

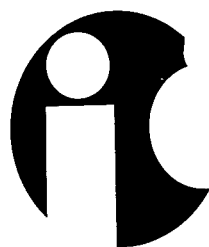
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-083073- -00000-0000

Fecha: 2014-04-16 12:29:25
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 129



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICIONES Y MÉTODOS
PARA EL TRATAMIENTO DE PRESBICIA,
HYPERMETROPIA LEVE, Y ASTIGMATISMO
IRREGULAR.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE ALLERGAN, INC.

DOMICILIO CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS

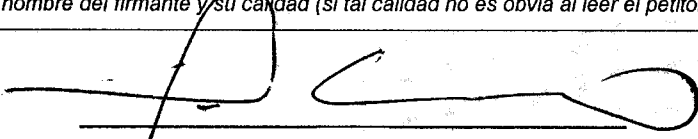
74. APODERADO ALVARO GORREA.

22. BOGOTÁ, D.C., 16 DE ABRIL 2014.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-083073- -00000-0000 Fecha: 2014-04-16 12:29:25 Tra. 11 PATENTEIYII Act. 411 PRESENTACION Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Eve: 378 FASENACIONALI Folios: 129	licación
---	---	----------

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/IB2012/002335	Fecha 19/09/2012
Publicación Internacional No.		WO2013/041967	Fecha 28/03/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE PRESBICIA, HIPERMETROPIA LEVE, Y ASTIGMATISMO IRREGULAR			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 31/27 (2006.01)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1. Allergan, Inc.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		2525 Dupont Drive. Irvine, California 92612.	No. TELÉFONO 6341500
CIUDAD		Irvine	CORREO ELECTRÓNICO Alvaro.correa@bakermckenzie.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		California	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Estado Unidos de América
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ABAD,		Juan, Carlos	Colombia
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Colombia	Antioquia	Medellin	Cra. 48 No. 19A - 40
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
Correa		Alvaro	C.C. 79.143.366 T.P. 20.281
DIRECCIÓN		Av. 82 No. 10-62 Piso 5	No. TELÉFONO 6341500
CIUDAD		Bogotá	CORREO ELECTRÓNICO Alvaro.correa@bakermckenzie.com
PAÍS		Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		

(33) PAÍS DE ORIGEN 1 Estados Unidos De América		CÓDIGO PAÍS US	(31) NÚMERO 61/536,921	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 20/09/2011
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento. Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0038304 N° 14-0040281	Fecha 08/04/2014 Fecha 14/04/2014	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i> 			
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 31 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 6 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

0814 / 045

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0038304

Bogotá D.C., Abril 08 de 2014 - 16:53:25

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596562094	08/04/2014	123.717.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

*****_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-083073- -00000-0000

Fecha: 2014-04-16 12:29:25

Dep. 2020 DIR.NUEVASCAR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 129

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 8 de 2014 - 16:53:51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0040281

Bogotá D.C., Abril 14 de 2014 - 08:42:59

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	2147	10/01/2014		3.000.00
RECIBO DE CA	999999999	14486	07/02/2014		128.000.00
RECIBO DE CA	999999999	38294	08/04/2014		520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

21 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

31.000.00

651.000.00

\$651.000.00

SON: **SEISCIENTOS CINCUENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-083073- -00000-0000

Fecha: 2014-04-16 12:29:25

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 129

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 14 de 2014 - 08:42:59

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. 32) Fecha (33) País 61/536,921 20/09/2011 US	(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) Allergan, Inc. (72) Inventor(es): ABAD, Juan, Carlos (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 20/04/2014 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 19/09/2012 No. de solicitud PCT/IB2012/002335	(87) Publicación internacional Fecha: 28/03/2013 N° publicación: WO2013/041967
(54) Título: COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE PRESBICIA, HIPERMETROPÍA LEVE, Y ASTIGMATISMO IRREGULAR	

Resumen: La presente invención se refiere a composiciones y a métodos para el tratamiento de afecciones oculares, que incluyen presbicia, hipermetropía leve, astigmatismo irregular, esotropía acomodativa hipermetrope, y glaucoma. Las composiciones también se pueden usar para potenciar o mejorar las intervenciones que retardan, invierten, o modifican el proceso de envejecimiento de la lente del cristalino y sus tejidos circundantes. Las composiciones incluyen un agente colinérgico, tal como un agonista del receptor muscarínico M3 de acetilcolina, y un agonista alfa que tiene un grupo imidazolina o un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene selectividad frente a COX-2. Se ha descubierto que un agonista alfa que tiene un grupo imidazolina o un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene selectividad frente a COX-2 en combinación con un agente colinérgico, tal como pilocarpina, actúa sinérgicamente para mejorar la capacidad acomodativa y de enfoque del ojo mientras que minimiza los efectos secundarios de cada compuesto.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s)

Allergan, Inc.

(72) Inventor(es)

ABAD, Juan, Carlos

(74) Apoderado: Alvaro Correa Ordoñez

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*

(32)

Fecha

(33) *País*

61/536,921

20/09/2011

US

(85) Fecha inicio fase nacional: 20/04/2014

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 28/03/2013

Fecha de presentación de la solicitud: 19/09/2012

N° publicación: WO2013/041967

No. de solicitud PCT/IB2012/002335

(54) Título: COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE PRESBICIA, HIPERMETROPIA LEVE, Y ASTIGMATISMO IRREGULAR



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION _____ PCT X MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

(21) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: _____

(51) Clasificación Internacional: _____

(71) Solicitante(s)

Allergan, Inc.

(72) Inventor(es)

ABAD, Juan, Carlos

(74) Apoderado: Alvaro Correa Ordoñez

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

32)

Fecha

(33) País

61/536,921

20/09/2011

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20/04/2014

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 19/09/2012

No. de solicitud PCT/IB2012/002335

(87) Publicación internacional:

Fecha: 28/03/2013

No. Publicación: WO2013/041967

(54) Título:

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE PRESBICIA, HIPERMETROPIA LEVE, Y ASTIGMATISMO IRREGULAR

(57) Resumen: La presente invención se refiere a composiciones y a métodos para el tratamiento de afecciones oculares, que incluyen presbicia, hipermetropía leve, astigmatismo irregular, esotropía acomodativa hipermetrope, y glaucoma. Las composiciones también se pueden usar para potenciar o mejorar las intervenciones que retardan, invierten, o modifican el proceso de envejecimiento de la lente del cristalino y sus tejidos circundantes. Las composiciones incluyen un agente colinérgico, tal como un agonista del receptor muscarínico M3 de acetilcolina, y un agonista alfa que tiene un grupo imidazolina o un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene selectividad frente a COX-2. Se ha descubierto que un agonista alfa que tiene un grupo imidazolina o un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene selectividad frente a COX-2 en combinación con un agente colinérgico, tal como pilocarpina, actúa sinérgicamente para mejorar la capacidad acomodativa y de enfoque del ojo mientras que minimiza los efectos secundarios de cada compuesto.

CONTINUA AL RESPALDO ...

8

Exhibit A
Patent Assignment

ASSIGNMENT



WHEREAS Alta Vista Instituto de Investigación Medica S.A.S., a *Sociedad simplificada por acciones*, having its principal place of business at Carrera 48 #19 A 40 Consultorio 1717 Medellin, Colombia 050021 (hereinafter referred to as the ASSIGNOR), owns a certain invention entitled Compositions and Methods for Treating Presbyopia, Mild Hyperopia, and Irregular Astigmatism described in the following patent applications (the "Assigned Patent Applications") filed and owned by ASSIGNOR:

1. U.S. Provisional Application No. 61/536,921, with a filing date of September 20, 2011; and
2. Patent Cooperation Treaty Application No. PCT/IB2012/002335, published as WO 2013/041967 on March 28, 2013

WHEREAS, Allergan, Inc., a Delaware corporation, having its principal place of business at 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, USA (hereinafter referred to as the ASSIGNEE), is desirous of acquiring the entire interest in, to and under said invention and in, to and under the Assigned Patent Applications and any patents issuing thereon or similar legal protection to be obtained therefor in the United States and any foreign country in which any corresponding foreign applications are or will be filed.

WHEREAS, the ASSIGNOR wishes to enter this Assignment to confirm that all rights in the Assigned Patent Applications are vested in the Assignee.

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN, be it known that in consideration of the payment by the ASSIGNEE to the ASSIGNOR of the sum of One Dollar (\$1.00), the receipt of which is hereby acknowledged, and for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged by the Assignor, the ASSIGNOR hereby sells, assigns and transfers to the ASSIGNEE all rights, title and interest in and to the Assigned Patent Applications and the inventions disclosed in such applications which are vested in the Assignee in respect of the United States and its territorial possessions and in all foreign countries to all Letters Patent or similar legal protection in the United States and its territorial possessions and in any and all foreign countries to be obtained for said invention by the Assigned Patent Applications or any continuation, divisional, continuation-in-part, renewal, substitute or reissue thereof or any legal equivalent thereof in a foreign country for the full term or terms for which the same may be granted.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment and sale.

ASSIGNOR further covenants that the ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to the Assigned Patent Applications, said invention and said Letters Patent and legal equivalents in foreign countries as may be known and accessible to the ASSIGNOR and will testify as to the same in any interference or litigation related thereto and will promptly execute and deliver to the ASSIGNEE or its legal representative any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce the Assigned Patent Applications, said invention and said Letters Patent and said equivalent thereof in any foreign country which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.



Veintiseis
de Medellín
de Colombia

IN WITNESS WHEREOF, I/We have hereunto set hand and seal this 27th day of
September 2013

ALTA VISTA INSTITUTO DE INVESTIGATION
MEDICA S.A.S.

By:

Name: Juan Carlos Abad

Title: Representante Legal

Altavista Instituto de Investigación Medica SAS

Medellin, Antioquia, Colombia

On September 27th, 2013 before me Nestor Gil Rojas, Notary Public, personally appeared Juan Carlos Abad L., who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the Country of Colombia that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Notary Public





notaria veintiseis
Circulo de Medellín
Circulo de Colombia

República de Colombia



SNR SUPERINTENDENCIA
DE NOTARIADO
Y REGISTRO
La garantía de la fe pública



DILIGENCIA DE AUTENTICACIÓN DE FIRMA

Ante la NOTARIA 26 del Circulo de Medellín, Compareció:
ABAD LONDOÑO JUAN CARLOS
quien se identificó con: C.C. 70560382 y T.P.

y declaró que la firma que aparece en este documento es suya, por
tanto es auténtica y la misma que usa en todos los documentos
públicos y privados.

Medellín viernes, 27 de septiembre de 2013

x

FIRMA DECLARANTE

notaria veintiseis

26 **notaria veintiseis**
Nestor Gil Rojas



UD7PWW5K6LYSNPLY

Verifique los datos impresos en
este documento ingresando a
www.notariaenlinea.com

NESTOR GIL ROJAS
NOTARIO 26 DEL CIRCULO DE
MEDELLIN



Edificio Platinum Superior - Transversal Superior con Loma del Tesoro
Oficina 236 Carrera 25 No. 1A Sur 155 PBX: 444 42 66
info@notaria26medellin.com - www.notaria26medellin.com

NESTOR GIL ROJAS

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, JUAN CARLOS ABAD, residing at Cra. 48 No. 19A, 40 Cons. 1716 y 1717, Medellín 050021, made certain new and useful inventions and improvements for which I filed a provisional application for Letters Patent of the United States on September 20, 2011, U.S. provisional patent application Serial No. 61/536,921, which is entitled COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING PRESBYOPIA, MILD HYPEROPIA, AND IRREGULAR ASTIGMATISM, and an international PCT application for patent on September 19, 2012, application Serial No. PCT/IB2012/002335, entitled COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING PRESBYOPIA, MILD HYPEROPIA, AND IRREGULAR ASTIGMATISM, which claims the benefit of provisional application Serial No. 61/536,921, filed September 20, 2011.

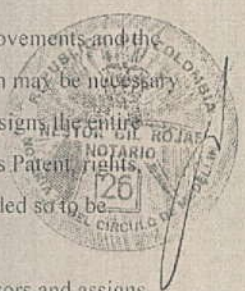
AND WHEREAS, ALTAVISTA INSTITUTO DE INVESTIGACION MEDICA S.A.S., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of Colombia, and having an office and place of business at Cra. 48 No. 19A, 40 Cons. 1717, Medellín 050021 (hereinafter "Assignee") is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to said inventions, improvements and applications and in and to the Letters Patent to be obtained therefor;

NOW THEREFORE, to all whom it may concern, be it known that for and in consideration of the sum of One Dollar and other good and valuable considerations, the receipt and sufficiency whereof is hereby acknowledged, I have sold, assigned, and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer unto said Assignee, its successors or assigns, the entire right, title and interest for all countries in and to all inventions and improvements disclosed in the aforesaid applications, and in and to said applications, all patent applications based upon said applications, all divisions, continuations, or renewals thereof, all Letters Patent which may be granted therefrom, and all reissues or extensions of such patents, and in and to any and all applications which have been or shall be filed in any foreign countries for Letters Patent on the said inventions and improvements, including an assignment of all rights under the provisions of the International Convention, and all Letters Patent of foreign countries which may be granted therefrom; and I do hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any and all United States Letters Patent for the aforesaid inventions and improvements to the said Assignee as the assignee of the entire right, title and interest in and to the same, for the use of the said Assignee, its successors and assigns.

AND, for the consideration aforesaid, I do hereby agree that I and my executors and legal representatives will make, execute and deliver any and all other instruments in writing including any and all further application papers, affidavits, assignments and other documents, and will communicate to said



Avenida
Salto de Miel
San de Cator



Assignee, its successors and representatives all facts known to me relating to said improvements and the history thereof and will testify in all legal proceedings and generally do all things which may be necessary or desirable more effectually to secure to and vest in said Assignee, its successors or assigns, the entire right, title and interest in and to the said improvements, inventions, applications, Letters Patent, rights, titles, benefits, privileges and advantages hereby sold, assigned and conveyed, or intended so to be.

AND, furthermore I covenant and agree with said Assignee, its successors and assigns, that no assignment, grant, mortgage, license or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been made to others by me and that full right to convey the same as herein expressed is possessed by me.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand this 25th day of September, 2013.

[Handwritten signature]

JUAN CARLOS ABAD

On this 25th day of September, 2013, before me personally appeared JUAN CARLOS ABAD to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing instrument, and he duly acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.

See Below Notary Public
Signature of Witness *Signature #*

Seal on each page.
Printed Name of Witness *[Handwritten signature]*

26
NOTARÍA
Medellín

República de Colombia



SNR
SUPERINTENDENCIA
DE NOTARIADO
Y REGISTRO
La garantía de su palabra



DILIGENCIA DE AUTENTICACIÓN DE FIRMA

Ante la NOTARÍA 26 del Circulo de Medellín, Compareció:
ARAB LONDOÑO JUAN CARLOS
quien se identificó con: C.C. 70560382 y T.P.

y declaró que la firma que aparece en este documento es suya, por tanto es auténtica y la misma que usa en todos los documentos públicos y privados.

Medellín Jueves, 26 de Septiembre de 2013

26 notariAveintiseis
Nestor Gil Rojas



T6CBRRJP1ZCN600

Verifique los datos impresos en
este documento ingresando a
www.notariaenlinea.com

notariAveintiseis



NESTOR GIL ROJAS
NOTARIO 26 DEL CIRCULO DE
MEDELLIN



Edificio Platinum Superior - Transversal Superior con Loma del Tesoro
Oficina 236 Carrera 25 No. 1A Sur - 155 PBX: 444 42 66
info@notaria26medellin.com - www.notaria26medellin.com

NESTOR GIL ROJAS

Anexo A

Cesión de Patente

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE, YO, ALTAVISTA INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA S.A.S., una corporación organizada y existente bajo y por virtud de las leyes de Colombia, y con oficinas y lugar de negocio ubicados en la Carrera 48 No. 19A-40, Cons. 1717, Medellín 050021 (denominada de aquí en adelante la "CEDENTE") poseo una cierta invención titulada Composiciones y Métodos para Tratar Presbiopia, Hiperopia Leve, y Astigmatismo Irregular, descrita en las siguientes solicitudes de patente (las "solicitudes de patente cedidas") presentadas y poseídas por el CEDENTE:

1. solicitud de patente provisional Estadounidense Serie No. 61/536.921, con fecha de presentación 20 de septiembre de 2011; y
2. Solicitud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes No. PCT/IB2012/002335, publicada como WO 2013/041967 el 28 de marzo de 2013.

Y CONSIDERANDO QUE, Allergan, Inc., una corporación de Delaware, con oficinas principales en 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, EE. UU., (denominada de aquí en adelante la "Cesionaria") está deseosa de adquirir el derecho, título e interés completos en y para dicha invención y en, para y bajo las solicitudes de patente cedidas y cualesquier patentes otorgadas a estas o protección legal similar que se obtenga para las mismas en los Estados Unidos y en cualquier país extranjero en los cuales exista o se vayan a presentar solicitudes extranjeras correspondientes.

CONSIDERANDO QUE el CEDENTE desea efectuar esta Cesión para confirmar que todos los derechos derivados de las solicitudes de Patente Cedidas sean otorgados a la Cesionaria.

AHORA POR LO TANTO, A TODO QUIEN PUEDA INTERESAR, sea conocido que en consideración del pago por parte de la CESIONARIA al CEDENTE de la suma de Un Dólar (\$1,00), cuyo recibo se reconoce por el presente, y por una consideración buena y valiosa, cuyo recibo y suficiencia es reconocida aquí por el Cedente, el CEDENTE por el presente vende, cede, y transfiere a la CESIONARIA el derecho, título e interés completos en y para las solicitudes de Patente Cedidas y las invenciones divulgadas en las mencionadas solicitudes que son otorgadas a la Cesionaria en los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros para todos los títulos de patente o protección similar en los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y todos los países extranjeros en donde sean obtenidas para dicha invención mediante las Solicitudes de Patente Cedidas, y en y para dichas solicitudes, todas la solicitudes de patente basadas en dichas o cualquier continuaciones, divisionales, continuaciones en parte, renovaciones, sustitutos o re-emisiones de las mismas o cualquier equivalente de estas en un país extranjero por el término completo o términos para los cuales las mismas son otorgadas.

El CEDENTE pacta que no hay ni habrá cesiones, ventas, embargos, o acuerdos en los cuales pudiera existir conflicto con la presente cesión y venta.

El CEDENTE pacta también que la CESIONARIA, bajo su petición, reciba rápidamente los hechos y documentos pertinentes relacionados con las Solicitudes de Patente Cedidas, dicha invención y dichos títulos de Patente y equivalentes legales en países extranjeros según sean

15

ALTA VISTA INSTITUTO DE
INVESTIGACIONES MÉDICAS S.A.S.

Nombre: Juan Carlos Abad

Cargo: representante Legal

Alta Vista Instituto de

Investigaciones Médicas S.A.S.

En este día 27 de septiembre de 2013, ante mí **Nestor Gil Rojas**, Notario Público, se presentó personalmente, Juan Carlos Abad I., quien probó a mí con base en evidencia satisfactoria ser la persona firmó el instrumento anterior, y quien reconoció ante mí haber firmado el documento en su capacidad autorizada y que por su firma puesta en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de quien la persona actuó, perfeccionó el documento.

Yo certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes de Colombia que el anterior párrafo es verdadero y correcto.

EN TESTIMONIO firmo con mi propia mano y siento el sello oficial

(FIRMADO) _____ (Sello)

Notario Público

M&G 16884.0001WOU1

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE, YO, JUAN CARLOS ABAD, residente en la Carrera 48 No. 19A 40 Consultorios 1716 y 1717, Medellín 150021, hice ciertas invenciones y mejoras nuevas y útiles para las cuales presenté una solicitud provisional de patente Estadounidense el 20 de septiembre de 2011, solicitud de patente provisional Estadounidense Serie No. 61/536.921, titulada COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR PRESBIOPIA, HIPEROPIA LEVE, Y ASTIGMATISMO IRREGULAR, y una solicitud internacional de patentes PCT el 19 de septiembre de 2012, solicitud serie No. PCT/IB2012/002335, titulada COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR PRESBIOPIA, HIPEROPIA LEVE, Y ASTIGMATISMO IRREGULAR, la cual reclama el beneficio de la solicitud de patente provisional Serie No. 61/536.921, presentada el 20 de septiembre de 2011.

Y CONSIDERANDO QUE, ALTAVISTA INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA S.A.S., una corporación organizada y existente bajo y por virtud de las leyes de Colombia, y con oficinas y lugar de negocio ubicados en la Carrera 48 No. 19A-40, Cons. 1717, Medellín 050021 (denominada de aquí en adelante la "Cesionaria") está deseosa de adquirir el derecho, título e interés completos en y para dichas invenciones, mejoras y solicitudes y en y para los títulos de patente que se obtengan para estas;

AHORA POR LO TANTO, a quien pueda interesar, sea conocido que por y en consideración de la suma de Un Dólar y otras consideraciones buenas y valiosas, cuyo recibo y suficiencia reconozco por el presente, yo he vendido, cedido, y transferido, y por el presente vendo, cedo, y transfiero a dicho Cesionario, sus sucesores o asignados, el derecho, título e interés completos en todos los países en y para todas las invenciones y mejoras divulgadas en las mencionadas solicitudes, y en y para dichas solicitudes, todas las solicitudes de patente basadas en dichas solicitudes, todas las divisionales, continuaciones, o renovaciones de las mismas, todos los títulos de patente que puedan ser otorgados a estas, y todas las re-emisiones o extensiones de tales patentes, y en y para cualquiera y todas las solicitudes que hayan sido o serán presentadas en cualquiera de los países extranjeros para obtener patentes para dichas invenciones y mejoras, incluyendo una cesión para todos los derechos bajo las provisiones de la Convención Internacional, y todos los títulos de patente en países extranjeros que puedan ser otorgados para las mismas; y por el presente autorizo y solicito al Comisionado de Patentes y Marcas otorgar cualquiera y todas los títulos de patente para las invenciones y mejoras mencionadas a nombre de dicho Cesionario como cesionario del derecho, título e interés completos en y para las mismas, para el uso por dicho Cesionario, sus sucesores y asignados.

Y, por la consideración antes mencionada, yo por el presente acuerdo que yo y mis ejecutores y representantes legales haremos, firmaremos y entregaremos cualquier y todos los otros instrumentos por escrito incluyendo cualquiera y todas los documentos adicionales de la solicitud, declaraciones juradas y otros documentos, y comunicaremos a dicho Cesionario, sus sucesores y representantes de todos los hechos conocidos por mí con relación a dichas mejoras y la historia de estas y testificaremos en todos los procesos y en general haremos todas las cosas necesarias o deseables con diligencia para asegurar y conferir a dicho Cesionario, sus sucesores y asignados el derecho, título e interés completos en y para las dichas mejoras, invenciones, solicitudes, títulos de patente, derechos titularidad, beneficios, privilegios y ventajas según lo que se vende, cede, y entrega o se intenta que sea por el presente.

Y, además yo pacto y acuerdo con dicho Cesionario, sus sucesores y asignados que no hay cesiones, otorgamientos, embargos, licencias u otros acuerdos que afecten los derechos y propiedad entregada aquí que se hayan hecho con terceros por mí y que el derecho completo que se entrega como se expresó aquí es el poseído por mí.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR, Yo firmo de mi propia mano este día 25 de septiembre de 2013.

_____(Firmado)

JUAN CARLOS ABAD

En este día 25 de septiembre de 2013, se presentó personalmente ante mí, JUAN CARLOS ABAD a quien conozco como la persona descrita en y quien firmó el instrumento anterior, y quien reconoció apropiadamente ante mí haber firmado el documento de acuerdo con el uso y propósito en el establecidos.

Ver abajo Notario Público, firma y sello en cada

página

Firma del Testigo

Nombre del testigo en letra imprenta

COPIA SOLICITUD
INTERNACIONAL

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number

WO 2013/041967 A2

(43) International Publication Date
28 March 2013 (28.03.2013)

(51) International Patent Classification:
A61K 31/27 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2012/002335

(22) International Filing Date:
19 September 2012 (19.09.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/536,921 20 September 2011 (20.09.2011) US

(71) Applicant: ALTAVISTA INSTITUTO DE INVESTIGACION MEDICA S.A.S [CO/CO]; Cra. 48#19A - 40 Cons. 1717, Medellin 050021 (CO).

(72) Inventor: ABAD, Jaun, Carlos; Cra. 48 No. 19A - 40 Consultorios 1716 y 1717, Medellin 050021 (CO).

(74) Agent: RODRIGUEZ D'ALEMAN, Dilia, Maria; Carrera 11 No 86-53, Piso 6, Ed. Segovia, Bogotá (CO).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

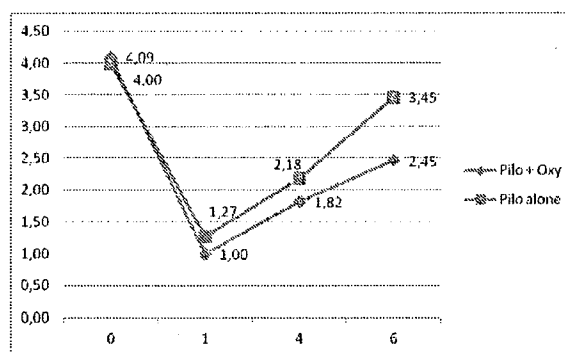
Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING PRESBYOPIA, MILD HYPEROPIA, AND IRREGULAR ASTIGMATISM

Figure 3. Pilocarpine + Oxymetazoline vs. Pilocarpine alone.

Near vision over time



Jaeger Equivalent: J1+ = 0. J1 = 1. J3 = 3. J5 = 5

(57) Abstract: The present invention is directed to compositions and methods for treating ocular conditions, including presbyopia, mild hyperopia, irregular astigmatism, hyperopic accommodative esotropia, and glaucoma. The compositions can also be used to potentiate or enhance interventions that retard, reverse, or modify the aging process of the crystalline lens and its surrounding tissues. The compositions include a cholinergic agent, such as a muscarinic acetylcholine receptor M3 agonist, and an alpha agonist having an imidazoline group or a non-steroidal anti-inflammatory agent (NSAID) having COX-2 selectivity. It has been found that an alpha agonist having an imidazoline group or non-steroidal anti-inflammatory agent (NSAID) having COX-2 selectivity in combination with a cholinergic agent, such as pilocarpine, act synergistically to improve the accommodative and focusing ability of the eye while minimizing the side effects from each compound.

WO 2013/041967 A2

**COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING PRESBYOPIA, MILD
HYPEROPIA, AND IRREGULAR ASTIGMATISM**

5 This application is being filed on 19 September 2012, as a PCT International patent application and claims priority to U.S. Provisional Application Serial Number 61/536,921, filed September 20, 2012, the subject matter of which is incorporated by reference in its entirety.

