



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 130**

51 Int. Cl.:
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02767419 .1**
96 Fecha de presentación : **22.08.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1420787**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2004**

54 Título: **Composición oftálmica que comprende una ascomicina.**

30 Prioridad: **23.08.2001 US 314448 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.04.2010

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Wong, Michelle, Pik-han;**
Minick, Kasey, Jon;
Babiole Saunier, Maggy;
Bizec, Jean-Claude;
Fetz, Andrea y
Schoch, Christian

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 337 130 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición oftálmica que comprende una ascomicina.

5 Esta invención se relaciona con composiciones oftálmicas, por ejemplo, geles, que comprenden una ascomicina o un compuesto de la clase FK 506 para administración una vez al día.

10 Hemos encontrado que las composiciones oftálmicas se tienen que aplicar frecuentemente típicamente dos a cuatro veces al día y que tal administración repetida no es óptima en la práctica, por ejemplo para tratamiento óptico de pacientes siempre ha tenido el medicamento disponible y el paciente es interrumpido varias veces al día. Tal administración múltiple de un fármaco, en particular de una composición oftálmica, conduce generalmente al problema de sobredosificación y/o subdosificación, la sobredosificación puede generar típicamente irritación ocular, mientras que la subdosificación puede típicamente conducir a recurrencia de los síntomas.

15 Subsiste así la necesidad para una llamada administración una vez al día de fármacos oftálmicos.

20 FK506 es un antibiótico macrolida que se produce por *Streptomyces tsukubaensis* No 9993. También es un potente inmunosupresor. La estructura del FK506 se da en el apéndice al Índice Merck, 11ra Edición como el ítem A5. Los métodos de preparación del FK506 se describen en la EP 184162. Un gran número de derivados, antagonistas, agonistas y análogos de FK506, que retienen la estructura básica y por lo menos una de las propiedades biológicas se conocen (por ejemplo propiedades inmunológicas) del FK506. Estos compuestos se describen en un gran número de publicaciones, por ejemplo EP 184162, EP 315978, EP 323042, EP 423714, EP 427680, EP 465426, EP 474126, WO 91/13889, WO 91/19495, EP 484936, EP 532088, EP 532089, EP 569337, EP 626385, WO 93/5059 y similares. Las ascomicinas y sus derivados, que incluyen el FK506, se denominan en adelante como "ascomicinas".

25 Las ascomicinas preferidas para uso en la presente invención incluyen el FK506; 33-epi-cloro-33-desoxi-ascomicina como se describe en el Ejemplo 66a en la EP 427680 (en adelante denominada como Compuesto A); {[1E-(1R,3R,4R)]1R,4S,5R,6S,9R,10E,13S,15S,16R,17S,19S,20S}-9-etil-6,16, 20-trihidroxi-4-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil)-1-metilvinil]-15,17-dimetoxi-5,11,13,19-tetrametil-3-oxa-22-aza-triciclo[18.6.1.0(1,22)]heptacos-10-eno-2,8,21,27-tetraona como se describe en los Ejemplos 6d y 71 en la EP 569 337; y {1R,5Z,9S,12S-[1E-(1R,3R,4R)], 13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}17-etil-1,14-dihidroxi-12-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil)-1-metilvinil]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo(22.3.1.0(4,9)]octacos-5,18-dieno-2,3,10,16-tetraona, también conocida como 5.6-dehidro-ascomicina como se describe en el Ejemplo 8 en la EP 626 385. Se prefiere particularmente el Compuesto A.

35 Hemos encontrado que las composiciones que comprenden una ascomicina se pueden formular para administración una vez al día lo cual proporciona un efecto terapéutico de la ascomicina en el ojo durante 24 horas y tales composiciones sorprendentemente son bien toleradas. Más aún, dicha composición para una vez al día produce un resultado clínico más reproducible y altamente confiable en un paciente tratado con ésta.

