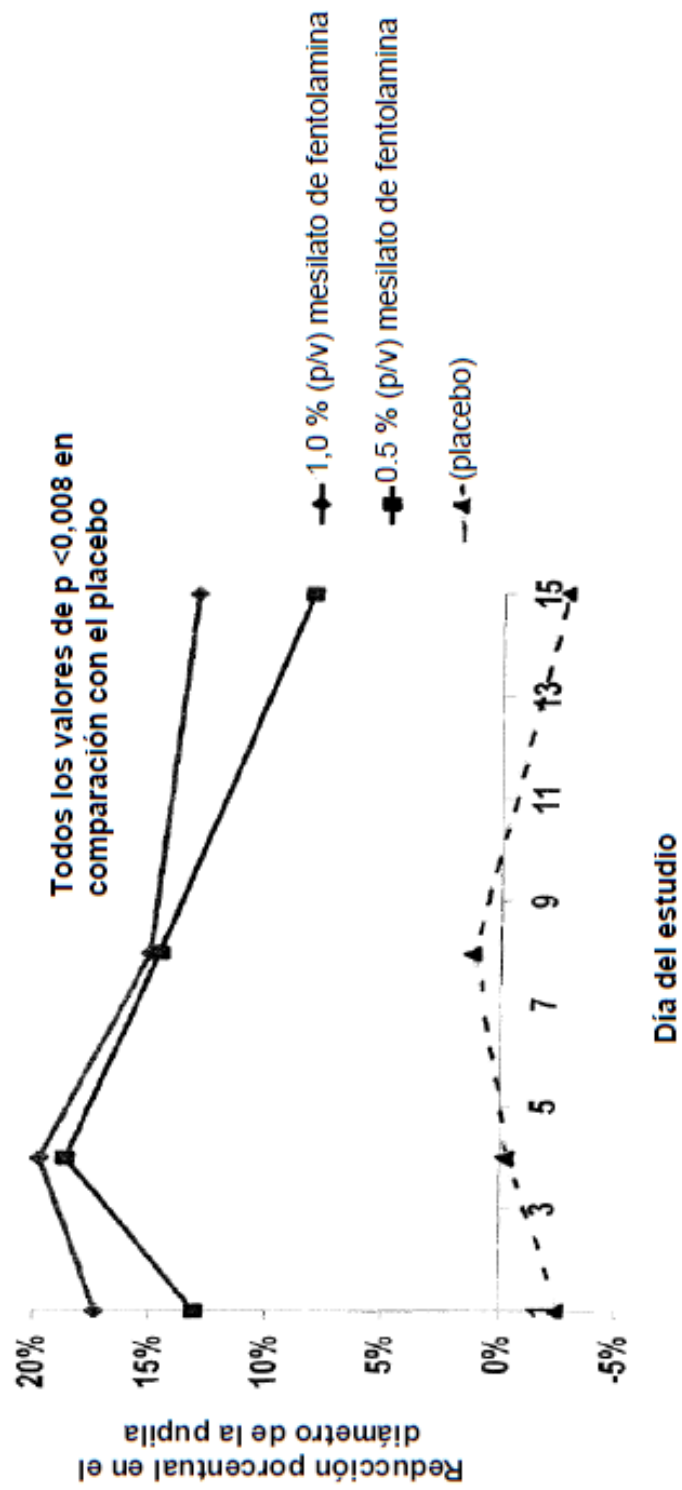


Figura 10

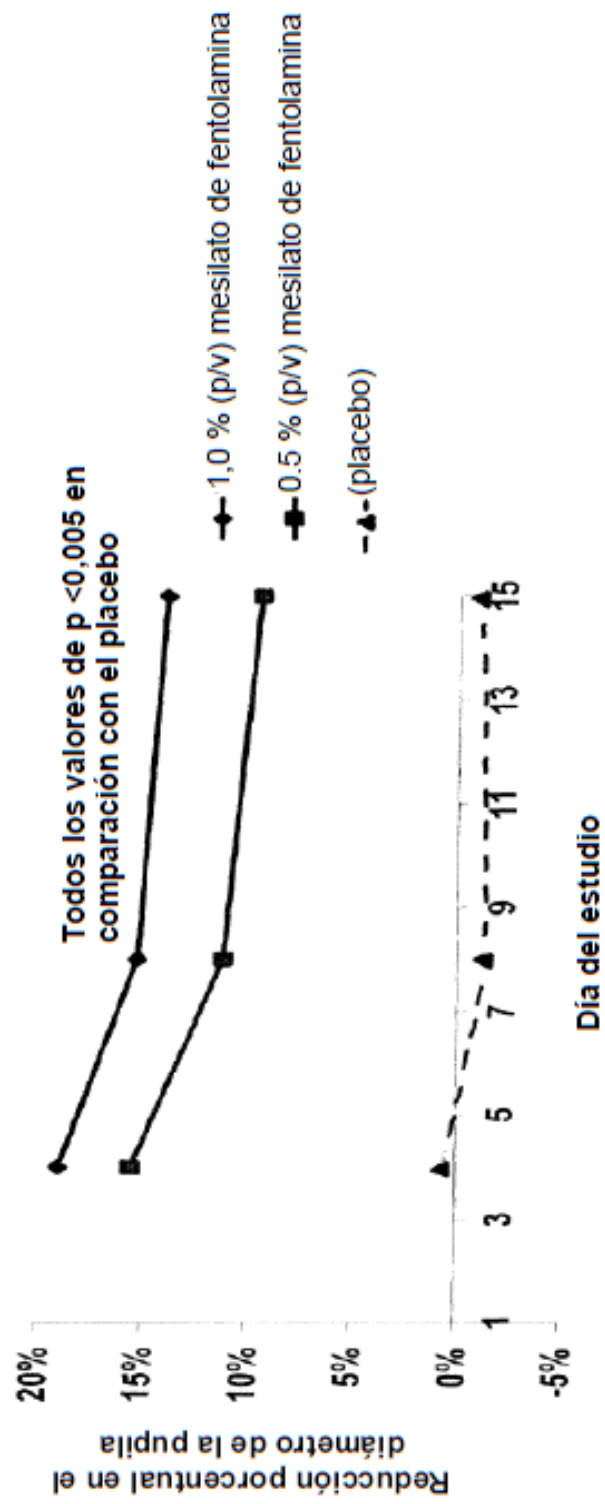