Background

10 The normal (emmetropic) eye has a refractive power and axial length which are balanced with each other. Seeing distant objects sharply occurs by the light rays passing through the eye's optical system in a passive way without any active muscular contraction. In the normal eye, only the focusing of near objects requires an active muscular increase in the refractive power of the eye. The hyperopic eye is
15 either shorter or has a weaker refractive power and hence needs an active muscular mechanism to focus on distant objects (beyond about 6 meters) that has to be increased even further to focus on near objects. The myopic eye is either longer or has a too powerful refractive power, so distant objects appear blurry but near objects are in perfect focus without any active muscular intervention.

20 The active muscular mechanism of focusing of the human and primate eye involves the change in shape and position of the crystalline lens, produced by the contraction of the ciliary muscle of the eye that increases further the baseline refractive power of the eye. Starting in childhood, the crystalline lens begins to gradually lose its malleability and its capacity to change shape and position in
25 response to the contraction of the ciliary muscle. From an optical standpoint, hyperopic eyes are generally affected first by this loss of malleability due to the need to increase the refractive power of the hyperopic eye to see clearly. Around age 40, the loss of malleability begins to affect normal eyes when they are unable to focus on near objects (40 centimeters or less from the eye) in a comfortable manner in a
30 process called presbyopia.

In the eye, the ciliary muscle is under the control of the parasympathetic nervous system via acetylcholine and its muscarinic receptors. The sympathetic nervous system plays a secondary (regulatory) role via its alpha and beta receptors. Muscarinic agonists or stimulants increase the contraction of the ciliary muscle and

hence increase the refractive power of the eye. From the sympathetic standpoint, alpha-2 and beta-2 stimulants produce the same contracting action on the ciliary muscle in part by allowing the parasympathetic system to work in an unopposed manner. If this stimulation is strong enough, some of the loss of the ability of the crystalline lens to change shape and position that normally occurs with age could be overcome while this stimulation is in place.

Another mechanism to be taken into account for treating presbyopia, is the effect on the dilating and sphincter muscles of the iris that change the diameter of the pupil. The iris sphincter is mainly under parasympathetic control via muscarinic receptors, although the sphincter does have some alpha and beta receptors. The iris dilating muscle is under sympathetic control, mainly alpha-1 and alpha-2 receptors with the alpha-1 stimulants producing dilation and the alpha-2 stimulants limiting dilation. The depth of the visual field of the eye could be increased by decreasing the diameter of the pupil. This is analogous to a photographic camera in which the depth of field increases as the diaphragm is closed. Hence the use of a muscarinic agonist (activating the iris sphincter) or an alpha-2 agonist (relaxing the dilating muscle of the iris) may constrict the pupil thereby increasing the depth of focus of the eye.

The most common way to correct presbyopia is by using reading glasses or bifocal glasses. There are also special contact lenses designed for this purpose. Several surgical treatments have also been devised for the treatment of presbyopia including special intraocular lenses, laser reshaping of the cornea, and scleral expanders. Exercises have been proposed as a way to delay the onset of presbyopia. However, the effectiveness of exercise in treating or preventing presbyopia has not been demonstrated in medical research. Pharmacological treatments for presbyopia have been proposed. However, many of these treatments have proven to be ineffective and/or have undesirable side effects.

Pilocarpine is an acetylcholine analog that acts as an agonist on the muscarinic receptors of the parasympathetic nervous system. It is a well-known antiglaucoma medication which has been in use as an ophthalmic preparation for more than 100 years. It is also used in an oral form to treat dry mouth/eyes. U.S. Patent Nos. 6,291,466 and 6,410,544 describe one patient that had a decrease in his/her hyperopia of less than half a diopter after the application of 0.3% topical pilocarpine. A myopic patient had a decrease in his myopia after the same dose of pilocarpine which was counterintuitive.

U.S. Application No. 2010/0016395 A1 reports being able to increase the dose of pilocarpine to 1% to 2% by adding the non-steroidal anti-inflammatory agent diclofenac, but at a concentration that was five times more concentrated than that approved by the FDA. Congdon *et al.* reported that diclofenac is associated with
5 serious side effects such as persistent epithelial defects, corneal melting, and corneal perforation. (Congdon *et al.*, 2001, Corneal complications associated with topical ophthalmic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Ophthalmology*, 27:622-631)

WO 2009/077736 discloses a combination of pilocarpine and dapiprazole (or
10 thymoxamine) and pilocarpine and brimonidine (or iopidine) to treat defects of visual acuity, presbyopia, myopia, hypermetropia, low night vision, and astigmatism. The combinations listed are pilocarpine and dapiprazole (or thymoxamine), and pilocarpine and brimonidine (or iopidine). The combination of pilocarpine and dapiprazole produced red and irritated eyes (WO 2009/077736) and
15 topical administration of brimonidine is known to those in the art to produce lightheadedness, dizziness, dry mouth, tachycardia, and stomach upset, among other side effects, which limits its usage even among patients using it for a severe eye condition such as glaucoma.

Although more than 75 molecules have been disclosed for the medical
20 treatment of presbyopia, no clinically effective preparations suitable for use by the general public without unreasonable side effects have been found.

Summary of the Invention

Compositions and methods for treating ocular conditions, including
25 presbyopia and mild hyperopia, up to about 4.00 diopters, or more in very young patients, irregular astigmatism, hyperopic accommodative esotropia, and glaucoma, are disclosed. The compositions of the present invention include a cholinergic agent, such as a muscarinic acetylcholine receptor M₃ agonist, and an alpha-stimulant agonist having an imidazoline group or a non-steroidal anti-inflammatory
30 agent (NSAID) having COX-2 selectivity. Examples of muscarinic acetylcholine receptor M₃ agonists include pilocarpine, acetylcholine, pilocarpidine, bethanechol, carbachol, and oxotremorine. Examples of alpha-stimulant agonists having an imidazoline group include oxymethazoline, naphazoline, tetrahydrozoline, and xylometazoline. Examples of NSAIDs with COX-2 selectivity include meloxicam,

celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulide, etodolac and nabumetone.

The compositions of the present invention were surprisingly and unexpectedly found to potentiate the action of and decrease the side effects of a cholinergic agent, such as pilocarpine, such that a cholinergic agent can be effectively used in combination with an alpha-stimulant agonist having an imidazoline group or a non-steroidal anti-inflammatory agent (NSAID) having COX-2 selectivity to contract the ciliary and pupillary sphincter muscles for treating ocular conditions, such as presbyopia, mild hyperopia, and irregular astigmatism, hyperopic accommodative esotropia and glaucoma, without the patient experiencing the undesirable side effects normally associated with pilocarpine therapy. The present invention can also be used to potentiate or to enhance interventions that retard, reverse or modify the aging process of the crystalline lens and its surrounding tissues. Unlike previous compositions disclosed in the prior art, it is believed that the compositions of the present invention can safely be used by patients for treatment of ocular conditions, including presbyopia, mild hyperopia, irregular astigmatism, hyperopic accommodative esotropia, and glaucoma, on a chronic basis.

Brief Description of the Figures

Figure 1 shows the effect of a composition comprising pilocarpine and oxymetazoline on near vision (Jaeger Equivalent) over time.

Figure 2 shows the effect of a composition comprising pilocarpine and oxymetazoline on distance vision (LogMAR Equivalent) over time.

Figure 3 shows a comparison of the effect of a composition comprising pilocarpine and oxymetazoline and a composition comprising pilocarpine alone on near vision (Jaeger Equivalent) over time.

Figure 4 shows a comparison of the effect of a composition comprising pilocarpine and oxymetazoline and a composition comprising pilocarpine alone on distance vision (LogMAR Equivalent) over time.

Figure 5 shows the effect of a composition comprising pilocarpine and meloxicam on near vision (Jaeger Equivalent) over time.

Figure 6 shows the effect of a composition comprising pilocarpine and meloxicam on distance vision (LogMAR Equivalent) over time.

Detailed Description of the Invention

Definitions

The phrase "a" or "an" entity as used herein refers to one or more of that entity; for example, a compound refers to one or more compounds or at least one
5 compound. As such, the terms "a" (or "an"), "one or more", and "at least one" can be used interchangeably herein.

As used herein, a "composition" refers to a material suitable for administration to an eye of a subject. Compositions may include a polymeric drug delivery system if desired. Compositions may comprise a liquid carrier. The term
10 can also be used to refer to materials such as solutions, suspensions, emulsions, and the like.

The term "therapeutically effective amount" as used herein, refers to the level or amount of agent needed to treat an ocular condition, without causing significant negative or adverse side effects to the eye or a region of the eye.

15 As used herein, an "ocular condition" is a disease, ailment or condition which affects or involves the eye or one of the parts or regions of the eye, including the eyeball and the tissues and fluids which constitute the eyeball, the periocular muscles (such as the oblique and rectus muscles) and the portion of the optic nerve which is within or adjacent to the eyeball. Examples of an ocular condition include
20 presbyopia and mild hyperopia, irregular astigmatism, hyperopic accommodative esotropia, and glaucoma.

The following terms are ophthalmic terms commonly used by those of skill in the art. "OD" stands for oculus dexter and means right eye. "OS" stands for oculus sinister and means left eye. "UDVA" stands for unaided distance visual
25 acuity. "UNVA" stands for unaided near visual acuity. "Sph" is the sphere, or the amount of magnification/demagnification that the eye needs to see properly. A negative sphere indicates myopia, and a positive sphere indicates hyperopia. "Cyl" is the cylinder, which is a measure of astigmatism. "Pre" indicates the condition of the eye prior to treatment, 1h indicates the condition of the eye 1 hour after
30 treatment, 4h indicates the condition of the eye 4 hours after treatment, and 6h indicates the condition of the eye 6 hours after treatment. "Sph Eq" is the spherical equivalent.

Measurements on the Jaeger scale, a near vision scale, are used and described herein. Some examples of Jaeger scale values used herein include the

following: J1+ is fine “normal” near vision (equivalent to 20/20 in Snellen terms), which is the ability to read the bottom line (in 3-point font letters) on a near vision eye chart; J1 is good near vision (equivalent to 20/25 in Snellen terms), which is the ability to read the next-to-bottom line (in 4-point font letters) on a near vision eye chart; J2 and J3 are fair and functional near vision, respectively (equivalent to 20/30 and 20/40, respectively, in Snellen terms), which is the ability to read lines 3 and 4, respectively, from the bottom on a near vision eye chart, wherein J3 is “reading vision” for 6-point font letters.

“LogMAR” is a commonly used visual acuity scale, expressed as the (decadic) logarithm of the minimum angle of resolution. LogMAR scale converts the geometric sequence of a traditional chart to a linear scale.

Modes for Carrying Out the Invention

Alpha-stimulant agents having an imidazoline group, such as oxymetazoline, naphazoline, and tetrahydrozoline, have been used on a wide scale as self-prescribing medications, available over the counter in the United States since the 1970’s for ocular redness/irritation with side effects reported very rarely. Xylometazoline, another derivative of imidazoline, has been used as a nasal decongestant. Despite widespread use of these agents by the general public, these agents have not been previously used to treat ocular conditions, such as presbyopia, because of their lack of a significant clinical effect when used in isolation.

Pilocarpine, a cholinergic agent, has been used as an isolated medication for the treatment of presbyopia and mild hyperopia, but has not been very effective because topical concentrations below 0.5% produce minimal effect in the accommodation of the eye and concentrations above 0.5% are not tolerated due to side effects such as red eyes, ocular pain, brow ache, and headache. In addition, at concentrations of pilocarpine effective enough to improve the reading ability of the presbyopic patient, the eye is rendered so myopic that there is a significant decrease in the eye’s distance vision (Gilmartin et al., 1995, *Ophthalmic and Physiological Optics*, Pergamon Press, Oxford, GB, 15(5):475-479).

Non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) inhibit the enzyme cyclooxygenase that produces prostaglandins. This enzyme has two forms: cyclooxygenase-1 (COX-1) that is supposed to have “resident” and “housekeeping” functions and cyclooxygenase-2 (COX-2) that is up regulated in cases of inflammation and cancer. Agents that selectively inhibit COX-2, as opposed to both

COX-1 and COX-2, are believed to block inflammation without affecting the normal homeostatic body mechanisms. (Fitzgerald GA and Patrono C. *The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2*. NEJM 2001; 345:433-442). While this is true for gastrointestinal mucosal protection, side effects such as thrombotic events or renal damage have been reported, such as in the case of oral rofecoxib. The inhibition of COX-2 products at the corneal level decreases collagenases that increase a known ocular side effect of NSAIDs such as corneal melting (Ottino P and Bazan HE. *Corneal stimulation of MMP-1, -9 and uPA by platelet-activating factor is mediated by cyclooxygenase-2 metabolites*. Curr Eye Res. 2001 Aug;23(2):77-85).

The compositions of the present invention have been surprisingly and unexpectedly found to potentiate the action of and decrease the side effects of a cholinergic agent, such as pilocarpine, such that a cholinergic agent can be effectively used in combination with an alpha-stimulant agonist having an imidazoline group or a NSAID having COX-2 selectivity to contract the ciliary and pupillary muscles for treating an ocular condition, such as presbyopia, mild hyperopia, irregular astigmatism, hyperopic accommodative esotropia, or glaucoma, without the patient experiencing the undesirable side effects normally associated with pilocarpine therapy. In addition, alpha-stimulant agents having an imidazoline group, which were previously found to lack significant clinical effect for treating ocular conditions, have a synergistic effect in combination with a cholinergic agent, such as pilocarpine. Although not wishing to be bound by any particular theory, it is believed that the synergistic effect is due post-receptor cross-talk between muscarinic and adrenergic receptors, possibly via G proteins, resulting in the observed novel interaction of imidazole compounds and muscarinic agonists. Unlike previous compositions disclosed in the prior art, the compositions of the present invention can safely be used by patients for treatment of ocular conditions, such as presbyopia, mild hyperopia, and irregular astigmatism, hyperopic accommodative esotropia, or glaucoma on a chronic basis. The present invention can also be used to potentiate or to enhance interventions that retard, reverse or modify the aging process of the crystalline lens and its surrounding tissues.

The compositions of the present invention include a cholinergic agent in combination with an alpha-stimulant agonist having an imidazoline group or a NSAID having COX-2 selectivity. The cholinergic agent can be a muscarinic

acetylcholine receptor M₃ agonist that acts on the ciliary muscle of the eye and causes it to contract. Pilocarpine and carbachol are examples of a suitable muscarinic acetylcholine receptor M₃ agonist. Additional examples include acetylcholine, bethanechol, oxotremorine, pilocarpidine, and the like. In an
5 embodiment, the cholinergic agent is pilocarpine.

Examples of an alpha-stimulant agonist having an imidazoline group suitable for use in the compositions of the present invention include oxymetazoline, naphazoline, tetrahydrozoline, tramazoline, xylometazoline, and the like. In an
10 embodiment, the alpha-stimulant agonist comprises one or more of oxymetazoline, naphazoline, tetrahydrozoline, tramazoline, and xylometazoline. In an embodiment, the alpha-stimulant agonist comprises oxymethazoline. In another embodiment, the alpha-stimulant agonist comprises naphazoline. In yet another embodiment, the alpha-stimulant agonist comprises tetrahydrozoline.

Examples of a NSAID having COX-2 selectivity include meloxicam,
15 celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulide, etodolac and nabumetone and the like. In an embodiment, the NSAID comprises one or more of meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulide, etodolac and nabumetone. In another embodiment, the NSAID comprises meloxicam.

20 The cholinergic agent in combination with the alpha-stimulant agonist having an imidazoline group or the NSAID having COX-2 selectivity potentiate the effects of the cholinergic agent and the alpha-stimulant agonist or the NSAID, contracting the ciliary muscle and reducing the pupillary diameter effectively treating ocular conditions, such as presbyopia, mild hyperopia, and irregular
25 astigmatism, hyperopic accommodative esotropia, or glaucoma. The combinations described herein also decrease the side effects of the cholinergic agent without adding significant side effects from the alpha-stimulant agonist or the NSAID, making it easier for patients to tolerate chronic usage of the compositions of the invention.

30 By administering the cholinergic agent in combination with the alpha-stimulant agonist or the NSAID, the agents act simultaneously and precisely on the ocular receptors modulating each other's effects. When the agents are applied separately on a sequential basis there is saturation of the receptors by one of the agents before the other agent is applied leading to erratic clinical responses. This

can be further compounded by the washout effect of applying one drop of the second agent in the conjunctival cul-de-sac after the first agent, leading to unknown concentrations of the active compounds being delivered to the eye.

The compositions of the invention are suitable for ophthalmic use. The
5 compositions generally include from about 0.01% to about 4% w/w cholinergic agent and either from about 0.01% to about 0.5% w/w alpha-stimulant agonist having an imidazoline group, or from about 0.01% to about 2 % w/w NSAID having COX-2 selectivity, or both. The compositions can include any of the concentrations of alpha-stimulant agonist having an imidazoline group and/or NSAID having COX-
10 2 selectivity as described herein in combination with any of the concentrations of cholinergic agent as described herein.

According to an embodiment, ophthalmic preparations of the composition comprise from about 0.01% to about 4% w/w cholinergic agent, such as pilocarpine or carbachol. In another embodiment, ophthalmic preparations of the composition
15 comprise from about 0.01% to about 3.5% w/w cholinergic agent. In yet another embodiment, ophthalmic preparations of the composition comprise from about 0.01% to about 3% w/w cholinergic agent. In yet another embodiment, ophthalmic preparations of the composition comprise from about 0.01% to about 2.5% w/w cholinergic agent. In yet another embodiment, ophthalmic preparations of the
20 composition comprise from about 0.01% to about 2% w/w cholinergic agent. In yet another embodiment, ophthalmic preparations of the composition comprise from about 0.1% to about 2.0% w/w cholinergic agent.

According to an embodiment, ophthalmic preparations of the composition comprise from about 0.01% to about 0.5% w/w alpha-stimulant agonist having an
25 imidazoline group, such as oxymetazoline. In another embodiment, ophthalmic preparations of the composition comprise from about 0.01% to about 0.25% w/w alpha-stimulant agonist having an imidazoline group. According to a preferred embodiment, ophthalmic preparations of the composition comprise from about 0.01% to about 0.1% w/w alpha-stimulant agonist having an imidazoline group.
30 According to another preferred embodiment, ophthalmic preparations of the composition comprise from about 0.01% to about 0.05% w/w alpha-stimulant agonist having an imidazoline group. According to another preferred embodiment, ophthalmic preparations of the composition comprise about 0.025% w/w alpha-stimulant agonist having an imidazoline group.

According to an embodiment, ophthalmic preparations of the composition comprise from about 0.01% to about 2% w/w NSAID having COX-2 selectivity, such as meloxicam. In another embodiment, ophthalmic preparations of the composition comprise from about 0.01% to about 1% w/w NSAID having COX-2
5 selectivity. In another embodiment, ophthalmic preparations of the composition comprise from about 0.01% to about 0.5% w/w NSAID having COX-2 selectivity. According to a preferred embodiment, ophthalmic preparations of the composition comprise from about 0.01% to about 0.2% w/w NSAID having COX-2 selectivity. According to another preferred embodiment, ophthalmic preparations of the
10 composition comprise from about 0.01% to about 0.1% w/w NSAID having COX-2 selectivity.

In one aspect, ophthalmic preparations of the compositions of the invention can include from about 0.01% to about 4%, from about 0.01% to about 3.5%, from about 0.01% to about 3.0%, or from about 0.01% to about 2.5% w/w cholinergic
15 agent and from about 0.01% to about 0.2% w/w alpha-stimulant agonist having an imidazoline group. In an embodiment, the composition comprises from about 0.01% to about 2% w/w cholinergic agent and from about 0.01% to about 0.2% w/w alpha-stimulant agonist having an imidazoline group. In an embodiment, the composition comprises from about 0.5% to about 1.5% w/w cholinergic agent and
20 from about 0.02% to about 0.1% alpha-stimulant agonist. In another embodiment, the composition comprises from about 0.9 % to about 1.1 % w/w cholinergic agent and from about 0.0125% to about 0.5 % w/w alpha-stimulant agonist. The cholinergic agent can be a muscarinic acetylcholine receptor M₃ agonist that acts on the ciliary muscle of the eye and causes it to contract. Pilocarpine and carbachol are
25 examples of a suitable muscarinic acetylcholine receptor M₃ agonist. Additional examples include acetylcholine, bethanechol, oxotremorine, pilocarpidine, and the like. Examples of an alpha-stimulant agonist having an imidazoline group include oxymetazoline, naphazoline, tetrahydrozoline, tramazoline, xylometazoline, and the like.

30 In embodiments, the composition comprises pilocarpine and oxymetazoline. The dosage of pilocarpine in these compositions can range from about 0.01% to about 2% w/w and the dosage of oxymetazoline can range from about 0.01% to about 0.1% w/w. In an embodiment, the composition comprises a concentration of pilocarpine from about 0.5% to about 0.9% w/w and a concentration of

oxymetazoline from about 0.01% to about 0.024% w/w. In another embodiment, the composition comprises a concentration of pilocarpine from about 1.1% to about 2% w/w and a concentration of oxymetazoline from about 0.026% to about 0.1% w/w. In yet another embodiment, the composition comprises a concentration of
5 pilocarpine of about 1% w/w and a concentration of oxymetazoline of about 0.0125% w/w.

In embodiments, the composition comprises pilocarpine and naphazoline. The dosage of pilocarpine in these compositions can range from about 0.01% to about 2% w/w and the dosage of naphazoline can range from about 0.01% to about
10 0.2% w/w. In an embodiment, the composition comprises a concentration of pilocarpine, from about 0.01% to about 0.9% w/w and a concentration of naphazoline from about 0.01% to about 0.09% w/w. In another embodiment, the composition comprises a concentration of pilocarpine from about 1.1% to about 2% w/w and a concentration of naphazoline from about 0.11% to about 0.2% w/w. In
15 yet another embodiment, the composition comprises a concentration of pilocarpine of about 1% w/w and a concentration of naphazoline of about 0.1% w/w.

In embodiments, the composition comprises pilocarpine and tetrahydrozoline. The dosage of pilocarpine in these compositions ranges from about 0.01% to about 2% w/w and the dosage of tetrahydrozoline ranges from about
20 0.01 to about 0.1% w/w. In an embodiment, the composition comprises a concentration of pilocarpine from about 0.01% to about 0.9% w/w and a concentration of tetrahydrozoline from about 0.01% to about 0.04% w/w. In another embodiment, the composition comprises a concentration of pilocarpine from about 1.1% to about 2% w/w and a concentration of tetrahydrozoline from about 0.06% to
25 about 0.1% w/w. In yet another embodiment, the composition comprises a concentration of pilocarpine of about 1% w/w and a concentration of tetrahydrozoline of about 0.05% w/w.

Other suitable alpha-stimulant agonists having an imidazoline group, such as tramazoline and xylometazoline can be formulated in combination with pilocarpine
30 at the dosages and concentration ranges disclosed herein for oxymetazoline, naphazoline, or tetrahydrozoline. In an embodiment, the tramazoline is present from about 0.03% w/w to about 0.12% w/w. In another embodiment, pilocarpine, at concentrations disclosed herein, is combined with tramazoline at a concentration of about 0.06% w/w. In an embodiment, the xylometazoline is present from about

0.01% w/w to about 0.10% w/w. In another embodiment, pilocarpine, at concentrations disclosed herein, is combined with xylometazoline at a concentration of about 0.025% w/w. Other suitable cholinergic agents, such as acetylcholine, bethanechol, carbachol, oxotremorine, and pilocarpidine, can be formulated in
5 combination with oxymetazoline, naphazoline, tetrahydrozoline, tramazoline, or xylometazoline at the dosages and concentration ranges disclosed herein for pilocarpine.

In another aspect, ophthalmic preparations of the compositions of the invention can include from about 0.01% to about 4%, from about 0.01% to about
10 3.5%, from about 0.01% to about 3.0%, or from about 0.01% to about 2.5% w/w cholinergic agent and from about 0.001% to about 2 % w/w NSAID having COX-2 selectivity. In an embodiment, the composition comprises from about 0.01% to about 2% w/w cholinergic agent and from about 0.001% to about 2 % w/w NSAID having COX-2 selectivity. In an embodiment, the composition comprises from
15 about 0.5% to about 1.5% w/w cholinergic agent and from about 0.1 % to about 1 % of the NSAID. In another embodiment, the composition comprises from about 0.9 % to about 1.1 % w/w cholinergic agent and from about 0.01% to about 0.1 % w/w of the NSAID. The cholinergic agent can be a muscarinic acetylcholine receptor M_3 agonist that acts on the ciliary muscle of the eye and causes it to contract.
20 Pilocarpine and carbachol are examples of a suitable muscarinic acetylcholine receptor M_3 agonist. Additional examples include acetylcholine, bethanechol, oxotremorine, pilocarpidine, and the like. Examples of a NSAID having COX-2 selectivity include meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulide, etodolac, nabumetone and the like.

In embodiments, the composition comprises pilocarpine and meloxicam. The dosage of pilocarpine in these compositions ranges from about 0.01% to about 2% w/w and the dosages of meloxicam ranges from about 0.001 % to about 2 % w/w. In an embodiment, the composition comprises a concentration of pilocarpine from about 0.01% to about 0.9% w/w and a concentration of meloxicam from about
30 0.01 % to about 1 % w/w. In another embodiment, the composition comprises a concentration of pilocarpine from about 1.1% to about 2% w/w and a concentration of meloxicam from about 0.1 % to about 0.5 % w/w. In yet another embodiment, the composition comprises a concentration of pilocarpine of about 1% w/w and a concentration of meloxicam of about 0.03 % w/w.

Other suitable NSAIDs having COX-2 selectivity, such as celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulide, etodolac or nabumetone can be formulated in combination with pilocarpine at the dosages and concentration ranges disclosed herein for meloxicam. Other suitable cholinergic agents, such as

5 acetylcholine, bethanechol, carbachol, oxotremorine, and pilocarpidine, can be formulated in combination with meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulide, etodolac or nabumetone at the dosages and concentration ranges disclosed herein for pilocarpine. In an embodiment, the M₃ agonist carbachol is present at a concentration of about 0.1% w/w to about 4% w/w

10 or about 0.1% w/w to about 3% w/w in combination with an alpha-stimulant agonist having an imidazoline group or a non-steroidal anti-inflammatory agent (NSAID) having COX-2 selectivity, wherein the alpha-stimulant or NSAID is used at a concentration as described in one of the above embodiments. In another embodiment, the M₃ agonist carbachol is present at a concentration of about 2.5%

15 w/w in combination with an alpha-stimulant agonist having an imidazoline group or a non-steroidal anti-inflammatory agent (NSAID) having COX-2 selectivity, wherein the alpha-stimulant or NSAID is used at a concentration as described in one of the above embodiments.