40 Por lo tanto, en un aspecto la presente invención proporciona una composición oftálmica acuosa estabilizada que se adapta para administración tópica una vez al día a los ojos que consiste de una ascomicina (en adelante composiciones de la presente invención) y por lo menos un polímero seleccionado de

- 45 i) un co-polímero en bloque o co-polímero de polioxietileno-polioxipropileno; y
- ii) un homo- o co-polímero de ácido acrílico, en donde dicho homo o co-polímero de ácido acrílico se retícula, y un agente que mejora la tonicidad, un amortiguador y un conservante.

50 La concentración de una ascomicina es preferiblemente de aproximadamente 0.005-3.0%, más preferiblemente de 0.01-1.5 por peso con base en el peso total de la composición. Si se desea, las composiciones de la presente invención pueden estar en la forma de una suspensión, por ejemplo que contiene partículas de una ascomicina por ejemplo con un diámetro de partícula medio de 0.2 a 900 nm.

55 Los solicitantes han encontrado composiciones de la presente invención con viscosidad moderada, por ejemplo de 50 a 2000, por ejemplo aproximadamente 100 a 1000, mPa es a 20-25°C, que son confortables para aplicar. Luego de la instilación en el ojo, la viscosidad de las composiciones de la presente invención se puede incrementar o reducir. Preferiblemente la viscosidad se reduce luego de la instilación en el ojo. Las composiciones de la presente invención tienen todavía una excelente retención después de la instilación en el ojo.

60 Las composiciones de la presente invención pueden comprender excipientes farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para composiciones oftálmicas. Por ejemplo los excipientes y/o composiciones de la presente invención no deben afectar significativamente el sistema lagrimal ni la película de lágrima ocular.

65 La información sobre las propiedades, especificaciones y características se describen por ejemplo en textos estándar tal como Fiedler, H.P.; 1996; Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete; Editio Cantor Verlag Aulendorf (Germany), and Kibbe, A.H.; 2000; Handbook of Pharmaceutical Excipients, a joint publication of

ES 2 337 130 T3

Pharmaceutical Press, London (UK), and American Pharmaceutical Association, Washington (US) así como también folletos de los fabricantes, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia.

Las composiciones de la presente invención contienen

1.1 copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y preferiblemente co-polímeros de bloque. Preferiblemente el número de polímeros de polioxipropileno es de aproximadamente 10 a aproximadamente 60. Preferiblemente el número de polímero de polioxietileno es de aproximadamente 10 a aproximadamente 150. Ejemplos incluyen aquellos conocidos y disponibles comercialmente bajo los nombres comerciales Lutrol® y Poloxamer® (Fiedler, *loc. cit.*, p. 1200, 1203; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, página 386) y en particular Poloxamer® 407 y Lutol® F127, que tienen un punto de fusión de aproximadamente 52 a 57°C; y

1.2 homo- y co-polímeros de ácido acrílico, que son reticulados, preferiblemente carboxipolimetileno. Los pesos moleculares preferidos están entre aproximadamente 500,000, preferiblemente de 1,000,000 a aproximadamente 10,000,000 de Daltons. Preferiblemente, los grupos ácidos comprendidos entre 56 y 68% en peso del polímero total. Preferiblemente se reticulan con un polioliol, por ejemplo

1.2.1 con divinil glicol, tal como aquellos conocidos y disponibles comercialmente bajo el nombre comercial Noveon® de BFGoodrich, y en particular Noveon® AA-1, o

1.2.2 con alisucrosa o alipentaeritritol, tal como aquellos conocidos y disponibles comercialmente bajo los nombres comerciales Carbopol® de BFGoodrich. Ejemplos incluyen aquellos conocidos y disponibles comercialmente bajo el nombre comercial Carbopol® y en particular Carbopol® 934P, 974P, 980,981 y 984.

Las cantidades exactas de polímero/componentes espesantes pueden variar dentro de límites amplios, por ejemplo para producir una composición de la presente invención dentro de la viscosidad indicada anteriormente. Por ejemplo la cantidad puede ser de por ejemplo 0.05 a 10%, en peso de la composición total.

La presente invención proporciona composiciones oftálmicas que comprenden una ascomicina y por lo menos un polímero tal como i) un co-polímero de polioxietileno-polioxipropileno o co-polímero de bloque, y ii) un polímero de ácido acrílico reticulado, por ejemplo como se describió anteriormente, por ejemplo adaptado para administración tópica una vez al día al ojo.