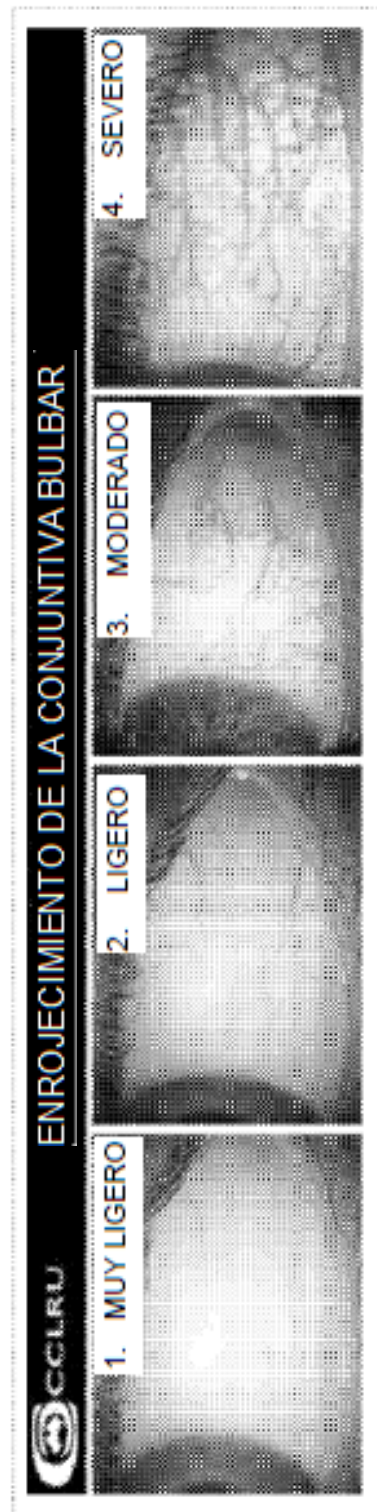


Figura 11



Escala NYX-0

0,5	1	2	3
Ligero	Leve	Moderado	Severo

Figura 12