The compositions of the invention can be customized for a patient based on

20 the patient's need for vision correction and the patient's responsiveness to the composition. For example, patients with mild forms of hyperopia or presbyopia in need of minor correction may be provided with a composition with lower a concentration of cholinergic agent. On the other hand, patients with more severe hyperopia or presbyopia may be provided with a composition with a higher

25 concentration of cholinergic agent. In general, younger patients (e.g. patients less than forty years old) may experience hyperopia or early symptoms of presbyopia and may only need minor correction, whereas older patients (e.g. patients in their fifties and above) may experience more pronounced symptoms of presbyopia or a combination of hyperopia and presbyopia and may need more correction. Some

30 patients may need a lower concentration of cholinergic agent because they respond more strongly to the medication. For example, very young patients (e.g. children) may respond more strongly than older patients, and may therefore benefit from a lower concentration of cholinergic agent.

According to exemplary embodiments, a composition for treating patients with very mild conditions or who respond strongly comprises from about 0.1% to about 0.5% w/w cholinergic agent, such as pilocarpine, or from about 0.2% to about 0.4% w/w cholinergic agent, or about 0.3% w/w cholinergic agent. A composition
 5 for treating patients with mild conditions or whose vision could alternatively be corrected with eye glasses having about +0.5D to about +1.0D, or about +0.75D lenses may comprise from about 0.3% to about 1.0% w/w cholinergic agent, such as pilocarpine, or from about 0.4% to about 0.8% w/w cholinergic agent, or from about 0.5% to about 0.7% w/w cholinergic agent, or about 0.6% w/w cholinergic agent. A
 10 composition for treating patients whose vision could alternatively be corrected with eye glasses having about +1.0D to about +1.5D lenses or about +1.2D to +1.3D lenses may comprise from about 0.8% to about 1.6% w/w cholinergic agent, such as pilocarpine, or from about 1.0% to about 1.4% w/w cholinergic agent, or from about 1.1% to about 1.3% w/w cholinergic agent, or about 1.2% w/w cholinergic agent. A
 15 composition for treating patients whose vision could alternatively be corrected with eye glasses having about +1.5D to about +2.0D or about +1.75D lenses may comprise from about 1.4% to about 2.2% w/w cholinergic agent, such as pilocarpine, or from about 1.6% to about 2.0% w/w cholinergic agent, or from about 1.7% to about 1.9% w/w cholinergic agent, or about 1.8% w/w cholinergic agent.
 20 Very young patients (e.g. children) may particularly benefit from the use of the compositions disclosed herein. Very young patients may respond more strongly to the composition, and may thus need a lower concentration of the cholinergic agent. The compositions of the invention may also be used to treat more severe conditions in very young patients than in older patients; for example, the
 25 composition may be used to treat moderate hyperopia (up to + 4.0D) in children.

The compositions of the invention may also be customized for a patient based on the patient's sensitivity to irritation or side effects. For example, a patient with more sensitivity may be provided with a composition having a higher concentration of agents that reduce redness and irritation, such as alpha-stimulant
 30 agonist having an imidazoline group or NSAID having COX-2 selectivity. According to an embodiment, a composition for treating patients with more sensitivity may comprise from about 0.05% to about 0.2% w/w alpha-stimulant agonist having an imidazoline group or NSAID having COX-2 selectivity, or a combination of both.

The compositions of the invention can further include a cyclodextrin or derivative thereof. Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides that have less hydrophilic inner cavities and hydrophilic outer surfaces and are capable of forming non-covalent complexes with a variety of molecules. Both naturally occurring (α -, β - and γ -) and synthetic (e.g. chemically modified hydroxyethyl- β - or sulfobutylether- β -) cyclodextrins are available. Cyclodextrins and their derivatives can be used to enhance ocular penetration of the cholinergic agent, alpha-stimulant agonist, and/or NSAID having COX-2 selectivity and decrease discomfort of the patient and ameliorate irritation upon instillation of the compositions of the invention into the eye. Examples of suitable cyclodextrins include hydrophilic cyclodextrins, such as hydroxyethyl- β -cyclodextrin and sulfobutylether- β -cyclodextrin. Cyclodextrins may also be included in the compositions of the invention to improve the solubility, bioavailability and shelf-life of the active ingredients of the compositions. According to an exemplary embodiment, the composition comprises from about 0.1 % to about 4.0 % of pilocarpine, from about 0.01 % to about 0.1 % oxymetazoline or from about 0.01 % to about 0.2 % meloxicam, and from about 0.1 % to about 2.0 % β -cyclodextrin. According to another exemplary embodiment, the composition comprises from about 0.75% to about 4% of carbachol, from about 0.01 % to about 0.1 % oxymetazoline or from about 0.01 % to about 0.2 % meloxicam, and from about 0.1 % to about 2.0 % β -cyclodextrin.

The compositions described herein include, without limitation, liquid-containing compositions, such as formulations, and polymeric drug delivery systems. The compositions may be understood to include solutions, suspensions, emulsions, and the like, such as other liquid-containing compositions used in ophthalmic therapies. The compositions of the invention can be incorporated into polymeric drug delivery systems including a polymeric component, and may be understood to include biodegradable polymers, biodegradable implants, non-biodegradable implants, biodegradable microparticles, such as biodegradable microspheres, nanoparticles and the like. The biodegradable polymers degrade *in vivo* wherein degradation or erosion of the polymer or polymers over time occurs concurrent with or subsequent to release of the compositions of the invention incorporated into and loaded onto the polymers. Substances of the composition with different half-lives may be incorporated in different types (size, form, composition or number) of nanoparticles, resulting in appropriate rates of release for and

concentrations of each component in the treated tissue. A biodegradable polymer may be a homopolymer, a copolymer, or a polymer comprising more than two different polymeric units. The drug delivery systems disclosed herein may encompass elements in the form of tablets, wafers, rods, sheets, threads, filaments, and the like. The polymeric drug delivery systems may be solid, semisolid, or viscoelastic.

In certain embodiments, the carrier used in the present invention may be a solid support, including a polymer bead or a resin, such as a Wang resin. Supports can be solids having a degree of rigidity such as silicon, plastic, and the like. Support can also be flexible materials such as plastic or otherwise synthetic materials (such as nylon), materials made of natural polymers (such as cellulose or silk) or derivatives thereof (such as nitrocellulose) and the like. In certain embodiments the support is a porous material which can be rigid or flexible, intermeshed fibers including woven fabrics, and the like. In some embodiments, the solid support is a bead or pellet, which can be porous. In certain embodiments, the carrier or carriers may be optimized for slow or timed release of the active agents. Formulations including a polymer bead carrier, or other such carrier or carriers as described above, may be injected subconjunctivally, injected directly into the eye or the tissues surrounding the eye, may be applied topically to the eye or surrounding tissues, or may be applied in the form of a plug that is located at the nasolacrimal punctum.

In embodiments, the compositions of the invention are formulated for delivery to the eye or the tissues or fluids surrounding the eye. The compositions can be in the form of a suspension, eye drop, ointment, gel, spray, powder, slow release preparation for administration either subconjunctivally or in any other eye location, or other suitable form for administering the compositions of the invention to the eye or fluids and/or tissues surrounding the eye. The use of buffers, stabilizers, reducing agents, anti-oxidants and chelating agents in the preparation of pharmaceutical compositions is well known in the art. See, Wang *et al.*, "Review of Excipients and pHs for Parenteral Products Used in the United States." *J. Parent. Drug Assn.*, 34(6):452-462 (1980); Wang *et al.*, "Parenteral Formulations of Proteins and Peptides: Stability and Stabilizers," *J. Parent. Sci. and Tech.*, 42:S4-S26 (Supplement 1988); Lachman, *et al.*, "Antioxidants and Chelating Agents as Stabilizers in Liquid Dosage Forms-Part 1," *Drug and Cosmetic Industry*, 102(1):

36-38, 40 and 146-148 (1968); Akers, M.J., "Antioxidants in Pharmaceutical Products," *J. Parent. Sci. and Tech.*, 36(5):222-228 (1988); and Methods in Enzymology, Vol. XXV, Colowick and Kaplan eds., "Reduction of Disulfide Bonds in Proteins with Dithiothreitol," by Konigsberg, pages 185-188.

5 Suitable carriers include pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or stabilizers which are nontoxic to the cell or mammal being exposed thereto at the dosages and concentrations employed. Often the physiologically acceptable carrier is sterile water or an aqueous pH buffered solution. pH regulatory agents include boric, phosphoric, acetic, carbonic, citric, sorbic acids, and the like. pH adjusting
10 agents include acids such as hydrochloric acid or bases such as sodium or potassium hydroxide, sodium bicarbonate, and the like. Suitable physiologically or ophthalmically acceptable carriers include buffers such as phosphate, citrate, and other organic acids; antioxidants including ascorbic acid; low molecular weight (less than about 10 residues) polypeptide; proteins, such as serum albumin, gelatin, or
15 immunoglobulins; hydrophilic polymers such as polyvinylpyrrolidone; amino acids such as glycine, glutamine, asparagine, arginine or lysine; monosaccharides, disaccharides, and other carbohydrates including glucose, mannose, or dextrans; chelating agents such as EDTA; sugar alcohols such as mannitol or sorbitol; salt-forming counterions such as sodium; and/or nonionic surfactants such as TWEENTM
20 polyethylene glycol (PEG), and PLURONICSTM.

 The compositions of the invention can include one or more preservatives such as phenol, cresol, paraaminobenzoic acid, BDSA, sorbitrate, chlorhexidine, benzalkonium chloride, sorbic and boric acids, Purite[®] (oxychloride compounds), Polyquad[®] (quaternary ammonium), polyhexamethylen biguanide, sodium
25 perborate, and the like. Compositions intended for long-term use in chronic conditions can be formulated and packaged to minimize the use of preservatives that may irritate the eye. For example, the composition may be packaged in single-dose containers, or in containers utilizing alternative means for minimizing microbial contamination, such as membranes, valve mechanisms or silver.

30 The compositions can include stabilizer and viscosant agents such as one or more of microcrystalline cellulose, magnesium stearate, mannitol, sucrose, EDTA, sodium hydrogen sulfite, methyl cellulose, carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hyaluronic acid, alginate, chondroitin sulfate, dextran, maltodextrin, dextran sulfate, polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, and the like.

The composition can include an emulsifier such as polysorbate 20, polysorbate 80, pluronic, triolein, soybean oil, lecithins, squalene and squalanes, sorbitan treioleate, and the like. The composition can include an antimicrobial such as phenylethyl alcohol, phenol, cresol, benzalkonim chloride, phenoxyethanol, chlorhexidine, thimerosol, and the like. Suitable thickeners include natural polysaccharides such as mannans, arabinans, alginate, hyaluronic acid, dextrose, and the like; and synthetic ones like the PEG hydrogels of low molecular weight and aforementioned suspending agents. The composition can include also osmotic agents, such as sodium chloride, potassium chloride, magnesium sulfate, calcium chloride, sodium hydrogen phosphate and the like, and humectants, such as propylene glycol, glycerine, sorbitol, mannitol, and the like.

Compositions of the invention can be used to treat an ocular condition. Preferred ocular conditions include presbyopia, mild hyperopia, irregular astigmatism (increased high order optical aberrations in the front part of the eye), hyperopic accommodative esotropia, and glaucoma (open angle; acute, subacute and chronic narrow angle; iris plateau, etc.). The present invention can also be used to potentiate or to enhance interventions that retard, reverse or modify the aging process of the crystalline lens and its surrounding tissues. The compositions of the invention are generally administered to an "ocular region" or "ocular site" of the subject undergoing treat. The subject is generally human, but can include other mammals such as dogs, cats, horses, etc. The terms "ocular region" and "ocular site" refer generally to any area of the eyeball, including the anterior and posterior segment of the eye, and which generally includes, but is not limited to, any functional (e.g., for vision) or structural tissues found in the eyeball, or tissues or cellular layers that partly or completely line the interior or exterior of the eyeball. Specific examples of ocular sites include the crystalline lens, the zonules, the ciliary muscle, the iris, and the pupil. Specific examples of areas of the eyeball in an ocular region include the anterior chamber, the posterior chamber, the vitreous cavity, the choroid, the suprachoroidal space, the subretinal space, the conjunctiva, the subconjunctival space, the episcleral space, the intracorneal space, the epicorneal space, the sclera, the pars plana, surgically-induced avascular regions, the macula, and the retina. The use of the compositions of the invention in both eyes of a presbyopic patient may result in optimum enhancement of near vision, but may slightly decrease distant vision. The compositions of the invention may also be used

only in one eye, typically the non-dominant eye, thus improving near vision in that eye and conserving distance vision in the untreated eye. In an embodiment, a composition of the invention is administered only to the dominant eye of the patient to improve reading ability.

5 The compositions of the invention can increase the refractive power of the eye by up to about 4 diopters, or even more in very young patients (e.g. children). In an embodiment, the compositions of the invention increase the refractive power of the eye by up to about 0.5 diopters, about 0.75 diopters, about 1.0 diopters, about 1.25 diopters, about 1.50 diopters, about 1.75 diopters, about 2.0 diopters, about 2.5
10 diopters, about 3.0 diopters, about 3.5 diopters, or about 4.0 diopters. In an embodiment, the compositions of the invention increase the refractive power of the eye from about 0.5 to about 0.75 diopters, about 0.5 to about 1.0 diopters, about 0.5 to about 1.25 diopters, about 0.5 to about 1.5 diopters, about 0.5 to about 1.75
15 diopters, about 0.5 diopters to about 2.0 diopters, about 0.5 diopters to about 2.5 diopters, about 0.5 diopters to about 3.0 diopters, about 0.5 diopters to about 3.5 diopters, or about 0.5 diopters to about 4.0 diopters. In an embodiment, the increase in refractive power of the eye occurs without substantially affecting the cylindrical (astigmatic) component of the eye. In an embodiment, the effect on the cylindrical component of the eye is less than 0.5 diopters. In an embodiment, the effect on
20 astigmatismo is less than about 2.0 diopters.

 In another aspect of the invention, kits for treating an ocular condition are provided. The kits generally include: a) a container, such as a syringe, tube, vial, dropper (such as would be used for eye drops), or other applicator, comprising a composition as described herein; and b) instructions for use, which may include
25 diagrams, drawings, or photographs, in addition to text. The instructions may include steps of how to handle the material (which may include storage conditions, such as temperature ranges for storage), how to insert the material into an ocular region (optionally including diagrams, drawings, or photographs), how often to apply the composition, and what to expect from using the composition. The
30 container may contain a single dose of the composition or multiple doses of the composition. The container may deliver the composition drop wise. The container may include tamper evident features, such as a foil or plastic seal.

Examples

For the following examples, the terms “a/an/the” include plural alternatives (at least one). The disclosed information is illustrative, and other embodiments exist and are within the scope of the present invention.

5

Example 1

A group of 10 patients (20 eyes) considered emmetropes or slightly hyperopic (Spherical equivalent from +0.88 D to -0.50 D with less than 1.00 D of astigmatism) was treated with a composition of the invention. Each patient had an extensive ocular examination prior to treatment that included: 1) refractive power of each eye; 2) the unaided distance visual acuity (UDVA) measured using an Snellen chart; 3) the unaided near vision (UNVA) measured at 40 centimeters using a hand-held Rosembaum chart and the Jaeger notation; and 4) the pupillary diameter measured in medium lighting (mesopic) conditions with a special infrared camera device.

15

Three drops containing 1% pilocarpine and 0.125% oxymetazoline w/w dissolved in a solution of 0.5% sodium chloride, with carboxymethyl cellulose as a viscosant and benzalkonium chloride as preservative were instilled into each eye three times separated 5 minutes each, and the same measurements were taken one hour, four hours and six hours later (Table 1). As shown in Table 1 and Figs. 1-2, there was an average gain of 3.7 units of unaided near visual acuity while losing 0.7 lines of uncorrected distance visual acuity at one hour after instillation. As shown in Fig. 1, there was some decay of the effect at 4 hours and it decreased to almost half at six hours. The improvement in near vision was more pronounced in younger patients and the lack of detriment of the distance vision (Fig. 2) was more marked in hyperopic patients. The refractive change was related to the sphere mostly with the cylinder remaining almost unchanged.

20

25

Table 1. (Pilocarpine + Oxymetazoline)

ID	Sex	Age		Pre UNVA	1h UNVA	4h UNVA	6h UNVA	Pre UDVA	1h UDVA	4h UDVA	6h UDVA
1	M	42	OD	J2	J1+	J1+	J1	20/20	20/25	20/25	20/20
1			OS	J2	J1+	J1+	J2	20/20	20/25	20/25	20/20
2	F	44	OD	J2	J1+	J1+	J2	20/20	20/30	20/25	20/20
2			OS	J2	J1+	J1+	J1	20/20	20/30	20/25	20/20
3	F	45	OD	J3	J1+	J1+	J1	20/20	20/25	20/30	20/25
3			OS	J3	J1+	J1+	J2	20/20	20/30	20/30	20/20
4	M	46	OD	J5	J1	J2	J3	20/25	20/20	20/20	20/25
4			OS	J5	J2	J2	J3	20/25	20/20	20/20	20/20
5	M	48	OD	J3	J1+	J1+	J3	20/20	20/30	20/30	20/20
5			OS	J3	J2	J1	J2	20/20	20/20	20/25	20/20
6	F	49	OD	J5	J1	J1	J3	20/25	20/30	20/30	20/25
6			OS	J5	J2	J3	J5	20/25	20/30	20/25	20/25
7	M	50	OD	J3	J1+	J1+	J1	20/30	20/40	20/40	20/40
7			OS	J3	J1+	J1+	J1	20/30	20/40	20/40	20/30
8	F	52	OD	J5	J2	J2	J3	20/20	20/25	20/25	20/20
8			OS	J5	J2	J2	J3	20/20	20/25	20/25	20/20
9	M	54	OD	J10	J3	J3	J5	20/25	20/20	20/20	20/20
9			OS	J10	J3	J3	J5	20/25	20/20	20/25	20/25
10	F	56	OD	J16	J5	J5	J7	20/30	20/30	20/30	20/25
10			OS	J10	J5	J5	J7	20/30	20/30	20/30	20/30

Table 1 Continued. (Pilocarpine + Oxymetazoline)

ID		Pre Sph	1h Sph	4h Sph	6h Sph	Pre Cyl	1h Cyl	4h Cyl	6h Cyl
1	OD	1.00	-0.25	0.00	0.50	-0.25	-0.50	-0.50	-0.25
1	OS	1.00	-0.50	-0.50	-0.25	-0.25	-0.25	-0.25	-0.25
2	OD	0.00	-0.75	-0.50	0.00	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25
2	OS	0.00	-0.50	-0.25	0.00	-0.75	-1.00	-0.75	-0.75
3	OD	0.00	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25	-0.25	-0.50	-0.25
3	OS	0.25	-0.25	0.00	0.25	-0.50	-0.50	-0.50	-0.25
4	OD	0.75	0.00	0.25	0.50	-0.50	-0.50	-0.25	-0.50
4	OS	0.75	0.00	0.00	0.25	-0.25	-0.25	-0.25	-0.25
5	OD	0.25	-0.50	-0.50	0.00	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25
5	OS	0.50	0.00	-0.25	0.00	0.00	-0.25	-0.25	0.00
6	OD	0.25	-0.25	-0.25	0.00	-0.75	-0.50	-0.50	-0.50
6	OS	0.50	-0.25	0.00	0.25	-0.50	-0.50	-0.50	-0.50
7	OD	-0.25	-0.50	-0.50	-0.25	-0.50	-0.50	-0.75	-0.75
7	OS	0.00	-0.50	-0.25	-0.25	-0.75	-0.75	-0.75	-0.75
8	OD	0.25	-0.25	-0.25	0.00	-0.25	-0.25	-0.25	-0.25
8	OS	0.25	-0.25	-0.25	0.00	0.00	-0.25	-0.25	0.00
9	OD	0.75	0.00	0.25	0.50	-0.25	-0.25	-0.25	-0.25
9	OS	0.75	0.00	0.25	0.50	-0.50	-0.25	-0.50	-0.50
10	OD	0.75	-0.25	-0.25	0.00	-0.25	-0.25	0.00	-0.25
10	OS	0.50	0.00	0.00	0.00	-0.50	-0.75	-0.75	-0.50

AVERAGE

0.41	-0.26	-0.18	0.09	-0.38	-0.44	-0.41	-0.36
------	-------	-------	------	-------	-------	-------	-------

Table 1 Continued. (Pilocarpine + Oxymetazoline)

ID		Pre Sph Eq	1h Sph Eq	4h Sph Eq	6h Sph Eq	Pre Pupil	1h Pupil	4h Pupil	6h Pupil
1	OD	0.88	-0.50	-0.25	0.38	5.1	1.9	2.2	3.1
1	OS	0.88	-0.63	-0.63	-0.38	5.4	2	2.3	3.2
2	OD	-0.13	-1.00	-0.63	-0.13	5.2	2.2	2.2	3.6
2	OS	-0.38	-1.00	-0.63	-0.38	5.3	2.1	2.3	3.5
3	OD	-0.13	-0.38	-0.75	-0.38	5.1	2.3	2.5	3.2
3	OS	0.00	-0.50	-0.25	0.13	5.2	2.4	2.5	3.3
4	OD	0.50	-0.25	0.13	0.25	6.1	2.3	2.6	3.9
4	OS	0.63	-0.13	-0.13	0.13	6	2.2	2.7	3.8
5	OD	0.13	-0.75	-0.63	-0.13	5.4	2	2.1	3
5	OS	0.50	-0.13	-0.38	0.00	5.5	2	2.1	3
6	OD	-0.13	-0.50	-0.50	-0.25	4.7	2.3	2.2	3.1
6	OS	0.25	-0.50	-0.25	0.00	4.8	2.4	2.3	3
7	OD	-0.50	-0.75	-0.88	-0.63	4.3	2.2	2.4	3.3
7	OS	-0.38	-0.88	-0.63	-0.63	4.4	2	2.3	3.2
8	OD	0.13	-0.38	-0.38	-0.13	4.6	2.1	2.2	3.7
8	OS	0.25	-0.38	-0.38	0.00	4.5	2	2.1	3.6
9	OD	0.63	-0.13	0.13	0.38	4.2	2.2	2.4	3.2
9	OS	0.50	-0.13	0.00	0.25	4.3	2.1	2.3	3.3
10	OD	0.63	-0.38	-0.25	-0.13	4.1	1.9	2	2.9
10	OS	0.25	-0.38	-0.38	-0.25	4.1	2	2	2.8
AVERAGE									
		0.23	-0.48	-0.38	-0.09	4.92	2.13	2.29	3.29

The observed improvement in the near vision is believed to have occurred for at least two reasons. First, an increase in the refractive power of the eye of roughly +0.70 diopters was observed following treatment that could compensate presbyopia and mild degrees of hyperopia. Second, the depth of visual field of the eye was increased by 0.50 to 0.75 diopters following treatment (probably related to the decrease in pupillary diameter to about 2.0 mm) This observed increase in depth of field is believed to have:

- 1) potentiated the observed increase in refractive power of the eye to improve near vision in emmetropes, myopes and hyperopes;
- 2) potentiated the observed increase in refractive power of the eye to improve distance visual acuity in mild hyperopes; and

3) compensated any loss in distance vision in emmetropic or myopic patients caused by the observed change in refractive power of the eye.

Example 2

5 Five patients (ten eyes) from 30 to 55 years-old with "mild hyperopia" (i.e., eyes having a spherical equivalent from +0.50 to +2.00 D) were treated with three drops of 1% pilocarpine and 0.125% oxymetazoline separated 5 minutes. Following treatment, all of the patients were able to improve their unaided distance visual acuity at one and four hours. Thirty-five percent had an improvement in one
10 line of distance vision at 6 hours

Example 3

A group of 10 patients (20 eyes) considered emmetropes or slightly hyperopic (Spherical equivalent from +0.88 D to -0.13 D with less than 1.00 D of astigmatism) was treated with a composition of the invention. Each patient had an
15 extensive ocular examination prior to treatment that included: 1) refractive power of each eye; 2) the unaided distance visual acuity (UDVA) measured using an Snellen chart; 3) the unaided near vision (UNVA) measured at 40 centimeters using a hand-held Rosembaum chart and the Jaeger notation; and 4) the pupillary diameter measured in medium lighting (mesopic) conditions with a special infrared camera
20 device.

One drop containing 1% pilocarpine and 0.025% oxymetazoline w/w dissolved in a solution of 0.5% sodium chloride, with carboxymethyl cellulose as a viscosant and benzalkonium chloride as preservative were instilled once into the right eye, and the same solution containing 1% pilocarpine without oxymetazoline
25 was instilled once into the left eye and the same measurements were taken one hour, four hours and six hours later. (Each patient acted as its own control) (Table 2). As shown in Table 2 and FIGURES 3 and 4, it could be seen that when using pilocarpine alone the improvement in near vision was smaller and tended to wear out earlier, also there was more decrease in distance vision at the 1 and 4 hour time
30 points. From the refractive standpoint, pilocarpine alone seemed to induce more astigmatism. This result was likely due to crystalline lens changes, whereas when pilocarpine was administered with oxymetazoline less astigmatism was induced. The addition of oxymetazoline improved pilocarpine's effect over the pupillary contraction thereby enhancing optical performance. Some discrepancy was noted in

both groups between the obtained refractions and the unaided distance and near acuities, which may indicate that other factors are involved with the improvement in vision, for example increased high order optical measurements (aberrations) such as spherical aberration, coma, trefoil, etc.