Preferiblemente el polímero/componentes espesantes i) y ii) están presentes por ejemplo en una relación de peso de i): ii) de por ejemplo 1:200 a 1:5, por ejemplo 1:50 a 1:20.

Las composiciones de la presente invención contienen adicionalmente (2.) un agente que mejora la tonicidad. Los agentes que mejoran la tonicidad adecuados son, por ejemplo

2.1 compuestos iónicos, tal como metal alcali o haluros de metales alcalino térreos, tal como CaCl₂, KBr, KCl, LiCl, NaI, NaBr o NaCl, o ácido bórico, y/o

2.2 compuestos no iónicos tal como urea, glicerol, sorbitol, manitol, propilen glicol, o dextrosa.

De manera conveniente, los agentes que mejoran la tonicidad suficientes se agregan para impartir a la composición oftálmica lista para uso una osmolalidad de aproximadamente 50 a 1000 mOsmol, se prefiere de 100 a 400 mOsmol, se prefiere de 200 a 400 mOsmol y se prefiere aún más de 280 a 350 mOsmol.

Para el ajuste de pH, preferiblemente a un pH fisiológico, la composición de la presente invención contiene (3.) un sistema de amortiguador farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sustancias de refuerzos son acetato, ascorbato, borato, hidrogen carbonato/carbonato, citrato, gluconato, lactato, fosfato, propionato y trometamina (tris-(hidroximetil)-aminometano, TRIS) amortiguadores. Se prefiere el amortiguador trometamina. La sustancia amortiguadora agregada tiene típicamente una cantidad para asegurar y mantener una tolerancia fisiológica de rango de pH tolerable. El rango de pH está generalmente en el rango dentro de 4 a 9, preferiblemente de 4.5 a 8.5 y más preferiblemente de 5.0 a 8.2.

Las composiciones de la presente invención contiene adicionalmente (4.) un conservante, por ejemplo en almacenamiento o para inhibir el crecimiento microbiano después de abrir un recipiente cerrado que aloja tal una composición y que expone tal una composición al aire. Un conservante se puede seleccionar típicamente de por ejemplo

4.1 un compuesto de amonio cuaternario tal como por ejemplo cloruro de benzalconio (cloruro de N=bencil-N-(C8-C18-alkil)-N,N-dimetilamonio), cloruro de benzoxonio, cetrimida (bromuro de hexadecil-trimetilamonio) o similares.

4.2 sales de alquil-mercurio de ácido tiosalicílico, al como por ejemplo tiomersal, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico o borato fenilmercúrico,

4.3 parabenos, tal como por ejemplo metilparabeno o propilparabeno

ES 2 337 130 T3

4.4 alcoholes, tal como por ejemplo clorobutanol, alcohol bencílico o fenil etanol,

4.5 derivados biguanida, tal como por ejemplo clorohexidina o biguanida polihexametileno,

5 4.6 perborato sódico,

4.7 imidazolidinil urea como se conoce y está disponible comercialmente bajo el nombre comercial Germal®II,

4.8 ácido sórbico,

10

4.9 complejos de oxiclоро estabilizados tal como se conoce y disponibles comercialmente bajo el nombre comercial Punte®,

15

4.10 resinas de condensación de poliglicol-poliamina, tal como se conocen y están disponibles comercialmente por ejemplo bajo el nombre comercial Poliquest® de Henkel KGaA, y/o

4.11 una mezcla de cualquiera de los componentes 4.1 a 4.10.

20

Los conservantes preferidos son compuestos de amonio cuaternario, en particular cloruro de benzalconio y cetrimida. Cuando es apropiado, una cantidad suficiente de conservantes se agrega a la composición oftálmica para asegurar la protección contra contaminaciones secundarias durante uso originadas por bacterias y hongos, por ejemplo los conservantes preferidos están presentes en una cantidad de aproximadamente 0.001-0.02%.