5

Table 2. [Pilocarpine + Oxymetazoline(OD) vs. Pilocarpine alone (OS)]

ID	Sex	Age		Pre UNVA	1h UNVA	4h UNVA	6h UNVA	Pre UDVA	1h UDVA	4h UDVA	6h UDVA
1	M	43	OD	J1	J1+	J1	J1	20/25	20/30	20/20	20/25
1			OS	J1	J1+	J1	J1	20/30	20/40	20/50	20/30
2	F	45	OD	J2	J1+	J1	J1	20/30	20/40	20/30	20/30
2			OS	J3	J1	J3	J3	20/30	20/50	20/40	20/30
3	M	45	OD	J3	J1+	J1	J2	20/20	20/30	20/40	20/20
3			OS	J3	J1+	J1	J2	20/20	20/30	20/20	20/20
4	M	46	OD	J5	J1+	J2	J3	20/20	20/30	20/30	20/25
4			OS	J3	J1	J1	J3	20/20	20/40	20/40	20/20
5	M	48	OD	J3	J1+	J1	J1	20/25	20/40	20/30	20/25
5			OS	J5	J1+	J1	J2	20/25	20/30	20/30	20/25
6	F	48	OD	J7	J1	J2	J3	20/40	20/30	20/25	20/30
6			OS	J7	J2	J3	J7	20/30	20/30	20/30	20/30
7	M	50	OD	J5	J2	J3	J5	20/25	20/30	20/25	20/25
7			OS	J5	J1	J3	J5	20/25	20/40	20/30	20/25
8	M	51	OD	J5	J2	J3	J3	20/20	20/40	20/40	20/20
8			OS	J5	J3	J3	J5	20/20	20/30	20/30	20/20
9	F	52	OD	J7	J3	J3	J5	20/30	20/40	20/40	20/30
9			OS	J5	J3	J3	J5	20/30	20/50	20/40	20/30
10	F	54	OD	J7	J3	J3	J3	20/25	20/30	20/30	20/25
10			OS	J7	J3	J5	J5	20/20	20/30	20/25	20/25

Table 2 Continued. [Pilocarpine + Oxymetazoline (OD) vs. Pilocarpine alone (OS)]

ID		Pre Sph	1h Sph	4h Sph	6h Sph	Pre Cyl	1h Cyl	4h Cyl	6h Cyl
1	OD	1.00	-0.25	0.00	0.50	-0.25	-0.50	-0.50	-0.25
1	OS	1.00	-0.50	-0.25	0.00	-0.25	-0.75	-0.25	-0.25
2	OD	0.00	-0.75	-0.50	0.00	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25
2	OS	0.00	-0.50	-0.25	0.00	-0.75	-1.00	-0.75	-0.75
3	OD	0.00	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25	-0.25	-0.50	-0.25
3	OS	0.25	0.00	0.00	0.25	-0.50	-0.50	-0.50	-0.25
4	OD	0.75	-0.50	-0.25	-0.25	-0.50	-0.50	-0.25	-0.50
4	OS	0.75	-0.25	-0.25	0.00	-0.25	-0.75	-0.50	-0.25
5	OD	0.25	-0.50	-0.50	0.00	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25
5	OS	0.50	0.00	-0.25	0.25	0.00	-0.25	-0.25	0.00
6	OD	0.25	-0.25	-0.25	0.00	-0.75	-0.50	-0.50	-0.50
6	OS	0.50	0.00	0.00	0.25	-0.50	-0.50	-0.50	-0.50
7	OD	0.25	-0.25	-0.50	0.25	-0.50	-0.50	-0.75	-0.75
7	OS	0.00	-0.50	-0.25	-0.25	-0.75	-0.75	-0.75	-0.75
8	OD	0.25	-0.25	-0.25	0.00	-0.25	-0.25	-0.25	-0.25
8	OS	0.25	-0.25	-0.25	0.00	0.00	-0.25	-0.25	0.00
9	OD	0.75	0.00	0.25	0.50	-0.25	-0.25	-0.25	-0.25
9	OS	0.75	0.25	0.50	0.50	-0.50	-0.25	-0.50	-0.50
10	OD	0.75	-0.25	-0.25	0.00	-0.25	-0.25	0.00	-0.25
10	OS	0.50	0.00	0.25	0.50	-0.50	-0.75	-0.75	-0.50
AVERAGE									
Pilo + Oxy		0.61	-0.48	-0.25	0.43	-0.39	-0.41	-0.39	-0.36
Pilo +NaCl		0.59	-0.32	-0.14	0.57	-0.36	-0.59	-0.59	-0.43

Table 2 Continued. [Pilocarpine + Oxymetazoline (OD) vs. Pilocarpine alone (OS)]

ID		Pre Sph Eq	1h Sph Eq	4h Sph Eq	6h Sph Eq	Pre Pupil	1h Pupil	4h Pupil	6h Pupil
1	OD	1.00	-0.50	-0.13	0.25	5.5	2	2.5	4.7
1	OS	0.63	-1.00	-0.88	0.25	5.6	2.1	2.7	4.9
2	OD	0.50	-1.13	-0.75	0.38	5.2	2.2	2.6	4.8
2	OS	0.13	-1.00	-0.75	0.38	5.3	2.3	2.8	4.9
3	OD	0.38	-0.75	-0.75	0.13	4.8	2.1	2.5	4.7
3	OS	0.50	-0.25	-0.13	0.38	4.7	2.2	2.5	4.7
4	OD	0.50	-1.00	-0.63	0.25	4.9	2.3	2.7	4.5
4	OS	0.63	-0.88	-0.63	0.63	4.8	2.3	2.9	4.4
5	OD	0.50	-1.00	-0.75	0.25	4.1	2.1	2.7	4
5	OS	0.63	-0.63	-0.50	0.50	4	2.2	2.8	4.2
6	OD	0.88	-0.63	-0.25	0.63	4.7	1.9	2.2	4.8
6	OS	0.75	-0.50	-0.38	0.50	4.7	2.1	2.4	4.9
7	OD	0.50	-0.50	-0.13	0.38	4.3	2.3	2.5	3.9
7	OS	0.38	-0.75	-0.50	0.38	4.2	2.4	3	4.1
8	OD	0.13	-0.88	-0.50	0.25	4.1	2.2	2.4	4
8	OS	0.13	-0.50	-0.50	0.13	4.2	2.4	2.9	4.2
9	OD	0.38	-0.63	-0.50	0.38	4.5	2	2.6	4.4
9	OS	0.50	-0.75	-0.38	0.25	4.4	2.5	2.6	4.4
10	OD	-0.13	-0.50	-0.50	-0.13	4.7	2.1	2.9	4.7
10	OS	0.25	-0.50	-0.13	0.50	4.8	2.1	3.1	4.7
AVERAGE									
Pilo + Oxy		0.42	-0.68	-0.44	0.25	4.25	1.93	2.33	4.05
Pilo +NaCl		0.41	-0.61	-0.43	0.35	4.25	2.05	2.52	4.13

5 Example 4

A larger number of patients (n=65) from 40 to 56 years-old with refractions from +0.50 D to -0.25 D (spherical equivalent) with less than -1.00 D of astigmatism were given eye drops to use three times a day. The eye drops contained 1 % pilocarpine and 0.0125% oxymetazoline. The patients were seen one week after the start of treatment and then monthly to refill the drop prescription for six months. Only four patients discontinued use of the eye drops due to lack of effect (one patient) or side effects such as brow ache or ocular pain (three patients). The rest of

the patients continued using the medication to improve their near vision in lieu of reading glasses. No significant side effects were reported from this cohort of real life patients. Minor side effects including a sense of decreased illumination (likely associated with the pupillary constriction) and ocular floaters (the pinhole effect
5 improves vision not only for the objects outside the eye but also for the minor irregularities floating inside the eye) were reported by patients in several instances.

In another group of patients with higher degrees of myopia, hyperopia or astigmatism, the eye drops were used over their contact lenses or distance glasses to avoid using bifocal glasses.

10 The refractive improvement was very similar to example 1, where there was an increase in the refractive power of the eye of about 0.50 diopters on the average without affecting the cylindrical (astigmatic) component. In the patients with higher degrees of myopia, hyperopia or astigmatism, there was usually a 2 to 4 line gain in near visual acuity with the distance visual acuity either improving one line,
15 remaining unchanged or dropping one to two lines according to the baseline refraction. The effect lasted over time and patients noticed that as they used the drops on a regular basis, there was a cumulative effect where the effect of the drops seemed to last longer. Also, these patients noted a decrease in any mild irritation/redness that the drops might have caused initially. Two-thirds of the
20 patients were using the herein mentioned drops exclusively and the other third used them most of the time, but also used reading glasses occasionally (at night at home, etc.) in lieu of the drops.

Example 5

After a two-week washout period, five of the patients from example 1 were
25 treated with a combination of 1% pilocarpine and 0.015% meloxicam dissolved in a solution of 0.5% sodium chloride in water plus carboxymethyl cellulose as viscosant and benzalkonium chloride as a preservative, and the same measurements in example 1 were taken at one hour, four hours, and eight hours later.

Table 3. (Pilocarpine + Meloxicam)

ID	Sex	Age		Pre UNVA	1h UNVA	4h UNVA	6h UNVA	Pre UDVA	1h UDVA	4h UDVA	6h UDVA
1	M	43	OD	J2	J1	J1	J2	20/20	20/20	20/20	20/20
1			OS	J1	J1+	J1+	J1	20/20	20/20	20/20	20/20
2	M	46	OD	J2	J1	J2	J2	20/25	20/40	20/40	20/30
2			OS	J3	J2	J2	J2	20/25	20/30	20/25	20/25
3	F	49	OD	J5	J2	J2	J3	20/25	20/40	20/40	20/30
3			OS	J7	J2	J5	J5	20/25	20/40	20/30	20/40
4	F	52	OD	J7	J5	J5	J5	20/30	20/25	20/25	20/20
4			OS	J5	J3	J3	J5	20/30	20/20	20/25	20/25
5	F	55	OD	J10	J5	J7	J7	20/25	20/40	20/30	20/30
5			OS	J10	J5	J5	J7	20/25	20/30	20/40	20/25

Table 3 Continued. (Pilocarpine + Meloxicam)

ID		Pre Sph	1h Sph	4h Sph	6h Sph	Pre Cyl	1h Cyl	4h Cyl	6h Cyl
1	OD	0.75	0.25	0.50	0.50	-0.25	-0.50	-0.50	-0.25
1	OS	0.75	0.25	0.25	0.25	-0.50	-0.50	-0.50	-0.50
2	OD	-0.25	-0.75	-0.50	-0.50	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25
2	OS	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25	0.00	0.00	-0.25	-0.25
3	OD	0.25	-0.50	-0.50	-0.25	-0.75	-0.50	-0.50	-0.50
3	OS	0.25	-0.50	-0.25	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25	-0.50
4	OD	0.75	0.00	0.25	0.00	0.00	-0.25	-0.25	-0.25
4	OS	0.75	0.25	0.25	0.25	-0.50	-0.25	-0.50	-0.50
5	OD	0.25	-0.50	-0.25	0.00	-0.75	-0.50	-0.50	-0.75
5	OS	0.25	-0.25	-0.25	0.00	-0.50	-0.50	-0.75	-0.50
AVERAGE		0.35	-0.23	-0.08	-0.03	-0.38	-0.38	-0.43	-0.43

Table 3 Continued. (Pilocarpine + Meloxicam)

ID		Pre Sph Eq	1h Sph Eq	4h Sph Eq	6h Sph Eq	Pre Pupil	1h Pupil	4h Pupil	6h Pupil
1	OD	0.63	0.00	0.25	0.38	5.3	2.1	2.2	3.2
1	OS	0.50	0.00	0.00	0.00	5.4	2.2	2.3	3.4
2	OD	-0.38	-1.00	-0.63	-0.63	5.8	2.3	2.6	3.9
2	OS	-0.25	-0.50	-0.63	-0.38	5.6	2.2	2.7	3.7
3	OD	-0.13	-0.75	-0.75	-0.50	4.9	2.4	2.6	3.2
3	OS	0.00	-0.63	-0.38	-0.50	4.7	2.3	2.4	3.2
4	OD	0.75	-0.13	0.13	-0.13	4.5	2.2	2.2	3.8
4	OS	0.50	0.13	0.00	0.00	4.5	2	2.1	3.8
5	OD	-0.13	-0.75	-0.50	-0.38	4	2.2	2.4	3
5	OS	0.00	-0.50	-0.63	-0.25	4.1	2.1	2.2	3.1
AVERAGE									
		0.15	-0.41	-0.31	-0.24	4.88	2.2	2.37	3.43

As shown in Table 3 and Fig. 5, when using the combination of pilocarpine and meloxicam there was a myopization of around 0.57 diopters and an improvement in unaided near acuity of 2.6 lines at one hour which is less than that obtained by the pharmacological combination presented in example 1 but still of good clinical usage. The drop in distance visual acuity was 0.6 lines at one hour (Fig. 6). Overall the pilocarpine/meloxicam results could be interpreted as the latter having a mitigating effect on the side effects of pilocarpine since it is not known to affect any of the receptors involved in near vision. This is in contrast with the preparation in example 1 where there seems to be a synergistic effect between the two described compounds.

Example 6

After a two-week washout period, the patients from example 5 were treated with a combination of 1% pilocarpine and 0.1% naphazoline dissolved in a solution of 0.5% sodium chloride in water plus carboxymethyl cellulose as viscosant and benzalkonium chloride as preservative. Both eyes in the patients were treated and the same measurements as in example 5 were taken at one hour, four hours, and eight hours later. After another two week washout period, the patients were treated with a combination of 1% pilocarpine and 0.05% tetrahydrozoline dissolved in a solution of 0.5% sodium chloride in water plus carboxymethyl cellulose as viscosant

and benzalkonium chloride as preservative. Both eyes in the patients were treated and the same measurements as in example 5 were taken at one hour, four hours, and eight hours later. In both treatment groups, an improvement in near vision with a very modest decrease in unaided distance vision was observed. These results are
5 similar to the observed results in example 5 and demonstrate a mitigation of the side effects of pilocarpine by naphazoline and tetrahydrozoline with modest potentiation of the therapeutic effects of pilocarpine.

While certain embodiments of the invention have been described, other embodiments may exist. While the specification includes a detailed description, the
10 invention's scope is indicated by the following claims. Furthermore, while the specification has been described in language specific to structural features and/or methodological acts, the claims are not limited to the features or acts described above. Rather, the specific features and acts described above are disclosed as illustrative aspects and embodiments of the invention. Various other aspects,
15 embodiments, modifications, and equivalents thereof which, after reading the description herein, may suggest themselves to one of ordinary skill in the art without departing from the spirit of the present invention or the scope of the claimed subject matter.

What is claimed is:

1. A composition for treatment of an ocular condition, comprising a muscarinic acetylcholine receptor M_3 agonist and at least one of the following:

an alpha-stimulant agonist having an imidazoline group; or

a non-steroidal anti-inflammatory agent (NSAID) having COX-2 selectivity;

wherein the ocular condition comprises presbyopia, mild hyperopia, irregular astigmatism, hyperopic accommodative esotropia, or glaucoma.

2. The composition of claim 1, wherein the composition comprises:

from about 0.01% to about 4% w/w muscarinic acetylcholine receptor M_3 agonist; and

from about 0.01% to about 0.5% w/w alpha-stimulant agonist having an imidazoline group or about 0.01% to about 2% NSAID having COX-2 selectivity, or both.

3. The composition of claim 1, wherein the composition comprises:

from about 0.01% to about 2% w/w muscarinic acetylcholine receptor M_3 agonist; and

from about 0.01% to about 0.2% w/w alpha-stimulant agonist having an imidazoline group or about 0.01% to about 1% NSAID having COX-2 selectivity, or both.

4. The composition of claim 1, wherein the composition comprises:

from about 0.5% to about 1.5% w/w muscarinic acetylcholine receptor M_3 agonist; and

from about 0.02% to about 0.1% w/w alpha-stimulant agonist having an imidazoline group or NSAID having COX-2 selectivity.

5. The composition of any one of claims 1 to 4, wherein the muscarinic

acetylcholine receptor M_3 agonist comprises acetylcholine, bethanechol, carbachol, oxotremorine, pilocarpidine, or pilocarpine.

6. The composition of any one of claims 1 to 4, wherein the muscarinic acetylcholine receptor M₃ agonist is pilocarpine.
7. The composition of claim 1 or claim 2, wherein the muscarinic acetylcholine receptor M₃ agonist is carbachol.
8. The composition of any one of claims 1 to 7, wherein the alpha-stimulant agonist comprises oxymetazoline, naphazoline, tetrahydrozoline, tramazoline, or xylometazoline.
9. The composition of any one of claims 1 to 7, wherein the alpha-stimulant agonist is oxymetazoline.
10. The composition of any one of claims 1 to 7, wherein the alpha-stimulant agonist is naphazoline.
11. The composition of any one of claims 1 to 7, wherein the alpha-stimulant agonist is tetrahydrozoline.
12. The composition of any one of claims 1 to 7, wherein the NSAID having COX-2 selectivity comprises meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulide, etodolac or nabumetone .
13. The composition of any one of claims 1 to 7, wherein the NSAID having COX-2 selectivity is meloxicam.
14. The composition of any one of claims 1 to 13, wherein the composition further comprises an ophthalmically acceptable carrier.
15. The composition of any one of claims 1 to 14, wherein the composition further comprises a cyclodextrin or derivative thereof to enhance ocular penetration of the composition.

16. The composition of any one of claims 1 to 15, wherein the composition is in the form of an eye drop, suspension, gel, ointment, injectable solution, or spray.

17. A method of treating presbyopia in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a composition according to any one of claims 1 to 16.

18. A method of treating mild hyperopia in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a composition according to any one of claims 1 to 16.

19. A method of treating irregular astigmatism in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a composition according to any one of claims 1 to 16.

20. A method of treating hyperopic accommodative esotropia in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a composition according to any one of claims 1 to 16.

21. A method of treating glaucoma in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a composition according to any one of claims 1 to 16.

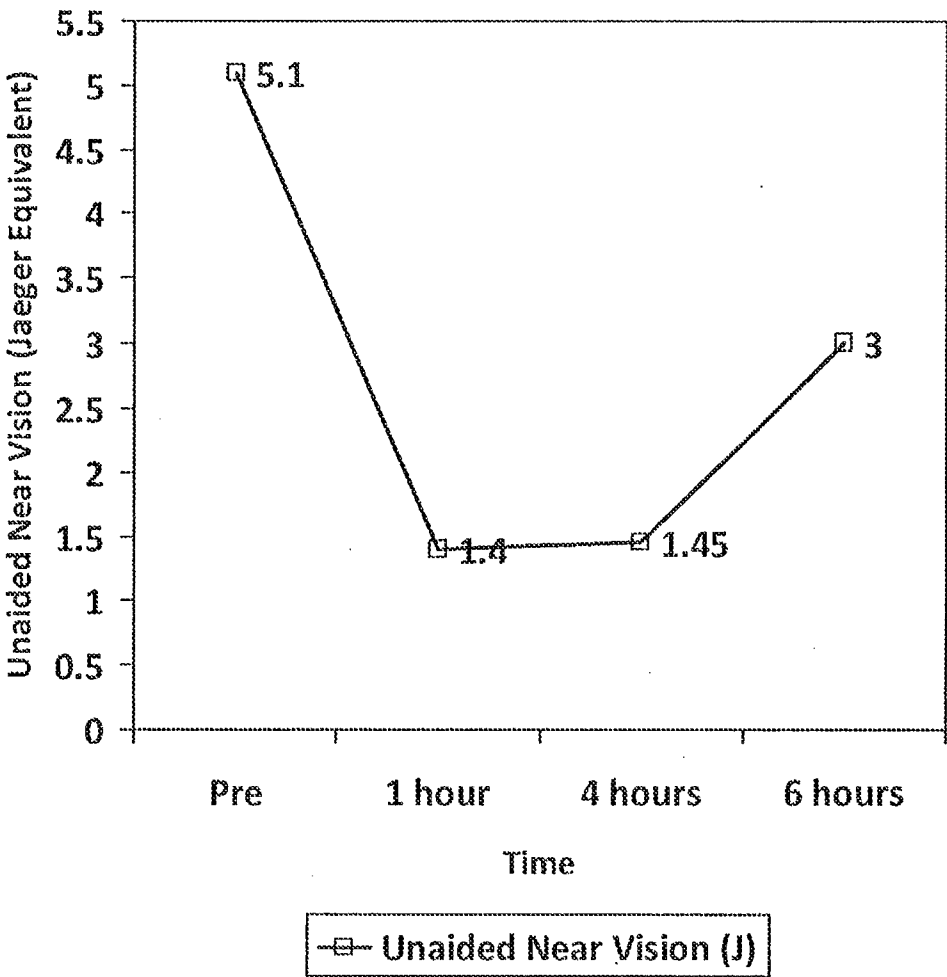
22. A method of potentiating or enhancing interventions that retard, reverse, or modify the aging process of the crystalline lens and its surrounding tissues, in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a composition according to any one of claims 1 to 16.

23. The method of any one of claims 17 to 22, wherein administering comprises administering the composition to an eye of the subject.

24. The method of claim 23, wherein the composition is administered to only one eye of the subject.

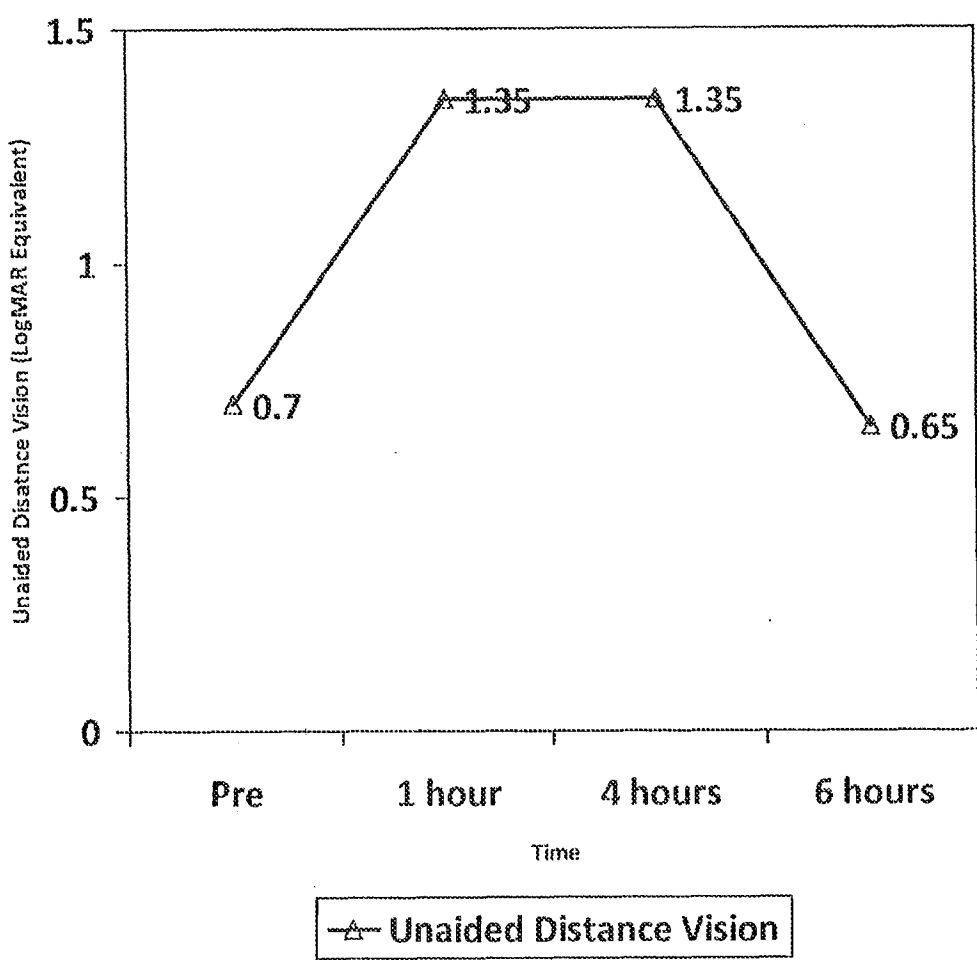
25. The method of any one of claims 17 to 24, wherein the composition increases refractive power of an eye of the subject by up to about 4.0 diopters.
26. The method of any one of claims 17 to 25, wherein the subject is human.
27. A method of treating an ocular condition in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a composition according to any one of claims 1 to 16
28. The method of claim 27 wherein the ocular condition comprises presbyopia, mild hyperopia, irregular astigmatism, hyperopic accommodative esotropia, or glaucoma.
29. The method of claim 27 wherein the ocular condition could alternatively be corrected with eye glasses having about +0.5D to about +1.0D lenses and wherein the therapeutically effective amount comprises from about 0.3% to about 1.0% pilocarpine.
30. The method of claim 27 wherein the ocular condition could alternatively be corrected with eye glasses having about +1.0D to about +1.5D lenses and wherein the therapeutically effective amount comprises from about 0.8% to about 1.6% pilocarpine.
31. The method of claim 27 wherein the ocular condition could alternatively be corrected with eye glasses having about +1.5D to about +2.0D lenses and wherein the therapeutically effective amount comprises from about 1.4 % to about 2.2% pilocarpine.

Figure 1. Pilocarpine + Oxymetazoline. Near vision over time.



Jaeger Equivalent: J1+ = 0, J1 = 1, J3 = 3, J5 = 5

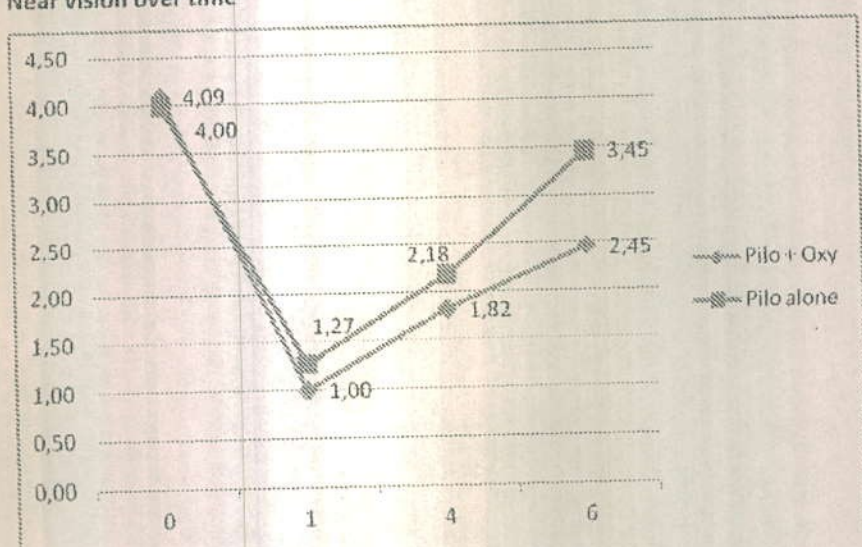
Figure 2. Pilocarpine + Oxymetazoline. Distance vision over time.



LogMAR Equivalent: 20/20 = 0, 20/25 = 1, 20/30 = 2, 20/40 = 3

Figure 3. Pilocarpine + Oxymetazoline vs. Pilocarpine alone.

Near vision over time

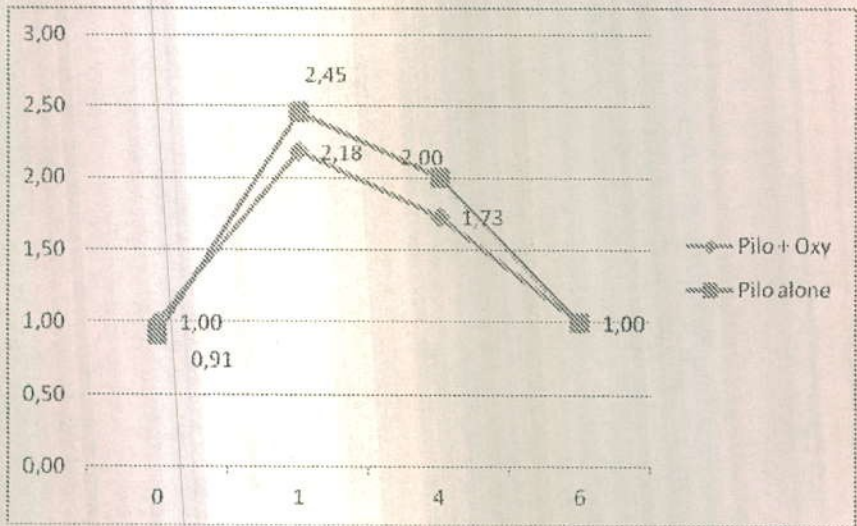


Jaeger Equivalent: J1+ = 0. J1 = 1. J3 = 3. J5 = 5

4/6

Figure 4. Pilocarpine + Oxymetazoline vs. Pilocarpine alone.