25

Una composición farmacéutica puede requerir adicionalmente la presencia de un solubilizante (5.). Un solubilizante adecuado para una composición relaciona anteriormente es por ejemplo

5.1 octilfenoxi-poli(etileno)etanol (tiloxapol) conocido y disponible comercialmente bajo el nombre comercial Triton®, por ejemplo Triton® WR 1339, (Fiedler, *loc. cit.*, p 1609),

30

5.2 ésteres de ácidos grasos de polietilén glicol gliceril. Los ésteres de ácidos grasos pueden incluir ésteres de ácidos grasos mono y/o di y/o tri. Los constituyentes de ácidos grasos pueden incluir ácidos grasos saturados e insaturados que tienen una cadena larga de éster. El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos saturados e insaturados que tienen una longitud de cadena de por ejemplo C8-C20. Los polietilén glicoles pueden tener por ejemplo de 5 a 40 unidades [CH₂-CH₂-O] por ejemplo 5 o 30 unidades. Particularmente adecuado es el monoestearato de polietilén glicol glicerilo (15) o polietilén glicol monooleato glicerilo (15) que está comercialmente disponible, por ejemplo bajo los nombres comerciales TGMS®-15 o TGMO®-15, respectivamente, por ejemplo de Nikko Chemicals Co., Ltd. Adicionalmente el polietilén glicol monooleato glicerilo (30) adecuado que está disponible comercialmente, por ejemplo bajo el nombre comercial Tagat® O, por ejemplo de Goldschmidt (H. Fiedler, *loc cit*, vol. 2, p. 1502-1503). Adicionalmente los ésteres de ácidos grasos de polietilén glicol glicerilo C₈-C₁₀ adecuados con de 5 a 10 unidades [CH₂-CH₂-O], por ejemplo 7 unidades, por ejemplo Cetiol® HE, o Labrasol®.

35

40

5.3 ésteres de ácido graso de polioxietileno C₈-C₂₀, por ejemplo ésteres de ácido esteárico de polioxietileno del tipo conocido y disponible comercialmente bajo el nombre comercial Myrj® (Fiedler, *loc. cit.*, 2, p. 1042) o Brij® (Fiedler, *loc. cit.*, p. 259; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, p. 367). Un producto especialmente preferido de ésta clase es Myrj® 52 que tiene un D25 de aproximadamente 1.1, un punto de fusión de aproximadamente 40 a 44°C, un valor HLB de aproximadamente 16.9, un valor ácido de aproximadamente 0 a 1 y un valor de saponificación de aproximadamente 25 a 35,

45

5.4 ésteres de glicerol (Fiedler, *loc. cit.*, p. 701),

50

5.5 ciclodextrinas, por ejemplo α -, β - o γ -ciclodextrina, por ejemplo derivados alquilada, hidroxialquilada, carboxialquilada o alquiloxicarbonilalquilada, o mono- o diglicosil- α -, β - o γ -ciclodextrina, mono- o dimaltosil- α -, β - o γ -ciclodextrina o panosil-ciclodextrina, por ejemplo tal como se conoce y está disponible comercialmente bajo el nombre comercial Cavamax® o Cavasol® de Wacker Chemie. En producto especialmente preferido de ésta clase es hidroxipropil- γ -ciclodextrin, por ejemplo como se conoce y está disponible comercialmente bajo el nombre comercial Cavasol® W7 HP o Cavasol® W8 HP. También se puede utilizar una mezcla de ciclodextrinas.

55

5.6 ésteres de ácido graso de polioxietileno-sorbitan-C₈₋₂₀ (polisorbatos) por ejemplo producidos por co-polimerización de óxido de etileno con ésteres de ácido grasos de un sorbitol y sus anhídridos de por ejemplo mono- y tri-laurilo, palmitilo, estearilo y ésteres de oleilo por ejemplo del tipo conocido y disponible comercialmente bajo el nombre comercial Tween® (Fiedler, *loc. cit.*, p. 1615) que incluye los productos Tween®

60

20 [polioxietileno(20)sorbitanmonolaurato],

65

21 [polioxietileno(4)sorbitanmonolaurato],

40 [polioxietileno(20)sorbitanmonopalmitato],

ES 2 337 130 T3

60 [polioxietileno(20)sorbitanmonoostearato],

65 [polioxietileno(20)sorbitantristearato],

5 80 [polioxietileno(20)sorbitanmonooleato],

81 [polioxietileno(5)sorbitanmonooleato],

85 [polioxietileno(20)sorbitantrioleato].