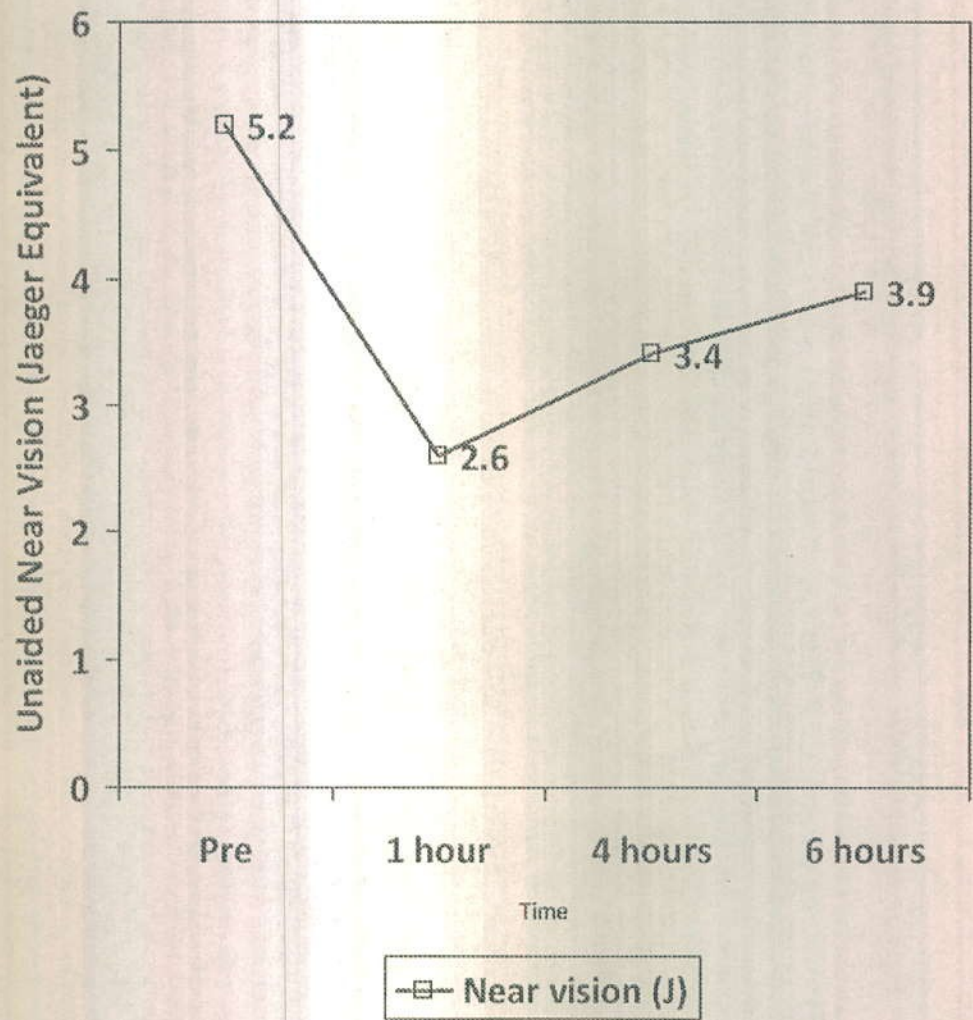
Distance vision over time



LogMAR Equivalent: 20/20 = 0. 20/25 = 1. 20/30 = 2. 20/40 = 3

5/6

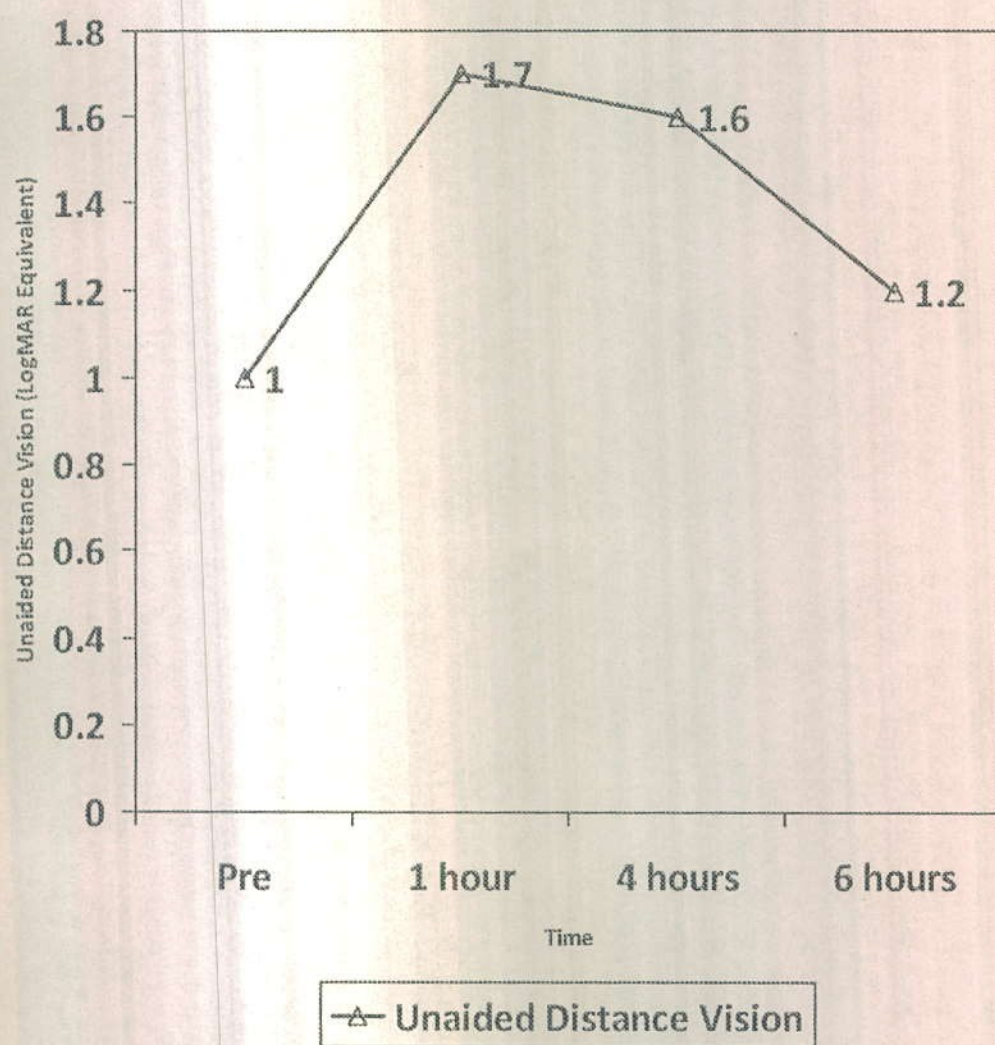
Figure 5. Pilocarpine + Meloxicam. Near vision over time.



Jaeger Equivalent: J1+ = 0, J1 = 1, J3 = 3, J5 = 5

6/6

Figure 6. Pilocarpine + Meloxicam. Distance vision over time.



LogMAR Equivalent: 20/20 = 0, 20/25 = 1, 20/30 = 2, 20/40 = 3

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE PRESBICIA,
HIPERMETROPIA LEVE, Y ASTIGMATISMO IRREGULAR

La presente solicitud se presentó el 19 de septiembre de
5 2012, como solicitud de patente Internacional PCT y reivindica
la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos con
Número de Serie 61/536,921, presentada el 20 de septiembre de
2012, la materia objeto de la cual se incorpora por referencia
en su totalidad.

10 **Antecedentes**

El ojo normal (emétrope) tiene una potencia de refracción
y una longitud axial que están equilibradas entre sí. La vista
clara de los objetos se produce por el paso de los rayos de luz
a través del sistema óptico del ojo de forma pasiva sin ninguna
15 contracción muscular activa. En el ojo normal, únicamente el
enfoque de objetos cercanos requiere un aumento muscular activo
de la potencia de refracción del ojo. El ojo hipermétrope es
más corto o bien tiene una potencia de refracción más débil y
por lo tanto necesita un mecanismo muscular activo para enfocar
20 los objetos distantes (más allá de aproximadamente 6 metros)
que tiene que aumentar incluso más para enfocar los objetos
cercanos. El ojo miope es más largo o bien tiene una potencia
de refracción demasiado elevada, de modo que los objetos
distantes parecen borrosos pero los objetos cercanos están

perfectamente enfocados sin ninguna intervención muscular activa.

El mecanismo muscular activo de enfoque del ojo humano y de los primates implica el cambio de forma y posición de la lente del cristalino, producido por la contracción del músculo ciliar del ojo que aumenta adicionalmente la potencia de refracción base del ojo. Empezando en la infancia, la lente del cristalino comienza a perder gradualmente su maleabilidad y su capacidad para cambiar de forma y posición en respuesta a la contracción del músculo ciliar. Desde un punto de vista óptico, los ojos hipermétropes se ven afectados generalmente en primer lugar por esta pérdida de maleabilidad debido a la necesidad de aumentar la potencia de refracción del ojo hipermétrope para ver claramente. Alrededor de la edad de 40 años, la pérdida de maleabilidad comienza a afectar a los ojos normales cuando son incapaces de enfocar objetos cercanos (40 centímetros o menos del ojo) de forma cómoda en un proceso denominado presbicia.

En el ojo, el músculo ciliar está bajo el control del sistema nervioso parasimpático a través de la acetilcolina y sus receptores muscarínicos. El sistema nervioso simpático desempeña un papel secundario (regulador) a través de sus receptores alfa y beta. Los agonistas o estimulantes muscarínicos aumentan la contracción del músculo ciliar y por lo tanto aumentan la potencia de refracción del ojo. Desde el punto de vista

simpático, los estimulantes alfa-2 y beta-2 producen la misma acción de contracción en el músculo ciliar, en parte al permitir que el sistema parasimpático trabaje sin oposición. Si esta estimulación es lo suficientemente fuerte, se podría superar
5 parte de la pérdida de la capacidad de la lente del cristalino para cambiar de forma y posición que se produce habitualmente con la edad mientras esta estimulación esté en su lugar.

Otro mecanismo que se tiene que tener en cuenta para el tratamiento de la presbicia, es el efecto en los músculos de
10 dilatación y del esfínter del iris que cambian el diámetro de la pupila. El esfínter del iris está principalmente bajo control parasimpático a través de receptores muscarínicos, aunque el esfínter tiene algunos receptores alfa y beta. El músculo de dilatación del iris está bajo control simpático, principalmente
15 los receptores alfa-1 y alfa-2 produciendo la dilatación los estimulantes alfa-1 y restringiendo la dilatación los estimulantes alfa-2. La profundidad de campo visual del ojo podría aumentar por disminución del diámetro de la pupila. Esto es análogo a una cámara fotográfica en la que la profundidad
20 de campo aumenta a medida que el diafragma se cierra. Por lo tanto, el uso de un agonista muscarínico (que activa el esfínter del iris) o un agonista de alfa-2 (que relaja el músculo de dilatación del iris) puede estrangular la pupila aumentando de ese modo la profundidad de enfoque del ojo.

La forma más común para corregir la presbicia es usar gafas de lectura o gafas bifocales. También existen lentes de contacto especiales diseñadas para este fin. También se han ideado varios tratamientos quirúrgicos para el tratamiento de la presbicia
5 incluyendo lentes intraoculares especiales, remodelación por láser de la córnea, y expansores esclerales. Se han propuesto ejercicios como una forma para retrasar la aparición de la presbicia. Sin embargo, la eficacia del ejercicio en el tratamiento o la prevención de la presbicia no se ha demostrado
10 en investigación médica. Se han propuesto tratamientos farmacológicos para la presbicia. Sin embargo, muchos de esos tratamientos han probado ser ineficaces y/o tener efectos secundarios no deseados.

La pilocarpina es un análogo de acetilcolina que actúa como
15 agonista de los receptores muscarínicos del sistema nervioso parasimpático. Es una medicación antiglaucoma bien conocida que se ha usado como preparación oftálmica durante más de 100 años. También se usa en forma oral para tratar la sequedad bucal/ocular. Los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.291.466
20 y 6.410.544 describen un paciente que presentó un descenso de hipermetropía de menos de media dioptría después de la aplicación de pilocarpina tópica al 0,3 %. Un paciente miope presentó una disminución de miopía después de la misma dosis de pilocarpina, lo que resultó contradictorio.

El documento de Solicitud de Estados Unidos N° 2010/0016395

Al informa de la posibilidad de aumentar la dosis de pilocarpina hasta un 1 % a un 2 % por adición del agente antiinflamatorio no esteroideo diclofenaco, pero con una concentración que era
5 cinco veces mayor que la aprobada por la FDA. Congdon y col. informaron que el diclofenaco está asociado con efectos secundarios graves tales como defectos epiteliales persistentes, fusión corneal, y perforación corneal (Congdon y col., 2001, Corneal complications associated with topical
10 ophthalmic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Ophthalmology*, 27:622-631).

El documento WO 2009/077736 desvela una combinación de pilocarpina y dapiprazol (o timoxamina) y pilocarpina y brimonidina (o iopidina) para tratar defectos de agudeza visual,
15 presbicia, miopía, hipermetropía, baja visión nocturna, y astigmatismo. Las combinaciones enumeradas son pilocarpina y dapiprazol (o timoxamina), y pilocarpina y brimonidina (o iopidina). La combinación de pilocarpina y dapiprazol produjo enrojecimiento e irritación ocular (documento WO 2009/077736)
20 y los expertos en la materia conocen que la administración tópica de brimonidina produce aturdimiento, mareos, sequedad bucal, taquicardia, y malestar estomacal, entre otros efectos secundarios, lo que limita su uso incluso entre los pacientes que la usan para una afección ocular grave tal como glaucoma.

Aunque se han desvelado más de 75 moléculas para el tratamiento de la presbicia, no se ha descubierto ninguna preparación clínicamente eficaz adecuada para el uso del público en general sin efectos secundarios poco razonables.

5 **Sumario de la invención**

Se desvelan composiciones y métodos para el tratamiento de afecciones oculares, incluyendo presbicia e hipermetropía leve, hasta aproximadamente 4,00 dioptrías, o más en pacientes muy jóvenes, astigmatismo irregular, esotropía acomodativa
10 hipermétrope, y glaucoma. Las composiciones de la presente invención incluyen un agente colinérgico, tal como un agonista del receptor muscarínico M3 de acetilcolina, y un agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina o un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene selectividad
15 frente a COX-2. Ejemplos de agonistas del receptor muscarínico M₃ de acetilcolina incluyen pilocarpina, acetilcolina, pilocarpidina, betanecol, carbacol, y oxotremorina. Ejemplos de agonistas estimulantes alfa que tienen un grupo imidazolina incluyen oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, y
20 xilometazolina. Ejemplos de AINE con selectividad frente a COX-2 incluyen meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulida, etodolaco y nabumetona.

Se ha descubierto sorprendente e inesperadamente que las composiciones de la presente invención potencian la acción y

disminuyen los efectos secundarios de un agente colinérgico, tal como pilocarpina, de modo que el agente colinérgico se puede usar eficazmente en combinación con un agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina o un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene selectividad frente a COX-2 para contraer los músculos ciliares y del esfínter pupilar para el tratamiento de afecciones oculares, tales como presbicia, hipermetropía leve, y astigmatismo irregular, esotropía acomodativa hipermétrope y glaucoma, sin que el paciente experimente los efectos secundarios no deseados asociados habitualmente con la terapia de pilocarpina. La presente invención también se puede usar para potenciar o mejorar las intervenciones que retardan, invierten o modifican el proceso de envejecimiento de la lente del cristalino y sus tejidos circundantes. A diferencia de las composiciones previas que se desvelan en la técnica anterior, se cree que las composiciones de la presente invención se pueden usar de forma segura en pacientes para el tratamiento de afecciones oculares, que incluyen presbicia, hipermetropía leve, astigmatismo irregular, esotropía acomodativa hipermétrope, y glaucoma, sobre una base crónica.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el efecto de una composición que comprende pilocarpina y oximetazolina en la visión cercana

(equivalente Jaeger) con el tiempo.

La Figura 2 muestra el efecto de una composición que comprende pilocarpina y oximetazolina en la visión a distancia (equivalente logMAR) con el tiempo.

5 **La Figura 3** muestra una comparación del efecto de una composición que comprende pilocarpina y oximetazolina y una composición que comprende solamente pilocarpina en la visión cercana (equivalente Jaeger) con el tiempo.

10 **La Figura 4** muestra una comparación del efecto de una composición que comprende pilocarpina y oximetazolina y una composición que comprende solamente pilocarpina en la visión a distancia (equivalente logMAR) con el tiempo.

15 **La Figura 5** muestra el efecto de una composición que comprende pilocarpina y meloxicam en la visión cercana (equivalente Jaeger) con el tiempo.

La Figura 6 muestra el efecto de una composición que comprende pilocarpina y meloxicam en la visión a distancia (equivalente logMAR) con el tiempo.

Descripción detallada de la invención

20 **Definiciones**

La expresión "un", "uno" o "una" entidad, como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o a al menos un compuesto. Como tal, los términos "un" (o "uno"

o "una"), "uno o más", y "al menos uno" se pueden usar de forma intercambiable en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, una "composición" se refiere a un material adecuado para la administración a un ojo de un sujeto. Las composiciones pueden incluir, si se desea, un sistema polimérico de suministro de fármacos. Las composiciones pueden comprender un vehículo líquido. El término también se puede usar para referirse a materiales tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, y similares.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere al nivel o cantidad de agente necesario para tratar una afección ocular, sin causar efectos secundarios negativos o adversos considerables en el ojo o en una región del ojo.

Como se usa en el presente documento, una "afección ocular" es una enfermedad, achaque o afección que afecta o involucra al ojo o a una de las partes o regiones del ojo, incluyendo el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos perioculares (tales como los músculos oblicuo y recto) y la parte del nervio óptico que está dentro o es adyacente al globo ocular. Ejemplos de una afección ocular incluyen presbicia e hipermetropía leve, astigmatismo irregular, esotropía acomodativa hipermetrope, y glaucoma.

Los siguientes términos son términos oftálmicos usados

habitualmente por los expertos en la materia. "OD" representa *oculus dexter* y significa ojo derecho. "OS" representa *oculus sinister* y significa ojo izquierdo. "UDVA" representa agudeza visual a distancia sin ayuda. "UNVA" representa agudeza visual
5 cercana sin ayuda. "Esf" es la esfera, o la cantidad de aumento/disminución que el ojo necesita para ver adecuadamente. Una esfera negativa indica miopía, y una esfera positiva indica hipermetropía. "Cil" es el cilindro, que es una medida de astigmatismo. "Pre" indica la condición del ojo antes del
10 tratamiento, 1h indica la condición del ojo 1 hora después del tratamiento, 4h indica la condición del ojo 4 horas después del tratamiento, y 6h indica la condición del ojo 6 horas después del tratamiento. "Eq Esf" es el equivalente esférico.

En el presente documento se usan y se describen mediciones
15 en la escala Jaeger, una escala de visión cercana. Algunos ejemplos de la escala Jaeger que se usa en el presente documento incluyen los siguientes: J1+ es la visión cercana excelente "normal" (equivalente a 20/20 en términos Snellen), que es la capacidad para leer la línea más baja (en letras de fuente de
20 3 puntos) en una tabla optométrica de visión cercana; J1 es visión cercana buena (equivalente a 20/25 en términos Snellen), que es la capacidad para leer la línea siguiente a la más baja (en letras de fuente de 4 puntos) en una tabla optométrica de visión cercana; J2 y J3 son visión cercana regular y funcional,

respectivamente (equivalentes a 20/30 y 20/40, respectivamente, en términos Snellen), que es la capacidad para leer las líneas 3 y 4, respectivamente, desde la más baja en una tabla optométrica de visión cercana, en la que J3 es "visión de lectura" para letras de fuente de 6 puntos.

"LogMAR" es una escala de agudeza visual usada habitualmente, expresada como el logaritmo (decimal) del ángulo de resolución mínimo. La escala logMAR convierte la secuencia geométrica de una tabla tradicional en una escala lineal.

10 **Modos de llevar a cabo la invención**

Los agentes estimulantes alfa que tienen un grupo imidazolina, tales como oximetazolina, nafazolina, y tetrahidrozolina, se han usado a gran escala como medicaciones de autoprescripción, disponibles sin receta médica en los Estados Unidos desde la década de 1970 para el enrojecimiento/irritación ocular, informándose de efectos secundarios muy raras veces. La xilometazolina, otro derivado de imidazolina, se ha usado como descongestivo nasal. A pesar del uso generalizado de estos agentes por el público en general, estos agentes no se han usado previamente para tratar afecciones oculares, tales como presbicia, debido a su falta de efecto clínico significativo cuando se usan aisladamente.

La pilocarpina, un agente colinérgico, se ha usado como medicación aislada para el tratamiento de presbicia e

hipermetropía leve, pero no ha sido muy eficaz debido a que las concentraciones tópicas inferiores a un 0,5 % producen un efecto mínimo en la acomodación del ojo y las concentraciones superiores a un 0,5 % no se toleran debido a efectos secundarios tales como enrojecimiento ocular, dolor ocular, dolor de frente, y dolor de cabeza. Además, con una concentración de pilocarpina lo suficientemente eficaz para mejorar la capacidad de lectura del paciente con presbicia, el ojo se vuelve tan miope que existe una disminución considerable de la visión a distancia del ojo (Gilmartin y col., 1995, *Ophthalmic and Physiological Optics*, Pergamon Press, Oxford, GB, 15(5):475-479).

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la enzima ciclooxigenasa que produce prostaglandinas. Esta enzima tiene dos formas: ciclooxigenasa-1 (COX-1) que se supone que tiene las funciones "residente" y "doméstica" y ciclooxigenasa-2 (COX-2) que se regula positivamente en casos de inflamación y cáncer. Se cree que los agentes que inhiben selectivamente la COX-2, a diferencia de tanto la COX-1 como la COX-2, bloquean la inflamación sin afectar a los mecanismos homeostáticos corporales normales (Fitzgerald GA y Patrono C. *The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2*. NEJM 2001; 345:433-442). Mientras que esto es cierto para la protección de la mucosa gastrointestinal, se han informado efectos secundarios tales como sucesos trombóticos o lesión renal, tal

como en el caso de rofecoxib oral. La inhibición de los productos de la COX-2 a nivel corneal disminuye las colagenasas que aumentan un efecto secundario ocular conocido de los AINE tal como la fusión corneal (Ottino Py Bazan HE. *Corneal stimulation of MMP-1, -9 and uPA by platelet-activating factor is mediated by cyclooxygenase-2 metabolites*. Curr Eye Res. Agosto de 2001; 23(2):77-85).

Se ha descubierto sorprendente e inesperadamente que las composiciones de la presente invención potencian la acción y disminuyen los efectos secundarios de un agente colinérgico, tal como pilocarpina, de modo que el agente colinérgico se puede usar eficazmente en combinación con un agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina o un AINE que tiene selectividad frente a COX-2 para contraer los músculos ciliares y pupilares para el tratamiento de una afección ocular, tal como presbicia, hipermetropía leve, astigmatismo irregular, esotropía acomodativa hipermetrope, o glaucoma, sin que el paciente experimente los efectos secundarios no deseados asociados habitualmente con la terapia de pilocarpina. Además, los agentes estimulantes alfa que tienen un grupo imidazolina, que se había descubierto previamente que carecen de efecto clínico significativo para el tratamiento de afecciones oculares, tienen un efecto sinérgico en combinación con un agente colinérgico, tal como pilocarpina. Sin el deseo de quedar unidos a ninguna

teoría en particular, se cree que el efecto sinérgico se debe a la intercomunicación post-receptor entre receptores muscarínicos y adrenérgicos, posiblemente a través de proteínas G, dando como resultado la nueva interacción observada entre

5 compuestos de imidazol y agonistas muscarínicos. A diferencia de las composiciones previas que se desvelan en la técnica anterior, las composiciones de la presente invención se pueden usar de forma segura en pacientes para el tratamiento de afecciones oculares, tales como presbicia, hipermetropía leve,

10 y astigmatismo irregular, esotropía acomodativa hipermetrope, o glaucoma en una base crónica. La presente invención también se puede usar para potenciar o para mejorar las intervenciones que retardan, invierten o modifican el proceso de envejecimiento de la lente del cristalino y sus tejidos circundantes.

15 Las composiciones de la presente invención incluyen un agente colinérgico en combinación con un agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina o un AINE que tiene selectividad frente a COX-2. El agente colinérgico puede ser un agonista del receptor muscarínico M_3 de acetilcolina que actúa

20 sobre el músculo ciliar del ojo y causa su contracción. Pilocarpina y carbacol son ejemplos de un agonista del receptor muscarínico M_3 de acetilcolina adecuado. Ejemplos adicionales incluyen acetilcolina, betanecol, oxotremorina, pilocarpidina, y similares. En una realización, el agente colinérgico es

pilocarpina.

Ejemplos de un agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina adecuado para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen oximetazolina, nafazolina, 5 tetrahidrozolina, tramazolina, xilometazolina, y similares. En una realización, el agonista estimulante alfa comprende uno o más de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, tramazolina, y xilometazolina. En una realización, el agonista estimulante alfa comprende oximetazolina. En otra realización, 10 el agonista estimulante alfa comprende nafazolina. En aún otra realización, el agonista estimulante alfa comprende tetrahidrozolina.

Ejemplos de un AINE que tiene selectividad frente a COX-2 incluyen meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, 15 parecoxib, etoricoxib, nimesulida, etodolaco y nabumetona y similares. En una realización, el AINE comprende uno o más de meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulida, etodolaco y nabumetona. En otra realización, el AINE comprende meloxicam.

20 El agente colinérgico en combinación con el agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina o el AINE que tiene selectividad frente a COX-2 potencia los efectos del agente colinérgico y del agonista estimulante alfa o el AINE, contrayendo el músculo ciliar y reduciendo el diámetro pupilar

para tratar eficazmente afecciones oculares, tales como presbicia, hipermetropía leve, y astigmatismo irregular, esotropía acomodativa hipermetrope, o glaucoma. Las combinaciones que se describen en el presente documento también
5 disminuyen los efectos secundarios del agente colinérgico sin añadir efectos secundarios significativos del agonista estimulante alfa o del AINE, haciendo más fácil para los pacientes tolerar el uso crónico de la composición de la invención.

Mediante la administración del agente colinérgico en
10 combinación con el agonista estimulante alfa o el AINE, los agentes actúan simultánea y precisamente sobre los receptores oculares que modulan los efectos de unos entre otros. Cuando los agentes se aplican separadamente de forma secuencial se produce la saturación de los receptores mediante uno de los
15 agentes antes de que el otro agente se aplique, conduciendo a respuestas clínicas erráticas. Esto se puede agravar además por el efecto de lavado al aplicar una gota del segundo agente en el saco conjuntival después del primer agente, conduciendo a concentraciones desconocidas de los compuestos activos que se
20 suministran al ojo.

Las composiciones de la invención son adecuadas para uso oftálmico. Las composiciones incluyen generalmente de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 4 % p/p de agente colinérgico y bien de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente

un 0,5 % p/p de agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina, o bien de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2 % p/p de AINE que tiene selectividad frente a COX-2, o ambos. Las composiciones pueden incluir cualquiera de las concentraciones de agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina y/o de AINE que tiene selectividad frente a COX-2 que se describen en el presente documento en combinación con cualquiera de las concentraciones de agente colinérgico que se describen en el presente documento.

De acuerdo con una realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 4 % p/p de agente colinérgico, tal como pilocarpina o carbacol. En otra realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 3,5 % p/p de agente colinérgico. En aún otra realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 3 % p/p de agente colinérgico. En aún otra realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2,5 % p/p de agente colinérgico. En aún otra realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2 % p/p de agente colinérgico. En aún otra realización, las

preparaciones oftálmicas de la composición comprenden de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 2,0 % p/p de agente colinérgico.

De acuerdo con una realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,5 % p/p de agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina, tal como oximetazolina. En otra realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,25 % p/p de agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina. De acuerdo con una realización preferente, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,1 % p/p de agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina. De acuerdo con otra realización preferente, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,05 % p/p de agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina. De acuerdo con otra realización preferente, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden aproximadamente un 0,025 % p/p de agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina.

De acuerdo con una realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2 % p/p de AINE que tiene selectividad

frente a COX-2, tal como meloxicam. En otra realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 1 % p/p de AINE que tiene selectividad frente a COX-2. En otra realización, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,5 % p/p de AINE que tiene selectividad frente a COX-2. De acuerdo con una realización preferente, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,2 % p/p de AINE que tiene selectividad frente a COX-2. De acuerdo con otra realización preferente, las preparaciones oftálmicas de la composición comprenden de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,1 % p/p de AINE que tiene selectividad frente a COX-2.

En un aspecto, las preparaciones oftálmicas de las composiciones de la invención pueden incluir de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 3,5 %, de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 3,0 %, o de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2,5 % p/p de agente colinérgico y de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,2 % p/p de agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina. En una realización, la composición comprende de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2 % p/p de agente colinérgico

y de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,2 % p/p de agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina. En una realización, la composición comprende de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 % p/p de agente colinérgico y de aproximadamente un 0,02 % a aproximadamente un 0,1 % de agonista estimulante alfa. En otra realización, la composición comprende de aproximadamente un 0,9 % a aproximadamente un 1,1 % p/p de agente colinérgico y de aproximadamente un 0,0125 % a aproximadamente un 0,5 % p/p de agonista estimulante alfa.

10 El agente colinérgico puede ser un agonista del receptor muscarínico M_3 de acetilcolina que actúa sobre el músculo ciliar del ojo y causa su contracción. Pilocarpina y carbacol son ejemplos de un agonista del receptor muscarínico M_3 de acetilcolina adecuado. Ejemplos adicionales incluyen

15 acetilcolina, betanecol, oxotremorina, pilocarpidina, y similares. Ejemplos de un agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina incluyen oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, tramazolina, xilometazolina, y similares.

En realizaciones, la composición comprende pilocarpina y oximetazolina. La dosificación de pilocarpina en estas composiciones puede variar de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2 % p/p y la dosificación de oximetazolina puede variar de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,1 % p/p. En una realización, la composición comprende una

concentración de pilocarpina de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 0,9 % p/p y una concentración de oximetazolina de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,024 % p/p. En otra realización, la composición comprende una concentración de pilocarpina de aproximadamente un 1,1 % a aproximadamente un 2 % p/p y una concentración de oximetazolina de aproximadamente un 0,026 % a aproximadamente un 0,1 % p/p. En aún otra realización, la composición comprende una concentración de pilocarpina de aproximadamente un 1 % p/p y una concentración de oximetazolina de aproximadamente un 0,0125 % p/p.

En realizaciones, la composición comprende pilocarpina y nafazolina. La dosificación de pilocarpina en estas composiciones puede variar de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2 % p/p y la dosificación de nafazolina puede variar de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,2 % p/p. En una realización, la composición comprende una concentración de pilocarpina, de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,9 % p/p y una concentración de nafazolina de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,09 % p/p. En otra realización, la composición comprende una concentración de pilocarpina de aproximadamente un 1,1 % a aproximadamente un 2 % p/p y una concentración de nafazolina de aproximadamente un 0,11 % a aproximadamente un 0,2 % p/p. En aún otra realización, la composición comprende una concentración de pilocarpina de

aproximadamente un 1 % p/p y una concentración de nafazolina de aproximadamente un 0,1 % p/p.

En realizaciones, la composición comprende pilocarpina y tetrahidrozolina. La dosificación de pilocarpina en estas composiciones varía de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2 % p/p y la dosificación de tetrahidrozolina varía de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 0,1 % p/p. En una realización, la composición comprende una concentración de pilocarpina de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,9 % p/p y una concentración de tetrahidrozolina de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,04 % p/p. En otra realización, la composición comprende una concentración de pilocarpina de aproximadamente un 1,1 % a aproximadamente un 2 % p/p y una concentración de tetrahidrozolina de aproximadamente un 0,06 % a aproximadamente un 0,1 % p/p. En aún otra realización, la composición comprende una concentración de pilocarpina de aproximadamente un 1 % p/p y una concentración de tetrahidrozolina de aproximadamente un 0,05 % p/p.

Se pueden formular otros agonistas estimulantes alfa adecuados que tienen un grupo imidazolina, tales como tramazolina y xilometazolina en combinación con pilocarpina en las dosificaciones y los intervalos de concentración que se desvelan en el presente documento para oximetazolina, nafazolina, o tetrahidrozolina. En una realización, la tramazolina está

presente de aproximadamente un 0,03 % p/p a aproximadamente un 0,12 % p/p. En otra realización, la pilocarpina, en las concentraciones que se desvelan en el presente documento, se combina con tramazolina en una concentración de aproximadamente un 0,06 % p/p. En una realización, la xilometazolina está presente de aproximadamente un 0,01 % p/p a aproximadamente un 0,10 % p/p. En otra realización, la pilocarpina, en las concentraciones que se desvelan en el presente documento, se combina con xilometazolina en una concentración de aproximadamente un 0,025 % p/p. Se pueden formular otros agentes colinérgicos adecuados, tales como acetilcolina, betanecol, carbacol, oxotremorina, y pilocarpidina, en combinación con oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, tramazolina, o xilometazolina en las dosificaciones y los intervalos de concentración que se desvelan en el presente documento para la pilocarpina.

En otro aspecto, las preparaciones oftálmicas de las composiciones de la invención pueden incluir de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 3,5 %, de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 3,0 %, o de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2,5 % p/p de agente colinérgico y de aproximadamente un 0,001 % a aproximadamente un 2 % p/p de AINE que tiene selectividad frente a COX-2. En una realización, la composición comprende de aproximadamente un 0,01 % a

aproximadamente un 2 % p/p de agente colinérgico y de aproximadamente un 0,001 % a aproximadamente un 2 % p/p de AINE que tiene selectividad frente a COX-2. En una realización, la composición comprende de aproximadamente un 0,5 % a

5 aproximadamente un 1,5 % p/p de agente colinérgico y de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 1 % del AINE. En otra realización, la composición comprende de aproximadamente un 0,9 % a aproximadamente un 1,1 % p/p de agente colinérgico y de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,1 % p/p

10 del AINE. El agente colinérgico puede ser un agonista del receptor muscarínico M₃ de acetilcolina que actúa sobre el músculo ciliar del ojo y causa su contracción. Pilocarpina y carbachol son ejemplos de un agonista del receptor muscarínico M₃ de acetilcolina adecuado. Ejemplos adicionales incluyen

15 acetilcolina, betanecol, oxotremorina, pilocarpidina, y similares. Ejemplos de un AINE que tiene selectividad frente a COX-2 incluyen meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulida, etodolaco, nabumetona y similares.

20 En realizaciones, la composición comprende pilocarpina y meloxicam. La dosificación de pilocarpina en estas composiciones varía de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2 % p/p y las dosificaciones de meloxicam varía de aproximadamente un 0,001 % a aproximadamente un 2 % p/p. En una realización, la

composición comprende una concentración de pilocarpina de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,9 % p/p y una concentración de meloxicam de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 1 % p/p. En otra realización, la composición
5 comprende una concentración de pilocarpina de aproximadamente un 1,1 % a aproximadamente un 2 % p/p y una concentración de meloxicam de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 0,5 % p/p. En aún otra realización, la composición comprende una concentración de pilocarpina de aproximadamente un 1 % p/p y
10 una concentración de meloxicam de aproximadamente un 0,03 % p/p.

Se pueden formular otros AINE adecuados que tienen selectividad frente a COX-2, tales como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulida, etodolaco o nabumetona en combinación con pilocarpina en las dosificaciones
15 y los intervalos de concentración que se desvelan en el presente documento para meloxicam. Se pueden formular otros agentes colinérgicos adecuados, tales como acetilcolina, betanecol, carbacol, oxotremorina, y pilocarpidina, en combinación con meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib,
20 etoricoxib, nimesulida, etodolaco o nabumetona en las dosificaciones y los intervalos de concentración que se desvelan en el presente documento para pilocarpina. En una realización, el agonista de M₃ carbacol está presente en una concentración de aproximadamente un 0,1 % p/p a aproximadamente un 4 % p/p

o de aproximadamente un 0,1 % p/p a aproximadamente un 3 % p/p en combinación con un agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina o un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene selectividad frente a COX-2, en la que el
5 estimulante alfa o el AINE se usa en una concentración como se ha descrito en una de las realizaciones anteriores. En otra realización, el agonista de M₃ carbacol está presente en una concentración de aproximadamente un 2,5 % p/p en combinación con un agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina
10 o un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene selectividad frente a la COX-2, en la que el estimulante alfa o el AINE se usa en una concentración como se ha descrito en una de las realizaciones anteriores.

Las composiciones de la invención se pueden adaptar a un
15 paciente basándose en las necesidades de corrección de visión del paciente y en la capacidad de respuesta del paciente a la composición. Por ejemplo, se puede proporcionar a pacientes con formas leves de hipermetropía o presbicia con necesidad de una corrección de poca importancia una composición con una menor
20 concentración de agente colinérgico. Por otra parte, se puede proporcionar a pacientes con hipermetropía o presbicia más grave una composición con una mayor concentración de agente colinérgico. En general, los pacientes más jóvenes (por ejemplo, pacientes con menos de catorce años de edad) pueden experimentar

hipermetropía o síntomas prematuros de presbicia y pueden necesitar únicamente una corrección de poca importancia, mientras que los pacientes mayores (por ejemplo, pacientes con 50 o más años de edad) pueden experimentar síntomas más pronunciados de presbicia o una combinación de hipermetropía y presbicia y pueden necesitar más corrección. Algunos pacientes pueden necesitar una menor concentración de agente colinérgico debido a que responden más fuertemente a la medicación. Por ejemplo, los pacientes muy jóvenes (por ejemplo, niños) pueden responder más fuertemente que los pacientes mayores, y por lo tanto pueden beneficiarse de una menor concentración de agente colinérgico.

De acuerdo con realizaciones ejemplares, una composición para el tratamiento de pacientes con afecciones muy leves o que responden fuertemente comprende de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 0,5 % p/p de agente colinérgico, tal como pilocarpina, o de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 0,4 % p/p de agente colinérgico, o aproximadamente un 0,3 % p/p de agente colinérgico. Una composición para el tratamiento de pacientes con afecciones leves o cuya visión se podría corregir alternativamente con gafas que tienen lentes de aproximadamente +0,5 D a aproximadamente +1,0 D, o aproximadamente +0,75D puede comprender de aproximadamente un 0,3 % a aproximadamente un 1,0 % p/p de agente colinérgico, tal como pilocarpina, o de

aproximadamente un 0,4 % a aproximadamente un 0,8 % p/p de agente colinérgico, o de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 0,7 % p/p de agente colinérgico, o aproximadamente un 0,6 % p/p de agente colinérgico. Una composición para el tratamiento

5 de pacientes cuya visión se podría corregir alternativamente con gafas que tienen lentes de aproximadamente +1,0 D a aproximadamente +1,5 D o lentes de aproximadamente +1,2 D a +1,3 D puede comprender de aproximadamente un 0,8 % a aproximadamente un 1,6 % p/p de agente colinérgico, tal como pilocarpina, o de

10 aproximadamente un 1,0 % a aproximadamente un 1,4 % p/p de agente colinérgico, o de aproximadamente un 1,1 % a aproximadamente un 1,3 % p/p de agente colinérgico, o aproximadamente un 1,2 % p/p de agente colinérgico. Una composición para el tratamiento de pacientes cuya visión se podría corregir alternativamente

15 con gafas que tienen lentes de aproximadamente +1,5 D a aproximadamente +2,0 D o aproximadamente +1,75 D puede comprender de aproximadamente un 1,4 % a aproximadamente un 2,2 % p/p de agente colinérgico, tal como pilocarpina, o de aproximadamente un 1,6 % a aproximadamente un 2,0 % p/p de agente colinérgico,

20 o de aproximadamente un 1,7 % a aproximadamente un 1,9 % p/p de agente colinérgico, o aproximadamente un 1,8 % p/p de agente colinérgico.

Los pacientes muy jóvenes (por ejemplo, niños) se pueden beneficiar particularmente del uso de las composiciones que se

desvelan en el presente documento. Los pacientes muy jóvenes pueden responder más fuertemente a la composición, y de ese modo pueden necesitar una menor concentración del agente colinérgico.

Las composiciones de la invención también se pueden usar para
5 tratar afecciones más graves en pacientes muy jóvenes que en pacientes mayores; por ejemplo, la composición se puede usar para tratar hipermetropía moderada (hasta +4,0 D) en niños.

Las composiciones de la invención también se pueden adaptar a un paciente basándose en la sensibilidad del paciente a la
10 irritación o los efectos secundarios. Por ejemplo, se puede proporcionar a un paciente con mayor sensibilidad una composición que tiene una mayor concentración de agentes que reducen el enrojecimiento y la irritación, tal como un agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina o un AINE que tiene
15 selectividad frente a COX-2. De acuerdo con una realización, una composición para el tratamiento de pacientes con mayor sensibilidad puede comprender de aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 0,2 % p/p de agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina o de AINE que tiene selectividad frente
20 a COX-2, o una combinación de ambos.

Las composiciones de la invención pueden incluir además una ciclodextrina o un derivado de la misma. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que tienen menos cavidades internas hidrofílicas y superficies externas hidrofílicas y son capaces

de formar complejos no covalentes con una diversidad de moléculas. Están disponibles ciclodextrinas tanto de origen natural (α -, β - y γ -) como sintéticas (por ejemplo, con una modificación química hidroxietil- β - o sulfobutiléter- β -). Las

5 ciclodextrinas y sus derivados se pueden usar para aumentar la penetración ocular del agente colinérgico, el agonista estimulante alfa, y/o el AINE que tiene selectividad frente a COX-2 y disminuir las molestias del paciente y mejorar la irritación después de la instilación de los compuestos de la

10 invención en el ojo. Ejemplos de ciclodextrinas adecuadas incluyen ciclodextrinas hidrofílicas, tales como hidroxietil- β -ciclodextrina o sulfobutiléter- β -ciclodextrina. Las ciclodextrinas también se pueden incluir en las composiciones de la invención para mejorar

15 la solubilidad, biodisponibilidad y período de validez de los ingredientes activos de las composiciones. De acuerdo con una realización ejemplar, la composición comprende de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 4,0 % de pilocarpina, de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un

20 0,1 % de oximetazolina o de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,2 % de meloxicam, y de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 2,0 % de β -ciclodextrina. De acuerdo con otra realización ejemplar, la composición comprende de aproximadamente un 0,75 % a aproximadamente un 4 % de carbacol,

de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,1 % de oximetazolina o de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,2 % de meloxicam, y de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 2,0 % de β -ciclodextrina.

5 Las composiciones que se describen en el presente documento incluyen, sin limitación, composiciones que contienen líquidos, tales como formulaciones, y sistemas poliméricos de suministro de fármacos. Se puede entender que las composiciones incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, y similares, tales como
10 otras composiciones que contienen líquidos usadas en terapias oftálmicas. Las composiciones de la invención se pueden incorporar a sistemas poliméricos de suministro de fármacos que incluyen un componente polimérico, y se puede entender que incluyen polímeros biodegradables, implantes biodegradables,
15 implantes no biodegradables, micropartículas biodegradables, tales como microesferas, nanopartículas y similares biodegradables. Los polímeros biodegradables se degradan *in vivo* en los que la degradación o erosión del polímero o polímeros con el tiempo se produce concurrente o posteriormente a la
20 liberación de las composiciones de la invención incorporadas o cargadas en los polímeros. Se pueden incorporar sustancias de la composición con diferentes semividas a diferentes tipos (tamaño, forma, composición o número) de nanopartículas, dando como resultado tasas de liberación y concentraciones apropiadas

de cada componente en el tejido tratado. Un polímero biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero, o un polímero que comprende más de dos unidades poliméricas diferentes. Los sistemas de suministro de fármacos que se desvelan en el presente documento pueden incluir elementos en forma de comprimidos, obleas, bastoncillos, laminas, hilos, filamentos, y similares. Los sistemas poliméricos de suministro de fármacos pueden ser sólidos, semisólidos, o viscoelásticos.

En ciertas realizaciones, el vehículo que se usa en la presente invención puede ser un soporte sólido, incluyendo una perla de polímero o una resina, tal como una resina Wang. Los soportes pueden ser sólidos que tienen un grado de rigidez tal como silicona, plástico, y similares. Los soportes también pueden ser materiales flexibles tales como plástico o materiales de otro modo sintéticos (tales como nailon), materiales hechos de polímeros naturales (tales como celulosa o seda) o derivados de los mismos (tales como nitrocelulosa) y similares. En ciertas realizaciones el soporte es un material poroso que puede ser rígido o flexible, fibras interconectadas que incluyen tejidos tejidos, y similares. En algunas realizaciones, el soporte sólido es una perla o microgránulo, que puede ser poroso. En ciertas realizaciones, el vehículo o vehículos pueden estar optimizados para la liberación lenta o temporalizada de agentes activos. Las formulaciones que incluyen un vehículo de perla de polímero,

u otro vehículo o vehículos tales como los que se han descrito anteriormente, se pueden inyectar subconjuntivamente, inyectar directamente en el ojo o en los tejidos circundantes del ojo, se puede aplicar tópicamente al ojo o a los tejidos circundantes, 5 o se puede aplicar en forma de un parche que se localiza en el punto nasolacrimal.

En realizaciones, las composiciones de la invención se formulan para el suministro al ojo o a los tejidos o a los fluidos circundantes del ojo. Las composiciones pueden estar en forma 10 de una suspensión, gota ocular, pomada, gel, pulverización, polvo, preparación de liberación lenta para la administración subconjuntiva o en cualquier otro lugar del ojo, u otra forma adecuada para administración de composiciones de la invención al ojo o a los fluidos y/o los tejidos circundantes del ojo. 15 El uso de tampones, estabilizadores, agentes reductores, antioxidantes y agentes quelantes en la preparación de composiciones farmacéuticas se conoce bien en la técnica. Véase, Wang y col., "Review of Excipients and pHs for Parenteral Products Used in the United States." *J. Parent. Drug Assn.*, 34 (6): 452-462 20 (1980); Wang y col., "Parenteral Formulations of Proteins and Peptides: Stability and Stabilizers," *J. Parent. Set and Tech.*, 42: S4-S26 (Suplemento 1988); Lachman, y col., "Antioxidants and Chelating Agents as Stabilizers in Liquid Dosage Forms-Part 1," *Drug and Cosmetic Industry*, 102 (1): 36-38, 40 y 146-148 (1968);

Akers, M.J., "Antioxidants in Pharmaceutical Products," J. Parent. Sci. and Tech., 36(5):222-228 (1988); y Methods in Enzymology, Vol. XXV, Colowick y Kaplan eds., "Reduction of Disulfide Bonds in Proteins with Dithiothreitol," de Konigsberg, 5 páginas 185-188.

Vehículos adecuados incluyen vehículos, excipientes, o estabilizantes farmacéuticamente aceptables que son no tóxicos para las células o los mamíferos que se exponen a los mismos en las dosificaciones y concentraciones empleadas. A menudo, 10 el vehículo fisiológicamente aceptable es agua estéril o una solución acuosa de pH tamponado. Agentes reguladores de pH incluyen los ácidos bórico, fosfórico, acético, carbónico, cítrico, sórbico, y similares. Agentes para ajustar el pH incluyen ácidos tales como ácido clorhídrico o bases tales como 15 hidróxido sódico o potásico, bicarbonato sódico, y similares. Vehículos fisiológica u oftalmológicamente aceptables adecuados incluyen tampones tales como fosfato, citrato, y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico; polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 20 10 restos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa,

o dextrina; agentes quelantes tales como AEDT; azúcares alcoholes tales como manitol o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™ polietilenglicol (PEG), y PLURONICS™.

5 Las composiciones de la invención pueden incluir uno o más conservantes tales como fenol, cresol, ácido paraaminobenzoico, BDSA, sorbitrato, clorhexidina, cloruro de benzalconio, ácidos sórbico y bórico, Purite® (compuestos de oxiclорuro), Polyquad® (amonio cuaternario), polihexameten biguanida, perborato
10 sódico, y similares. Las composiciones destinadas para uso a largo plazo en condiciones crónicas se pueden formular y envasar para minimizar el uso de los conservantes que pueden irritar el ojo. Por ejemplo, la composición se puede envasar en recipientes de dosis individual, o en recipientes que utilizan
15 medios alternativos para minimizar la contaminación microbiana, tales como membranas, mecanismos de válvula o plata.

Las composiciones pueden incluir agentes estabilizantes o viscosantes tales como uno o más de celulosa microcristalina, estearato de magnesio, manitol, sacarosa, AEDT,
20 hidrogenosulfito sódico, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ácido hialurónico, alginato, sulfato de condroitina, dextrano, maltodextrina, sulfato de dextrano, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, y similares. La composición puede incluir un emulgente tal como

polisorbato 20, polisorbato 80, pluronic, trioleína, aceite de
haba de soja, lecitinas, escualeno y escualanos, trioleato de
sorbitán, y similares. La composición puede incluir un
antimicrobiano tal como alcohol feniletílico, fenol, cresol,
5 cloruro de benzalconio, fenoxietanol, clorhexidina, timerosol,
y similares. Espesantes adecuados incluyen polisacáridos
naturales tales como mananos, arabinanos, alginato, ácido
hialurónico, dextrosa, y similares; y los sintéticos tales como
los hidrogeles de PEG de bajo peso molecular y los agentes de
10 suspensión mencionados anteriormente. La composición también
puede incluir agentes osmóticos, tales como cloruro sódico,
cloruro potásico, sulfato de magnesio, cloruro de calcio,
hidrogenofosfato sódico y similares, y humectantes, tales como
propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol, y similares.

15 Las composiciones de la invención se pueden usar para tratar
una afección ocular. Afecciones oculares preferentes incluyen
presbicia, hipermetropía leve, astigmatismo irregular (aumento
de las aberraciones ópticas de alto orden en la parte frontal
del ojo), esotropía acomodativa hipermetrope, y glaucoma (de
20 ángulo abierto; de ángulo estrecho agudo, subagudo y crónico;
de iris en meseta, etc.). La presente invención también se puede
usar para potenciar o mejorar las intervenciones que retardan,
invierten o modifican el proceso de envejecimiento de la lente
del cristalino y sus tejidos circundantes. Las composiciones

de la invención se administran generalmente en una "región ocular" o "sitio ocular" del sujeto que experimenta el tratamiento. El sujeto es generalmente humano, pero puede incluir otros mamíferos tales como perros, gatos, caballos, etc. Las expresiones "región ocular" y "sitio ocular" se refieren generalmente a cualquier área del globo ocular, incluyendo el segmento anterior y posterior del ojo, y que generalmente incluye, pero no se limita a, cualquier tejido funcional (por ejemplo, para la visión) o estructural que se encuentra en el globo ocular, o tejidos o capas celulares que revisten parcial o completamente el interior o el exterior del globo ocular. Ejemplos específicos de sitios oculares incluyen la lente del cristalino, las zónulas, el músculo ciliar, el iris, y la pupila. Ejemplos específicos de áreas del globo ocular en una región ocular incluyen la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea, la coroides, el espacio supracoroideo, el espacio subretiniano, la conjuntiva, el espacio subconjuntivo, el espacio episcleral, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la pars plana, regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula y la retina. El uso de las composiciones de la invención en los dos ojos de un paciente presbiope puede dar como resultado un aumento óptimo de la visión cercana, pero puede disminuir ligeramente la visión a distancia. Las composiciones de la invención también se pueden usar

únicamente en un ojo, habitualmente el ojo no dominante, mejorando de ese modo la visión cercana en ese ojo y conservando la visión a distancia en el ojo sin tratar. En una realización, una composición de la invención se administra únicamente al ojo
5 dominante del paciente para mejorar la capacidad de lectura.