10

Productos especialmente preferidos de ésta clases son Tween[®]20 y Tween[®]80.

5.7 los productos de reacción de aceites vegetales hidrogenados o naturales y etilen glicol, es decir aceites vegetales hidrogenados o polioxietileno glicolados naturales, por ejemplo aceites de ricina hidrogenado o natural poli-oxietileno glicolado. Tales productos se pueden obtener en forma conocida, por ejemplo mediante la reacción de un aceite de ricino hidrogenado o natural o reacciones de los mismos con óxido de etileno, por ejemplo en una relación molar de aproximadamente 1:35 a aproximadamente 1:60, con remoción óptima de componentes de polietilén glicol libres de producto, por ejemplo de acuerdo con los métodos descritos en German Auslegeschriften 1,182,388 y 1,518,819. Especialmente adecuados son las varias tensidas disponibles bajo el nombre comercial Cremophor. Particularmente adecuados son los productos Cremophor RH 40 que tienen una saponificación no. ca. 50-60, un ácido no.=<1, un todo no.=<1, un contenido de agua (Fischer)=<2%, un n_D^{60} =ca.1,453-1,457 y un HLB=ca. 14-16; Cremophor RH 60 que tiene una saponificación no.=ca. 40-50, un ácido no. =<1, un todo no.=<1, un contenido de agua (Fischer)=ca. 4.5-5.5%, un n_D^{25} =ca.1.453-1,457 y un HLB=ca.15-17; y Cremophor EL que tiene un peso molecular (por osmometría de corriente)=ca. 1630, una saponificación no.=ca. 65-70, un ácido no.=ca. 2, un yodo no.=ca. 28-32 y un n_D^{25} =ca.1.471 (c.f. Fiedler *loc. cit.* p. 326-327). También adecuado para uso en ésta categoría son las varias tensidas disponibles bajo el nombre comercial Nikkol, por ejemplo Nikkol HCO-60. Dicho producto NIKKOL HCO-60 es un producto de reacción de aceite de resina hidrogenado y óxido de etileno que exhibe las siguientes características: ácido no.=ca. 0.3; saponificación no.=ca. 47.4; valor hidroxí=ca. 42.5. pH (5%)=ca. 4.6; Color APHA=ca. 40; m.p.=ca. 36.0°C.; Punto de congelamiento=ca. 32.4°C.; contenido H₂O (% , KF)=ca. 0.03, y/o

30

5.8 mezclas de los componentes 5.1 a 5.7.

Los solubilizantes especialmente preferidos son Cremofor EL, Cremofor RH 40, tiloxapol y ciclodextrinas. La concentración utilizada depende especialmente de la concentración del ingrediente activo. La cantidad agregada es típicamente suficiente para solubilizar el ingrediente activo. Por ejemplo, la concentración del solubilizante es de 0.1 a 5000 veces la concentración del ingrediente activo, preferiblemente 0.5 a 1000, por ejemplo 1 a 500.

Excipientes adicionales pueden estar comprendidos en las composiciones de la presente invención, que pueden en particular funcionar como un estabilizante/solubilizante combinado. Tal un estabilizante/solubilizante adicional combinado es por ejemplo una ciclodextrina o una mezcla de ciclodextrinas. Una ciclodextrina preferida se selecciona en particular del grupo de α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina metilada aleatoriamente y dimetil- γ -ciclodextrina. La cantidad está generalmente en el rango de entre aproximadamente 0.01 a aproximadamente 90% en peso, más preferiblemente en el rango de entre 0.1-20% en peso.

45

Las composiciones oftálmicas pueden comprender excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, tal como (6.) emulsificantes, (7.) agentes humectantes o (8.) rellenos, tal como, por ejemplo polietilén glicoles (Fiedler, *loc. cit.*, p. 2108, Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, p 392) tal como PEG 200, 300, 400 y 600, o Carbowax[®] 1000, 1500, 4000, 6000 y 10000.