Las composiciones de la invención pueden aumentar la potencia de refracción del ojo en hasta aproximadamente 4 dioptrías, o incluso más en pacientes muy jóvenes (por ejemplo, niños). En una realización, las composiciones de la invención
10 aumentan la potencia de refracción del ojo en hasta aproximadamente 0,5 dioptrías, aproximadamente 0,75 dioptrías, aproximadamente 1,0 dioptría, aproximadamente 1,25 dioptrías, aproximadamente 1,50 dioptrías, aproximadamente 1,75 dioptrías, aproximadamente 2,0 dioptrías, aproximadamente 2,5
15 dioptrías, aproximadamente 3,0 dioptrías, aproximadamente 3,5 dioptrías, o aproximadamente 4,0 dioptrías. En una realización, las composiciones de la invención aumentan la potencia de refracción del ojo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,75 dioptrías, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 dioptrías, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,25 dioptrías, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 dioptrías, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,75 dioptrías, de aproximadamente 0,5 dioptrías a aproximadamente 2,0 dioptrías, de aproximadamente 0,5 dioptrías a

aproximadamente 2,5 dioptrías, de aproximadamente 0,5 dioptrías a aproximadamente 3,0 dioptrías, de aproximadamente 0,5 dioptrías a aproximadamente 3,5 dioptrías, o de aproximadamente 0,5 dioptrías a aproximadamente 4,0 dioptrías. En una
5 realización, el aumento en la potencia de refracción del ojo se produce sin afectar sustancialmente al componente cilíndrico (astigmático) del ojo. En una realización, el efecto sobre el componente cilíndrico del ojo es menor de 0,5 dioptrías. En una realización, el efecto sobre el astigmatismo es menor de
10 aproximadamente 2,0 dioptrías.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan kits para el tratamiento de una afección ocular. Los kits incluyen generalmente: a) un recipiente, tal como una jeringa, tubo, vial, gotero (tal como se debería usar para gotas oculares), u otro
15 aplicador, que comprende una composición como se describe en el presente documento; y b) instrucciones para su uso, que pueden incluir diagramas, dibujos, o fotografías, además del texto. Las instrucciones pueden incluir etapas de la forma de manipular el material (que incluye condiciones de almacenamiento, tales
20 como intervalos de temperatura para el almacenamiento), la forma de insertar el material en la región ocular (incluyendo opcionalmente diagramas, dibujos, o fotografías), y la frecuencia de aplicación de la composición, y lo que se espera del uso de la composición. El recipiente puede contener una dosis

individual de la composición o dosis múltiples de la composición. El recipiente puede suministrar la composición gota a gota. El recipiente puede incluir características a prueba de manipulación, tales como un sello de papel de aluminio o plástico.

5 **Ejemplos**

Para los siguientes ejemplos, los términos "un/uno/una/el/la" incluyen las alternativas en plural (al menos una). La información desvelada es ilustrativa, y existen otras realizaciones y están dentro del alcance de la presente
10 invención.

Ejemplo 1

Un grupo de 10 pacientes (20 ojos) considerados emétropes o ligeramente hipermétropes (equivalente esférico de +0,88 D a -0,50 D con menos de 1,00 D de astigmatismo) se trató con una
5 composición de la invención. Cada paciente pasó un examen ocular exhaustivo antes del tratamiento que incluyó: 1) la potencia de refracción de cada ojo; 2) la agudeza visual a distancia sin ayuda (UDVA) medida usando una tabla de Snellen; 3) la visión
10 cercana sin ayuda (UNVA) medida a 40 centímetros usando una tabla de Rosembaum portátil y la notación de Jaeger; y 4) el diámetro pupilar medido en condiciones de iluminación media (mesópica) con un dispositivo especial de cámara infrarroja.

Se instilaron tres veces en cada ojo tres gotas que contenían un 1 % de pilocarpina y un 0,125 % de oximetazolina p/p disueltas
15 en una solución de cloruro sódico al 0,5 %, con carboximetilcelulosa como viscosante y cloruro de benzalconio como conservante, separadas 5 minutos cada una, y se tomaron las mismas mediciones una hora, cuatro horas y seis horas más tarde (Tabla 1). Como se muestra en la Tabla 1 y en las Figuras
20 1-2, hubo una ganancia media de 3,7 unidades de agudeza visual cercana sin ayuda mientras que hubo una pérdida de 0,7 líneas de agudeza visual a distancia sin corregir una hora después de la instilación. Como se muestra en la Figura 1, hubo cierto decaimiento del efecto a las 4 horas y descendió a casi la mitad

a las seis horas. La mejora en la visión cercana fue más pronunciada en los pacientes más jóvenes y la ausencia de la desventaja de la visión a distancia (Fig. 2) fue más acentuada en pacientes hipermétropes. El cambio de refracción se relacionó principalmente con la esfera permaneciendo el cilindro casi sin cambios.

Tabla 1. (Pilocarpina + Oximetazolina)

10

15

20

ID	Sexo	Edad		UNVA Pre	UNVA 1h	UNVA 4h	UNVA 6h	UDVA Pre	UDVA 1h	UDVA 4h	UDVA 6h
1	M	42	OD	J2	J1+	J1+	J1	20/20	20/25	20/25	20/20
1			OS	J2	J1+	J1+	J2	20/20	20/25	20/25	20/20
2	F	44	OD	J2	J1+	J1+	J2	20/20	20/30	20/25	20/20
2			OS	J2	J1+	J1+	J1	20/20	20/30	20/25	20/20
3	F	45	OD	J3	J1+	J1+	J1	20/20	20/25	20/30	20/25
3			OS	J3	J1+	J1+	J2	20/20	20/30	20/30	20/20
4	M	46	OD	J5	J1	J2	J3	20/25	20/20	20/20	20/25
4			OS	J5	J2	J2	J3	20/25	20/20	20/20	20/20
5	M	48	OD	J3	J1+	J1+	J3	20/20	20/30	20/30	20/20
5			OS	J3	J2	J1	J2	20/20	20/20	20/25	20/20
6	F	49	OD	J5	J1	J1	J3	20/25	20/30	20/30	20/25
6			OS	J5	J2	J3	J5	20/25	20/30	20/25	20/25
7	M	50	OD	J3	J1+	J1+	J1	20/30	20/40	20/40	20/40
7			OS	J3	J1+	J1+	J1	20/30	20/40	20/40	20/30
8	F	52	OD	J5	J2	J2	J3	20/20	20/25	20/25	20/20
8			OS	J5	J2	J2	J3	20/20	20/25	20/25	20/20
9	M	54	OD	J10	J3	J3	J5	20/25	20/20	20/20	20/20
9			OS	J10	J3	J3	J5	20/25	20/20	20/25	20/25
10	F	56	OD	J16	J5	J5	J7	20/30	20/30	20/30	20/25
10			OS	J10	J5	J5	J7	20/30	20/30	20/30	20/30

Tabla 1, continuación. (Pilocarpina + Oximetazolina)

	ID		Esf Pre	Esf 1h	Esf 4h	Esf 6h	Cil Pre	Cil 1h	Cil 4h	Cil 6h
	1	OD	1,00	-0,25	0,00	0,50	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25
	1	OS	1,00	-0,50	-0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
	2	OD	0,00	-0,75	-0,50	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
5	2	OS	0,00	-0,50	-0,25	0,00	-0,75	-1,00	-0,75	-0,75
	3	OD	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,50	-0,25
	3	OS	0,25	-0,25	0,00	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,25
	4	OD	0,75	0,00	0,25	0,50	-0,50	-0,50	-0,25	-0,50
	4	OS	0,75	0,00	0,00	0,25	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
	5	OD	0,25	-0,50	-0,50	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
	5	OS	0,50	0,00	-0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25	0,00
10	6	OD	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,75	-0,50	-0,50	-0,50
	6	OS	0,50	-0,25	0,00	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,50
	7	OD	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25	-0,50	-0,50	-0,75	-0,75
	7	OS	0,00	-0,50	-0,25	-0,25	-0,75	-0,75	-0,75	-0,75
	8	OD	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
	8	OS	0,25	-0,25	-0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25	0,00
	9	OD	0,75	0,00	0,25	0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
	9	OS	0,75	0,00	0,25	0,50	-0,50	-0,25	-0,50	-0,50
15	10	OD	0,75	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,25	0,00	-0,25
	10	OS	0,50	0,00	0,00	0,00	-0,50	-0,75	-0,75	-0,50
PROMEDIO										
			0,41	-0,26	-0,18	0,09	-0,38	-0,44	-0,41	-0,36

Tabla 1, continuación. (Pilocarpina + Oximetazolina)

	ID		Eq Esf Pre	Eq Esf 1h	Eq Esf 4h	Eq Esf 6h	Pupila Pre	Pupila 1h	Pupila 4h	Pupila 6h
20	1	OD	0,88	-0,50	-0,25	0,38	5,1	1,9	2,2	3,1
	1	OS	0,88	-0,63	-0,63	-0,38	5,4	2	2,3	3,2
	2	OD	-0,13	-1,00	-0,63	-0,13	5,2	2,2	2,2	3,6
	2	OS	-0,38	-1,00	-0,63	-0,38	5,3	2,1	2,3	3,5
	3	OD	-0,13	-0,38	-0,75	-0,38	5,1	2,3	2,5	3,2
	3	OS	0,00	-0,50	-0,25	0,13	5,2	2,4	2,5	3,3

5

10

ID		E _q E _{sf} Pre	E _q E _{sf} 1h	E _q E _{sf} 4h	E _q E _{sf} 6h	Pupila Pre	Pupila 1h	Pupila 4h	Pupila 6h
4	OD	0,50	-0,25	0,13	0,25	6,1	2,3	2,6	3,9
4	OS	0,63	-0,13	-0,13	0,13	6	2,2	2,7	3,8
5	OD	0,13	-0,75	-0,63	-0,13	5,4	2	2,1	3
5	OS	0,50	-0,13	-0,38	0,00	5,5	2	2,1	3
6	OD	-0,13	-0,50	-0,50	-0,25	4,7	2,3	2,2	3,1
6	OS	0,25	-0,50	-0,25	0,00	4,8	2,4	2,3	3
7	OD	-0,50	-0,75	-0,88	-0,63	4,3	2,2	2,4	3,3
7	OS	-0,38	-0,88	-0,63	-0,63	4,4	2	2,3	3,2
8	OD	0,13	-0,38	-0,38	-0,13	4,6	2,1	2,2	3,7
8	OS	0,25	-0,38	-0,38	0,00	4,5	2	2,1	3,6
9	OD	0,63	-0,13	0,13	0,38	4,2	2,2	2,4	3,2
9	OS	0,50	-0,13	0,00	0,25	4,3	2,1	2,3	3,3
10	OD	0,63	-0,38	-0,25	-0,13	4,1	1,9	2	2,9
10	OS	0,25	-0,38	-0,38	-0,25	4,1	2	2	2,8

PROMEDIO

0,23	-0,48	-0,38	-0,09	4,92	2,13	2,29	3,29
------	-------	-------	-------	------	------	------	------

Se cree que la mejora observada en la visión cercana se produjo por al menos dos razones. En primer lugar, se observó un aumento en la potencia de refracción del ojo de aproximadamente +0,70 dioptrías después del tratamiento que pudo compensar la presbicia y los grados leves de hipermetropía. En segundo lugar, la profundidad del campo visual del ojo aumentó en 0,50 a 0,75 dioptrías después del tratamiento (probablemente relacionado con una disminución del diámetro pupilar de aproximadamente 2,0 mm). Se cree que este aumento observado en la profundidad de campo:

- 1) potenció el aumento observado en la potencia de refracción del ojo para mejorar la visión cercana en emétropes,

miopes e hipermétropes;

2) potenció el aumento observado en la potencia de refracción del ojo para mejorar la agudeza visual a distancia en hipermétropes leves; y

5 3) compensó cualquier pérdida en la visión a distancia en pacientes emétropes o miopes causada por el cambio observado en la potencia de refracción del ojo.

Ejemplo 2

Se trataron cinco pacientes (diez ojos) de 30 a 55 años
10 de edad con "hipermetropía leve" (es decir, ojos que tienen un equivalente esférico de +0,50 a +2,00 D) con tres gotas de un 1 % de pilocarpina y un 0,125 % de oximetazolina separadas 5 minutos. Después del tratamiento, todos los pacientes fueron capaces de mejorar su agudeza visual a distancia sin ayuda en
15 una hora y cuatro horas. Un treinta y cinco por ciento experimentó una mejora de una línea de visión a distancia a las 6 horas.

Ejemplo 3

Se trató un grupo de 10 pacientes (20 ojos) considerados emétropes o ligeramente hipermétropes (equivalente esférico de
20 +0,88 D a -0,13 D con menos de 1,00 D de astigmatismo) con una composición de la invención. Cada paciente pasó un examen ocular exhaustivo antes del tratamiento que incluyó: 1) la potencia de refracción de cada ojo; 2) la agudeza visual a distancia sin ayuda (UDVA) medida usando una tabla de Snellen; 3) la visión

cercana sin ayuda (UNVA) medida a 40 centímetros usando una tabla de Rosebaum portátil y la notación de Jaeger; y 4) el diámetro pupilar medido en condiciones de iluminación media (mesópica) con un dispositivo especial de cámara infrarroja.

5 Se instiló una vez en el ojo derecho una gota que contenía un 1 % de pilocarpina y un 0,025 % de oximetazolina p/p disueltas en una solución de cloruro sódico al 0,5 %, con carboximetilcelulosa como viscosante y cloruro de benzalconio como conservante, y se instiló una vez en el ojo izquierdo la
10 misma solución que contenía un 1 % de pilocarpina sin oximetazolina y se tomaron las mismas medidas una hora, cuatro horas y seis horas más tarde (cada paciente actuó como su propio control) (Tabla 2). Como se muestra en la Tabla 2 y en las Figuras 3 y 4, se pudo observar que cuando se usó solamente pilocarpina
15 el aumento en la visión cercana fue menor y tendió a agotarse más pronto, y además hubo una mayor disminución en la visión a distancia en los puntos de tiempo de 1 y 4 horas. Desde el punto de vista refractivo, la pilocarpina sola pareció inducir más astigmatismo. Este resultado se debió probablemente a cambios
20 de la lente del cristalino, mientras que cuando la pilocarpina se administró con oximetazolina se indujo menos astigmatismo. La adición de oximetazolina mejoró el efecto de la pilocarpina sobre la contracción pupilar aumentando de ese modo el rendimiento óptico. Se observaron algunas discrepancias en ambos

grupos entre la refracción obtenida y la agudeza a distancia y cercana sin ayuda, lo que puede indicar que están implicados otros factores en la mejora de la visión, por ejemplo un aumento en las mediciones ópticas de alto orden (aberraciones) tales

5

ID	Sexo	Edad		UNVA Pre	UNVA 1h	UNVA 4h	UNVA 6h	UDVA Pre	UDVA 1h	UDVA 4h	UDVA 6h
1	M	43	OD	J1	J1+	J1	J1	20/25	20/30	20/20	20/25
1			OS	J1	J1+	J1	J1	20/30	20/40	20/50	20/30
2	F	45	OD	J2	J1+	J1	J1	20/30	20/40	20/30	20/30
2			OS	J3	J1	J3	J3	20/30	20/50	20/40	20/30
3	M	45	OD	J3	J1+	J1	J2	20/20	20/30	20/40	20/20
3			OS	J3	J1+	J1	J2	20/20	20/30	20/20	20/20
4	M	46	OD	J5	J1+	J2	J3	20/20	20/30	20/30	20/25
4			OS	J3	J1	J1	J3	20/20	20/40	20/40	20/20
5	M	48	OD	J3	J1+	J1	J1	20/25	20/40	20/30	20/25
5			OS	J5	J1+	J1	J2	20/25	20/30	20/30	20/25
6	F	48	OD	J7	J1	J2	J3	20/40	20/30	20/25	20/30
6			OS	J7	J2	J3	J7	20/30	20/30	20/30	20/30

na

15

ID	Sexo	Edad		UNVA Pre	UNVA 1h	UNVA 4h	UNVA 6h	UDVA Pre	UDVA 1h	UDVA 4h	UDVA 6h
7	M	50	OD	J5	J2	J3	J5	20/25	20/30	20/25	20/25
7			OS	J5	J1	J3	J5	20/25	20/40	20/30	20/25
8	M	51	OD	J5	J2	J3	J3	20/20	20/40	20/40	20/20
8			OS	J5	J3	J3	J5	20/20	20/30	20/30	20/20
9	F	52	OD	J7	J3	J3	J5	20/30	20/40	20/40	20/30
9			OS	J5	J3	J3	J5	20/30	20/50	20/40	20/30
10	F	54	OD	J7	J3	J3	J3	20/25	20/30	20/30	20/25
10			OS	J7	J3	J5	J5	20/20	20/30	20/25	20/25

20

Tabla 2, continuación. [Pilocarpina + Oximetazolina (OD) frente a Pilocarpina sola (OS)]

5

10

15

ID		Esf Pre	Esf 1h	Esf 4h	Esf 6h	Cil Pre	Cil 1h	Cil 4h	Cil 6h
1	OD	1,00	-0,25	0,00	0,50	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25
1	OS	1,00	-0,50	-0,25	0,00	-0,25	-0,75	-0,25	-0,25
2	OD	0,00	-0,75	-0,50	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
2	OS	0,00	-0,50	-0,25	0,00	-0,75	-1,00	-0,75	-0,75
3	OD	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,50	-0,25
3	OS	0,25	0,00	0,00	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,25
4	OD	0,75	-0,50	-0,25	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25	-0,50
4	OS	0,75	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,75	-0,50	-0,25
5	OD	0,25	-0,50	-0,50	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
5	OS	0,50	0,00	-0,25	0,25	0,00	-0,25	-0,25	0,00
6	OD	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,75	-0,50	-0,50	-0,50
6	OS	0,50	0,00	0,00	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,50
7	OD	0,25	-0,25	-0,50	0,25	-0,50	-0,50	-0,75	-0,75
7	OS	0,00	-0,50	-0,25	-0,25	-0,75	-0,75	-0,75	-0,75
8	OD	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
8	OS	0,25	-0,25	-0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25	0,00
9	OD	0,75	0,00	0,25	0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
9	OS	0,75	0,25	0,50	0,50	-0,50	-0,25	-0,50	-0,50
10	OD	0,75	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,25	0,00	-0,25
10	OS	0,50	0,00	0,25	0,50	-0,50	-0,75	-0,75	-0,50

PROMEDIO									
5	Pilo + Oxi	0,61	-0,48	-0,25	0,43	-0,39	-0,41	-0,39	-0,36
	Pilo + NaCl	0,59	-0,32	-0,14	0,57	-0,36	-0,59	-0,59	-0,43

Tabla 2, continuación. [Pilocarpina + Oximetazolina (OD) frente a Pilocarpina sola (OS)]

10	ID		Eq Esf Pre	Eq Esf 1h	Eq Esf 4h	Eq Esf 6h	Pupila Pre	Pupila 1h	Pupila 4h	Pupila 6h
	1	OD	1,00	-0,50	-0,13	0,25	5,5	2	2,5	4,7
15	1	OS	0,63	-1,00	-0,88	0,25	5,6	2,1	2,7	4,9
	2	OD	0,50	-1,13	-0,75	0,38	5,2	2,2	2,6	4,8
20	2	OS	0,13	-1,00	-0,75	0,38	5,3	2,3	2,8	4,9
	3	OD	0,38	-0,75	-0,75	0,13	4,8	2,1	2,5	4,7
25	3	OS	0,50	-0,25	-0,13	0,38	4,7	2,2	2,5	4,7
	4	OD	0,50	-1,00	-0,63	0,25	4,9	2,3	2,7	4,5
30	4	OS	0,63	-0,88	-0,63	0,63	4,8	2,3	2,9	4,4
	5	OD	0,50	-1,00	-0,75	0,25	4,1	2,1	2,7	4
35	5	OS	0,63	-0,63	-0,50	0,50	4	2,2	2,8	4,2
	6	OD	0,88	-0,63	-0,25	0,63	4,7	1,9	2,2	4,8
40	6	OS	0,75	-0,50	-0,38	0,50	4,7	2,1	2,4	4,9
	7	OD	0,50	-0,50	-0,13	0,38	4,3	2,3	2,5	3,9
45	7	OS	0,38	-0,75	-0,50	0,38	4,2	2,4	3	4,1
	8	OD	0,13	-0,88	-0,50	0,25	4,1	2,2	2,4	4
50	8	OS	0,13	-0,50	-0,50	0,13	4,2	2,4	2,9	4,2
	9	OD	0,38	-0,63	-0,50	0,38	4,5	2	2,6	4,4
55	9	OS	0,50	-0,75	-0,38	0,25	4,4	2,5	2,6	4,4
	10	OD	-0,13	-0,50	-0,50	-0,13	4,7	2,1	2,9	4,7
60	10	OS	0,25	-0,50	-0,13	0,50	4,8	2,1	3,1	4,7

25

PROMEDIO								
Pilo + Oxi	0,42	-0,68	-0,44	0,25	4,25	1,93	2,33	4,05
Pilo + NaCl	0,41	-0,61	-0,43	0,35	4,25	2,05	2,52	4,13

Ejemplo 4

Se dieron gotas oculares para usar tres veces al día a un gran número de pacientes ($n = 65$) de 40 a 56 años de edad con refracciones de $+0,50$ D a $-0,25$ D (equivalente esférico) con
5 menos de $-1,00$ D de astigmatismo. Las gotas oculares contenían un 1 % de pilocarpina y un 0,0125 % de oximetazolina. Se observó a los pacientes una semana después del comienzo del tratamiento y a continuación mensualmente para rellenar la prescripción de gotas durante seis meses. Solamente cuatro pacientes
10 discontinuaron el uso de las gotas oculares debido a la escasez de efecto (un paciente) o a efectos secundarios tales como dolor en la frente o dolor ocular (tres pacientes). El resto de los pacientes continuaron usando la medicación para mejorar su visión cercana en lugar de usar gafas de lectura. No se informó de ningún
15 efecto secundario significativo en este grupo de edad de pacientes en la vida real. Los pacientes informaron en varios casos de efectos secundarios de poca importancia incluyendo una sensación de disminución de iluminación (probablemente asociada con la constricción pupilar) y miodesopsias (el efecto de
20 estenoscopia mejoró la visión no solamente para los efectos externos al ojo sino también para las pequeñas irregularidades que flotan en el interior del ojo).

En otro grupo de pacientes con mayor grado de miopía, hipermetropía o astigmatismo, las gotas oculares se usaron con

sus lentes de contacto o gafas de lejos para evitar el uso de gafas bifocales.

La mejora refractiva fue muy similar al ejemplo 1, en el que se produjo un aumento en la potencia de refracción del ojo de aproximadamente 0,50 dioptrías en promedio sin afectar al componente cilíndrico (astigmático). En los pacientes con mayor grado de miopía, hipermetropía o astigmatismo, se produjo normalmente una ganancia de 2 a 4 líneas de agudeza visual cercana mejorando la agudeza visual a distancia una línea, permaneciendo sin cambios o empeorando una o dos líneas de acuerdo con la refracción base. Los efectos se prolongaron a lo largo del tiempo y los pacientes observaron que a medida que usaban las gotas de forma regular, se producía un efecto acumulativo en el que el efecto de las gotas parecía durar más. Además, estos pacientes observaron una disminución de cualquier irritación/enrojecimiento leve que las gotas hubieran podido causar inicialmente. Dos tercios de los pacientes usaron las gotas mencionadas en el presente documento exclusivamente y el otro tercio las usó la mayor parte del tiempo, pero también usaron gafas de lectura ocasionalmente (por la noche en casa, etc.) en lugar de las gotas.

Ejemplo 5

Después de un período de lavado de dos semanas, se trataron cinco de los pacientes del ejemplo 1 con una combinación de un

1 % de pilocarpina y un 0,015 % de meloxicam disueltos en una solución de cloruro sódico al 0,5 % en agua más carboximetilcelulosa como viscosante y cloruro de benzalconio como conservante, y se tomaron las mismas medidas que en el ejemplo

5 1 una hora, cuatro horas, y ocho horas más tarde.

Tabla 3. (Pilocarpina + Meloxicam)

ID	Sexo	Edad		UNVA Pre	UNVA 1h	UNVA 4h	UNVA 6h	UDVA Pre	UDVA 1h	UDVA 4h	UDVA 6h
1	M	43	OD	J2	J1	J1	J2	20/20	20/20	20/20	20/20
1			OS	J1	J1+	J1+	J1	20/20	20/20	20/20	20/20
2	M	46	OD	J2	J1	J2	J2	20/25	20/40	20/40	20/30
2			OS	J3	J2	J2	J2	20/25	20/30	20/25	20/25
3	F	49	OD	J5	J2	J2	J3	20/25	20/40	20/40	20/30
3			OS	J7	J2	J5	J5	20/25	20/40	20/30	20/40
4	F	52	OD	J7	J5	J5	J5	20/30	20/25	20/25	20/20
4			OS	J5	J3	J3	J5	20/30	20/20	20/25	20/25
5	F	55	OD	J10	J5	J7	J7	20/25	20/40	20/30	20/30
5			OS	J10	J5	J5	J7	20/25	20/30	20/40	20/25

Tabla 3, continuación. (Pilocarpina + Meloxicam)

ID		Esf Pre	Esf 1h	Esf 4h	Esf 6h	Cil Pre	Cil 1h	Cil 4h	Cil 6h
1	OD	0,75	0,25	0,50	0,50	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25
1	OS	0,75	0,25	0,25	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,50
2	OD	-0,25	-0,75	-0,50	-0,50	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
2	OS	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25
3	OD	0,25	-0,50	-0,50	-0,25	-0,75	-0,50	-0,50	-0,50

5

ID		Esf Pre	Esf 1h	Esf 4h	Esf 6h	Cil Pre	Cil 1h	Cil 4h	Cil 6h
3	OS	0,25	-0,50	-0,25	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25	-0,50
4	OD	0,75	0,00	0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25	-0,25
4	OS	0,75	0,25	0,25	0,25	-0,50	-0,25	-0,50	-0,50
5	OD	0,25	-0,50	-0,25	0,00	-0,75	-0,50	-0,50	-0,75
5	OS	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,50	-0,50	-0,75	-0,50
PROMEDIO									
		0,35	-0,23	-0,08	-0,03	-0,38	-0,38	-0,43	-0,43

Tabla 3, continuación. (Pilocarpina + Meloxicam)

10

ID		Eq Esf Pre	Eq Esf 1h	Eq Esf 4h	Eq Esf 6h	Pupila Pre	Pupila 1h	Pupila 4h	Pupila 6h
1	OD	0,63	0,00	0,25	0,38	5,3	2,1	2,2	3,2
1	OS	0,50	0,00	0,00	0,00	5,4	2,2	2,3	3,4
2	OD	-0,38	-1,00	-0,63	-0,63	5,8	2,3	2,6	3,9
2	OS	-0,25	-0,50	-0,63	-0,38	5,6	2,2	2,7	3,7
3	OD	-0,13	-0,75	-0,75	-0,50	4,9	2,4	2,6	3,2
3	OS	0,00	-0,63	-0,38	-0,50	4,7	2,3	2,4	3,2
4	OD	0,75	-0,13	0,13	-0,13	4,5	2,2	2,2	3,8
4	OS	0,50	0,13	0,00	0,00	4,5	2	2,1	3,8
5	OD	-0,13	-0,75	-0,50	-0,38	4	2,2	2,4	3
5	OS	0,00	-0,50	-0,63	-0,25	4,1	2,1	2,2	3,1
PROMEDIO									
		0,15	-0,41	-0,31	-0,24	4,88	2,2	2,37	3,43

15

20

Como se muestra en la Tabla 3 y en la Figura 5, cuando se usa la combinación de pilocarpina y meloxicam se produjo una miopización de aproximadamente 0,57 dioptrías y un aumento de la agudeza cercana sin ayuda de 2,6 líneas en una hora que es menos de lo que se obtuvo mediante la combinación farmacológica presentada en el ejemplo 1 pero aún de buen uso clínico. La disminución de la agudeza visual a distancia fue de 0,6 líneas en una hora (Fig. 6). Los resultados globales de la combinación

pilocarpina/meloxicam se podrían interpretar como que el último tiene un efecto que mitiga los efectos secundarios de la pilocarpina dado que no se conoce que afecte a ninguno de los receptores implicados en la visión cercana. Esto se muestra en
5 contraste con la preparación del ejemplo 1 en la que parece haber un efecto sinérgico entre los dos componentes descritos.