50

Los excipientes que se puedan utilizar se desea se listan adelante pero no están destinados a limitar de ninguna forma el alcance de los posibles excipientes. Ellos son especialmente (9.) agentes complejantes, tal como tetraacetato etilendiamina de disodio, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), (10.) antioxidantes, tal como ácido ascórbico, acetilcisteína, cisteína, sulfato de hidrogen sodio, hidroxianisol butilado, hdroxitolueno butilado o acetato de alfa-tocoferol; (11.) estabilizantes, tal como tiourea, tiosorbitol, sulfosuccinato dioctil de sodio o monotioglicerol; o (12.) otros excipientes, tal como, por ejemplo, éster de sorbitol de ácido laurico, oleato de trietanol amina o éster de ácido palmótico. Los excipientes preferidos son agentes complejantes, tal como disodio-EDTA. La cantidad y el tipo de excipientes agregado está de acuerdo con los requerimientos particulares y está generalmente en el rango de entre aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 90% en peso.

60

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones adicionales que comprenden (13.) un portador oftálmico. Tales portadores se adaptan típicamente para administración tópica, y son por ejemplo

13.1 agua,

65

13.2 mezclas de agua y disolventes miscibles en agua, tal como alcoholes C₁- a C₇,

ES 2 337 130 T3

13.3 aceites vegetales o aceites minerales que comprenden de 0.5 a 5% en peso de hidroxietil-celulosa, etil oleato, carboximetil-celulosa, povidona,

5 13.4 polímeros de solubles en agua para usos oftálmicos, tal como, por ejemplo, derivados de celulosa, tal como metilcelulosa, sales de metales alcalinos de carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxipropil-celulosa e hidroxipropilcelulosa,

13.5 acrilatos o metacrilatos, tal como sales de ácido poliacrílico o etil acrilato, poli-acrilamidas,

10 13.6 productos naturales, tal como gelatina, alginatos, pectinas, tragacanto, goma karaya, goma gellan tal como Gelrite®, goma xantano, carrageenina, agar y acacia,

13.7 derivados de almidón, tal como acetato de almidón y almidón de hidroxipropilo,

15 13.8 productos sintéticos, tal como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polivinil metil éter, óxido de polietileno, o

13.9 mezclas de éstos polímeros.

20 Los portadores preferidos son agua, derivados de celulosa, tal como metilcelulosa, sales de metales alcali de carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, o mezclas de los mismos. La concentración de el portador es, por ejemplo, de 1 a 100 000 veces la concentración del ingrediente activo.

25 Se apreciará que aunque los excipientes se han descrito anteriormente con referencia a una función particular cualquier excipiente particular puede tener funciones múltiples o alternas, por ejemplo la ciclodextrina o una mezcla de ciclodextrinas pueden actuar como por ejemplo estabilizantes, agentes complejantes y/o solubilizantes.

30 Las composiciones de la presente invención son sorprendentemente estables, como se indica por las pruebas convencionales, por ejemplo bajo condiciones de tensión, tal como 15 h a 80°C o 1 mes a 40°C. Las composiciones de la presente invención son estables durante 2 años, aún 3, que muestran menos de 5% de degradación de la ascomicina de 20 a 30°C. Esta sorprendente estabilidad también se observa en una composición acuosa que comprende una ascomicina. Tales composiciones acuosas representan las composiciones oftálmicas preferidas de la presente invención y contienen una ascomicina típicamente en suspensión.

35 Un ejemplo típico de una suspensión de ascomicina acuosa contiene:

1% de Suspensión	%	mg/mL
33-epi-cloro-33-desoxi-ascomicina. (Micronisada)	1%	10 mg/mL
Pluronic F127 NF (Poloxamer 407)	0.1%	1.0 mg/mL
Carbopol 934P NF	0.2%	2.0 mg/mL
Manitol, USP	4.3%	43 mg/mL
Cloruro de Banzalconio	0.015%	0.15 mg/mL
Hidróxido de Sodio	*Ajuste a pH 6.5	*Ajuste a pH 6.5
Agua para inyección	qs 400g	qs 400g

40 La presente invención es también por lo tanto útil para estabilizar una composición acuosa que comprende una ascomicina, en particular que comprende una suspensión de ascomicina.