Ejemplo 6

Después de un periodo de lavado de dos semanas, los pacientes del ejemplo 5 se trataron con una combinación de un 1 % de
10 pilocarpina y un 0,1 % de nafazolina disueltas en una solución de cloruro sódico al 0,5 % en agua más carboximetilcelulosa como viscosante y cloruro de benzalconio como conservante. Se trataron los dos ojos de los pacientes y se tomaron las mismas medidas que en el ejemplo 5 una hora, cuatro horas, y ocho horas más
15 tarde. Después de otro período de lavado de dos semanas, los pacientes se trataron con una combinación de un 1 % de pilocarpina y un 0,05 % de tetrahidrozolina disueltas en una solución de cloruro sódico al 0,5 % en agua más carboximetilcelulosa como viscosante y cloruro de benzalconio como conservante. Se trataron
20 los dos ojos de los pacientes y se tomaron las mismas medidas que en el ejemplo 5 una hora, cuatro horas, y ocho horas más tarde. En los dos grupos de tratamiento, se observó una mejora en la visión cercana con una disminución muy modesta en la visión a distancia sin ayuda. Estos resultados son similares a los

resultados observados en el ejemplo 5 y demuestran una mitigación de los efectos secundarios de la pilocarpina producida por la nafazolina y la tetrahidrozolina con una potenciación modesta de los efectos terapéuticos de la pilocarpina.

5 Mientras que se han descrito ciertas realizaciones de la invención, pueden existir otras realizaciones. Mientras que la memoria descriptiva incluye una descripción detallada, el alcance de la invención se indica mediante las siguientes reivindicaciones. Además, mientras que se ha descrito la memoria
10 descriptiva en un lenguaje específico con respecto a características estructurales y/o actos metodológicos, las reivindicaciones no se limitan a las características o los actos que se han descrito anteriormente. Por el contrario, las características y los actos específicos que se han descrito
15 anteriormente se desvelan como realizaciones y aspectos ilustrativos de la invención. Después de la lectura de la descripción del presente documento, un experto en la materia podría sugerir diversos aspectos, realizaciones, modificaciones, y equivalentes de los mismos distintos sin
20 apartarse del ánimo de la presente invención o del alcance de la materia objeto reivindicada.

REIVINDICACIONES

1. Composición para el tratamiento de una afección ocular,
que comprende un agonista del receptor muscarínico M₃ de
5 acetilcolina y al menos uno de los siguientes:

un agonista estimulante alfa que tiene un grupo
imidazolina; o

un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que
tiene selectividad frente a COX-2;

10 en el que la afección ocular comprende presbicia,
hipermetropía leve, astigmatismo irregular, esotropía
acomodativa hipermetrope, o glaucoma.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que la
15 composición comprende:

de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 4 % p/p
de agonista del receptor muscarínico M₃ de acetilcolina; y

de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,5 %
p/p de agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina
20 o de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2 % de AINE
que tiene selectividad frente a COX-2, o ambos.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que la
composición comprende:

de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2 % p/p de agonista del receptor muscarínico M₃ de acetilcolina; y

de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,2 % p/p de agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina o de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 1 % de AINE que tiene selectividad frente a COX-2, o ambos.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende:

de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,5 % p/p de agonista del receptor muscarínico M₃ de acetilcolina; y de aproximadamente un 0,02 % a aproximadamente un 0,1 % p/p de agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina o de AINE que tiene selectividad frente a COX-2.

15

5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agonista del receptor muscarínico M₃ de acetilcolina comprende acetilcolina, betanecol, carbacol, oxotremorina, pilocarpidina, o pilocarpina.

20

6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agonista del receptor muscarínico M₃ de acetilcolina es pilocarpina.

7. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el agonista del receptor muscarínico M₃ de acetilcolina es carbacol.
- 5 8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el agonista estimulante alfa comprende oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, tramazolina, o xilometazolina.
- 10 9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el agonista estimulante alfa es oximetazolina.
10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el agonista estimulante alfa es nafazolina.
- 15 11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el agonista estimulante alfa es tetrahidrozolina.
12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el AINE que tiene selectividad frente a COX-2 comprende meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulida, etodolaco o nabumetona.
- 20 13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a

7, en la que el AINE que tiene selectividad frente a COX-2 es meloxicam.

14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 13, en la que la composición comprende además un vehículo oftálmicamente aceptable.

15. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que la composición comprende además una ciclodextrina 10 o un derivado de la misma para aumentar la penetración ocular de la composición.

16. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que la composición está en la forma de una gota ocular, 15 suspensión, gel, pomada, solución inyectable, o pulverización.

17. Método para tratar presbicia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

20

18. Método para tratar hipermetropía leve en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

19. Método para tratar astigmatismo irregular en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

20. Método para tratar esotropía acomodativa hipermetrope en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

21. Método para tratar glaucoma en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

22. Método para potenciar o mejorar las intervenciones que retardan, invierten, o modifican el proceso de envejecimiento de la lente del cristalino y sus tejidos circundantes, en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en el que la administración comprende administrar la composición

a un ojo del sujeto.

24. El método de la reivindicación 23, en el que la composición se administra a un solo ojo del sujeto.

5

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24, en el que la composición aumenta la potencia de refracción de un ojo del sujeto en hasta aproximadamente 4,0 dioptrías.

10 26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 25, en el que el sujeto es humano.

27. Método para tratar una afección ocular en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente
15 eficaz de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

28. El método de la reivindicación 27 en el que la afección ocular comprende presbicia, hipermetropía leve, astigmatismo
20 irregular, esotropía acomodativa hipermétrope, o glaucoma.

29. El método de la reivindicación 27 en el que la afección ocular se podría corregir alternativamente con gafas que tienen lentes de aproximadamente +0,5 D a aproximadamente +1,0 D y en

el que la cantidad terapéuticamente eficaz comprende de aproximadamente un 0,3 % a aproximadamente un 1,0 % de pilocarpina.

5 30. El método de la reivindicación 27 en el que la afección ocular se podría corregir alternativamente con gafas que tienen lentes de aproximadamente +1,0 D a aproximadamente +1,5 D y en el que la cantidad terapéuticamente eficaz comprende de aproximadamente un 0,8 % a aproximadamente 1,6 % de pilocarpina.

10

31. El método de la reivindicación 27 en el que la afección ocular se podría corregir alternativamente con gafas que tienen lentes de aproximadamente +1,5 D a aproximadamente +2,0 D y en el que la cantidad terapéuticamente eficaz comprende de
15 aproximadamente un 1,4 % a aproximadamente un 2,2 % de pilocarpina.

RESUMEN

La presente invención se refiere a composiciones y a métodos para el tratamiento de afecciones oculares, que incluyen

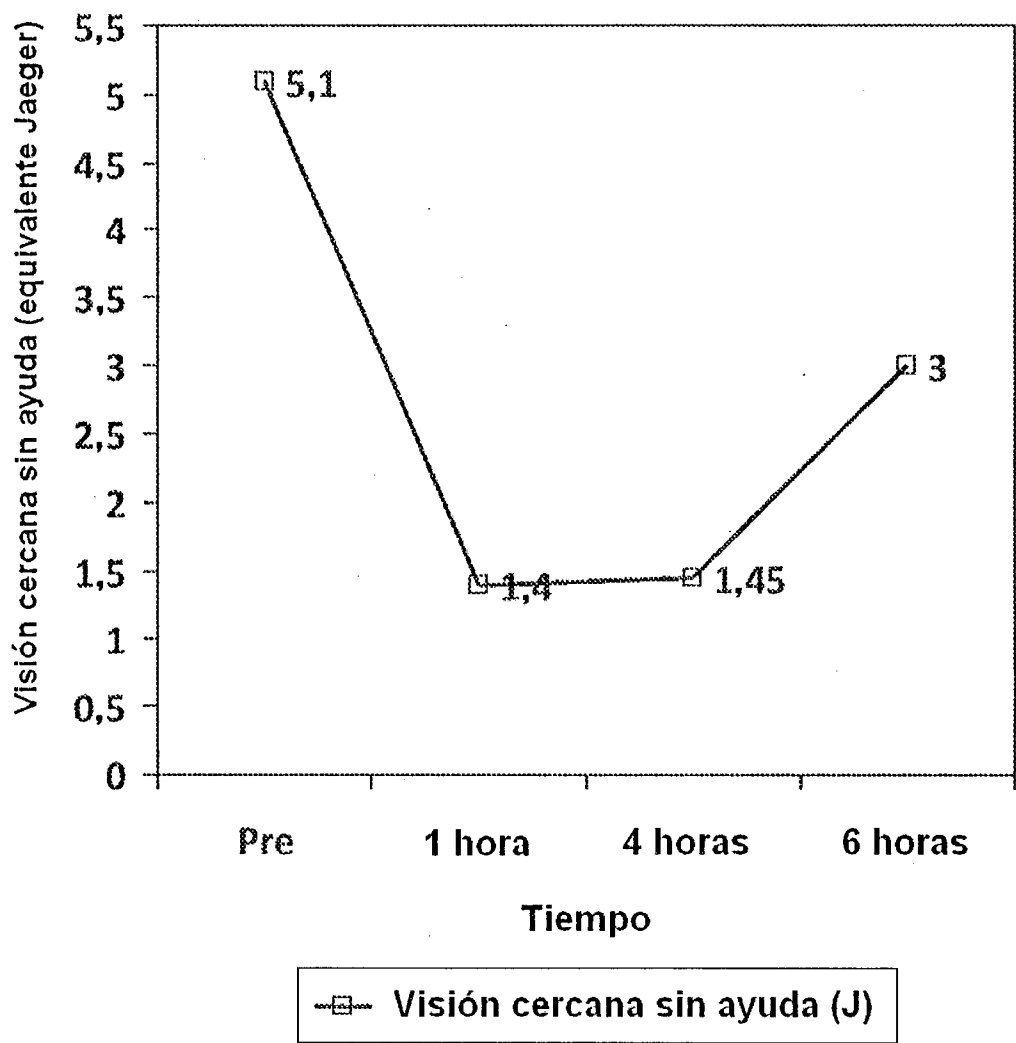
5 presbicia, hipermetropía leve, astigmatismo irregular, esotropía acomodativa hipermetrope, y glaucoma. Las composiciones también se pueden usar para potenciar o mejorar las intervenciones que retardan, invierten, o modifican el proceso de envejecimiento de la lente del cristalino y sus tejidos

10 circundantes. Las composiciones incluyen un agente colinérgico, tal como un agonista del receptor muscarínico M3 de acetilcolina, y un agonista alfa que tiene un grupo imidazolina o un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene selectividad frente a COX-2. Se ha descubierto que un agonista alfa que tiene

15 un grupo imidazolina o un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene selectividad frente a COX-2 en combinación con un agente colinérgico, tal como pilocarpina, actúa sinérgicamente para mejorar la capacidad acomodativa y de enfoque del ojo mientras que minimiza los efectos secundarios de cada

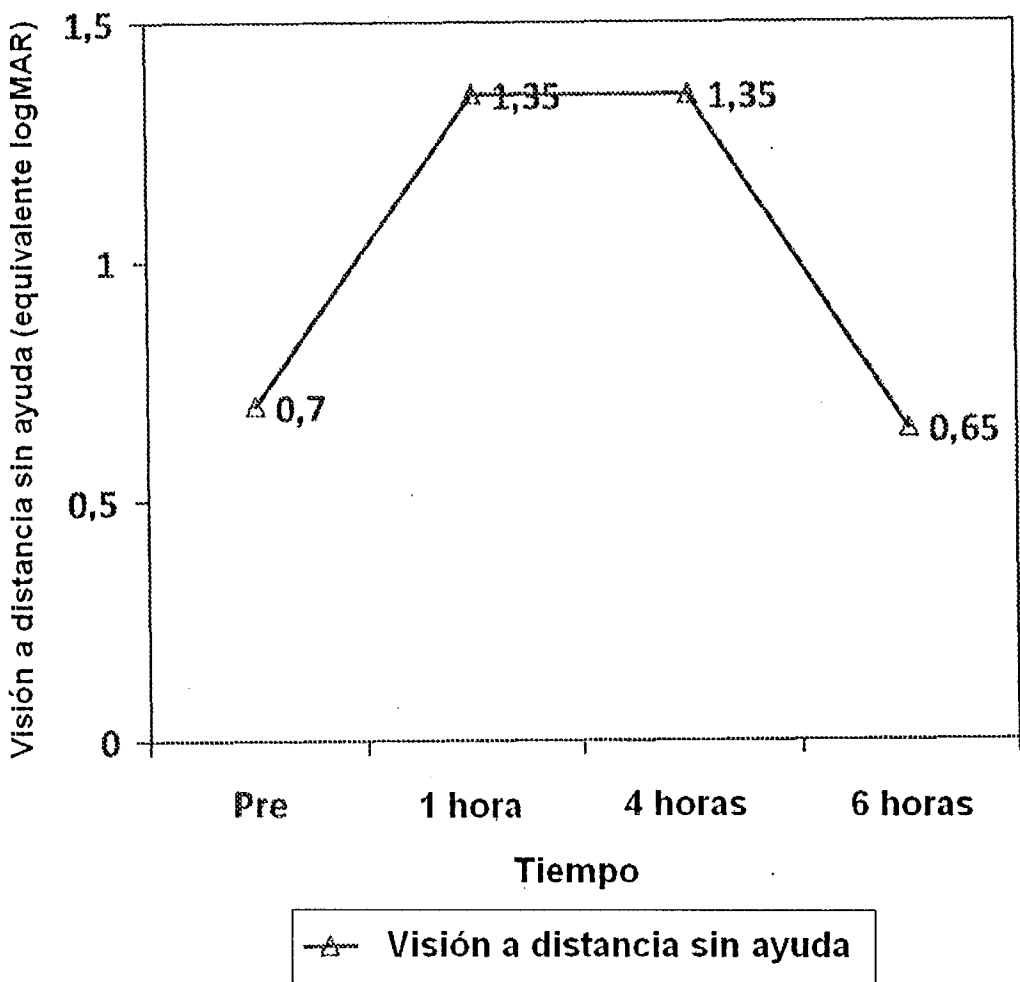
20 compuesto.

Figura 1. Pilocarpina + Oximetazolina. Visión cercana con respecto al tiempo.



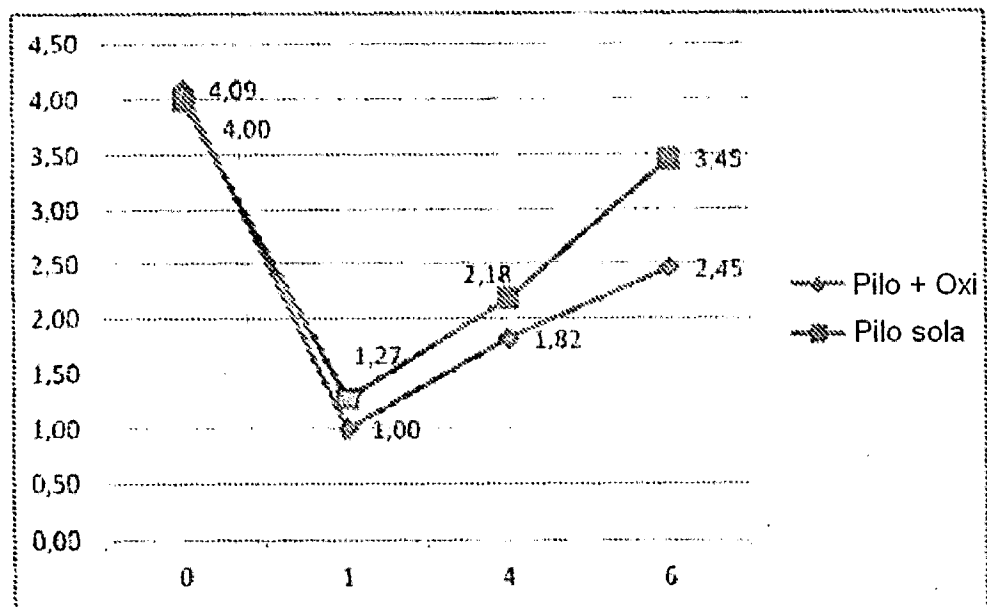
Equivalente Jaeger: J1+ = 0, J1 = 1, J3 = 3, J5 = 5

Figura 2. Pilocarpina + Oximetazolina. Visión a distancia con respecto al tiempo.



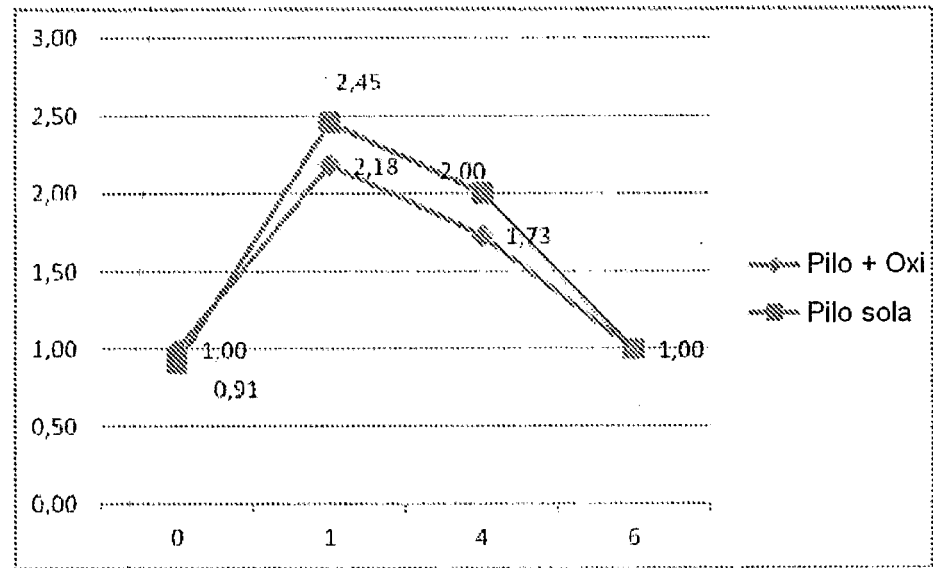
Equivalente logMAR: 20/20 = 0, 20/25 = 1, 20/30 = 2, 20/40 = 3

Figura 3. Pilocarpina + Oximetazolina vs. Pilocarpina sola.
Visión cercana con respecto al tiempo.



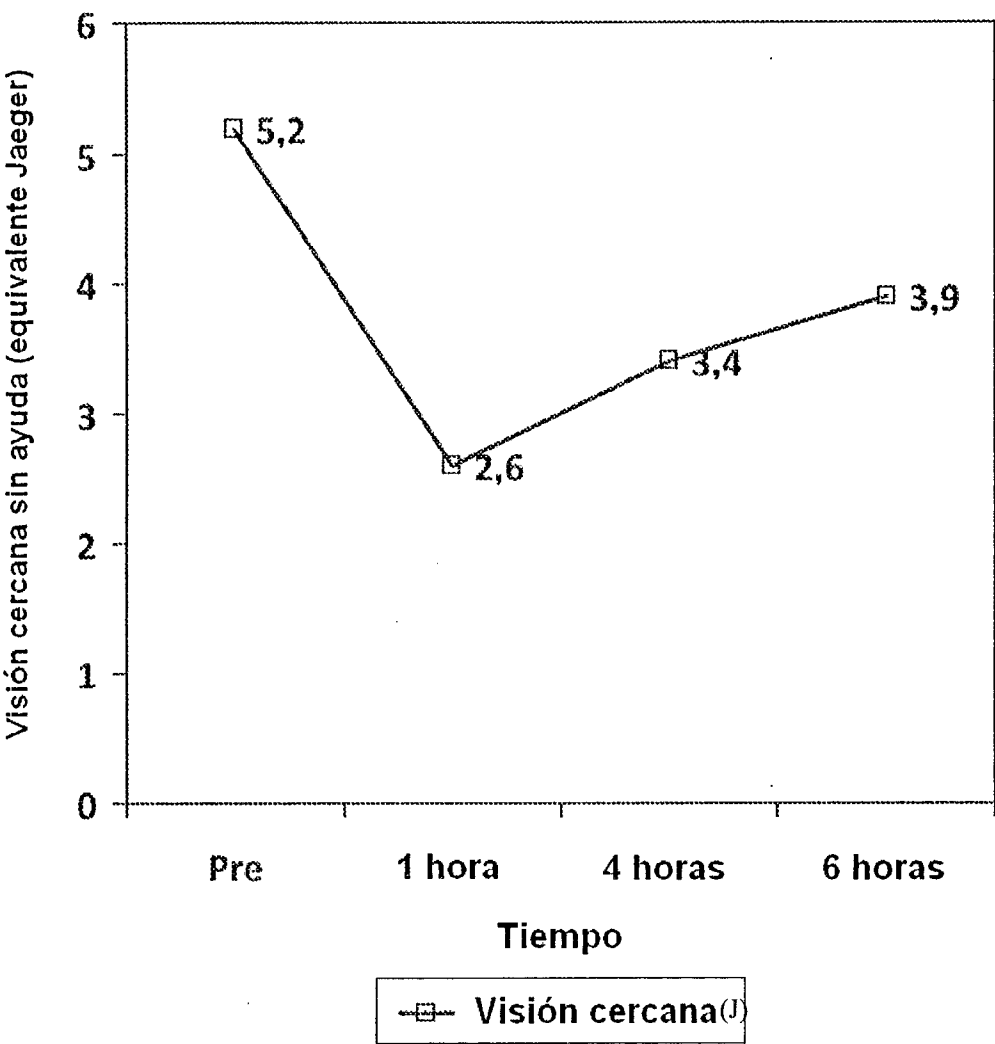
Equivalente Jaeger: J1+ = 0. J1 = 1. J3 = 3. J5 = 5

Figura 4. Pilocarpina + Oximetazolina vs. Pilocarpina sola.
Visión a distancia con respecto al tiempo.



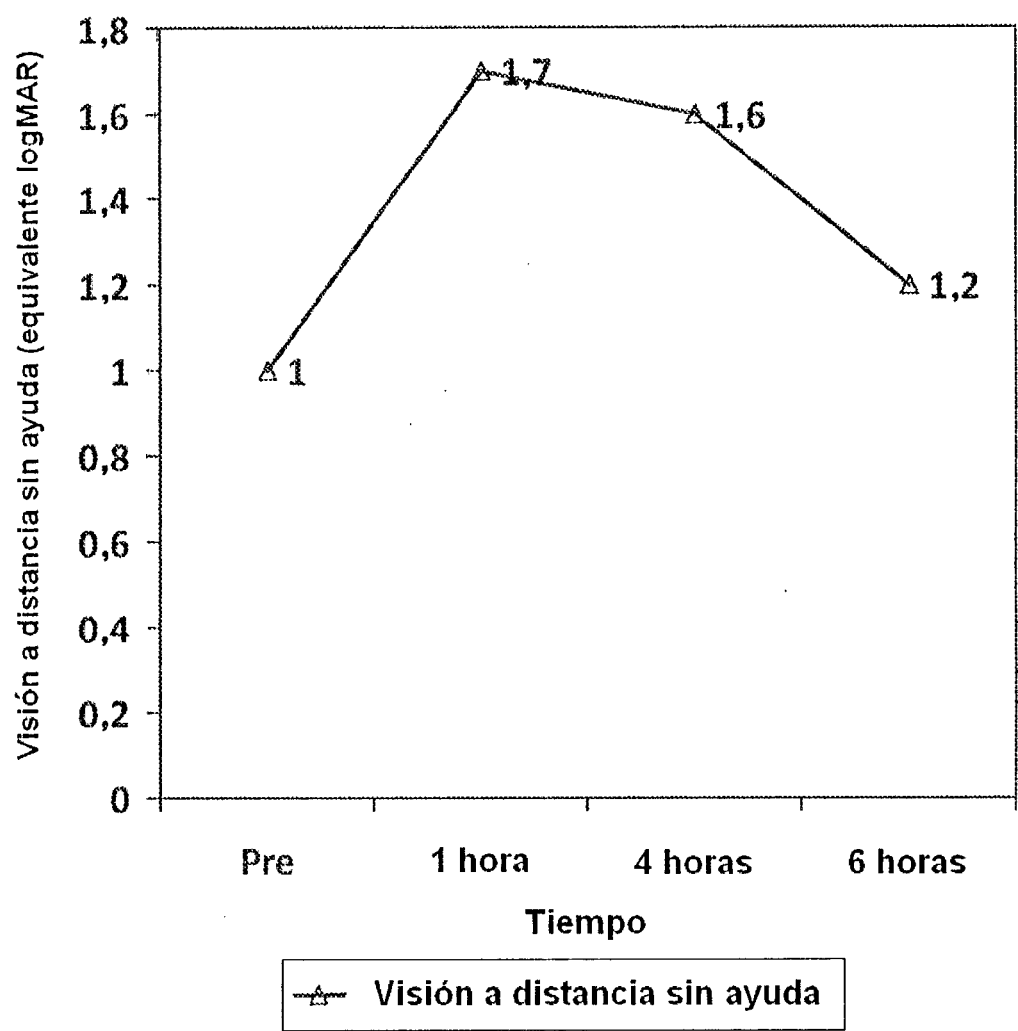
Equivalente logMAR: 20/20 = 0. 20/25 = 1. 20/30 = 2. 20/40 = 3

Figura 5. Pilocarpina + Meloxicam. Visión cercana con respecto al tiempo.



Equivalente Jaeger: J1+ = 0, J1 = 1, J3 = 3, J5 = 5

Figura 6. Pilocarpina + Meloxicam. Visión a distancia con respecto al tiempo.



Equivalente logMAR: 20/20 = 0, 20/25 = 1, 20/30 = 2, 20/40 = 3



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-083073- -00000-0000
Fecha: 2014-04-16 12:29:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 129

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