55 Las composiciones oftálmicas de la presente invención se pueden preparar en forma convencional por ejemplo al mezclar una ascomicina y excipientes apropiados.

60 El relleno se puede efectuar antes o después de esterilización de la mezcla resultante. La esterilización de la composición de la presente invención y el empaque principal se pueden efectuar por ejemplo mediante irradiación gama, mediante tratamiento de óxido de etileno, mediante rayos de electrones, mediante autoclave, mediante tratamiento de microondas, mediante filtración a través de un filtro estéril, o mediante esterilización por vapor.

65 Las composiciones de la presente invención se pueden empacar en forma convencional. La composiciones de la presente invención se pueden almacenar en forma de dosificación unitaria sencilla o múltiple, por ejemplo botellas cerradas, tubos u otros recipientes hechos de vidrio, plástico tal como por ejemplo polietileno, tereftalato de polietileno, o polipropileno, o metal o combinaciones de los mismos. Por ejemplo las botellas pueden contener aproximadamente 1 a 10 ml de las composiciones de la presente invención. El recipiente se puede ajustar con un gotero para facilitar la administración.

ES 2 337 130 T3

Las composiciones de la presente invención se pueden formular de una manera convencional por ejemplo para ser adaptadas particularmente para uso oftálmico tópico. En la medida en que los procedimientos para la formulación no se describen particularmente aquí, tales procedimientos de formulación se pueden por ejemplo conocer en la técnica, o análogos a aquellos conocidos en la técnica o a procedimientos descritos aquí. Se describen procedimientos representativos en por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 19 Ed., Mack Publ., Co., 1995, H. Sucker *et al*, Pharmazeutische Technologie, 2da Edición, Thieme, 1991, R: H. Mueller *et al*, Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneimittelformen, 2da Edición, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1998, L. Lachman *et al*. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3ra Ed, 1986, and Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4ta Ed. Vol. 7, (Springer Verlag, 1971) así como también ediciones posteriores, cuyos contenidos se incorporan todos y como referencia.

Los excipientes utilizados pueden ser por ejemplo aquellos conocidos en la técnica por ejemplo en *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*; y *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, referencias anteriormente, o análogos a aquellos conocidos en la técnica o nuevos excipientes que tiene función análoga aquellos descritos en la técnica o aquí.

Las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento de afecciones inmunológicas del ojo, tal como enfermedades autoinmunes, por ejemplo ojo seco, uveitis, queratoplastia o queratitis crónica; afecciones alérgicas, por ejemplo conjuntivitis primaveral; afecciones inflamatorias o trasplantes de córnea, y en particular de ojo seco, y se pueden utilizar para el tratamiento y prevención de signos y síntomas de la afección ocular como se indica por ejemplo en ensayos de animal estándar y en ensayos clínicos.

Una prueba con animales comprende una prueba Draize modificada en tres conejos albinos en donde la capacidad de tolerancia ocular después de una instilación de dosis única de 50 microlitros de la composición de la presente invención en la superficie ocular se muestra para los 15 minutos posteriores a la instilación después de 1, 2 y 7 días. La capacidad de tolerancia se basa en la consideración del examen visual de los siguientes parámetros: inconformidad como se juzga por parpadeo o cierre parcial/completo del ojo, duración de la inconformidad, descarga, enrojecimiento de la conjuntiva, (conjuntiva palpebral y bulbar), equimosis de conjuntiva (hinchamiento), grado de opacidad de la cornea y área de la córnea involucrada, e influencia patológica sobre el iris.

Un ensayo clínico se puede efectuar para probar la eficacia y la capacidad de tolerancia de aproximadamente 30 a 40 microlitros de composiciones de la presente invención que contienen 1% de una ascomicina administrada una vez al día por instilación sobre la superficie ocular, por ejemplo la parte interna inferior del párpado, a grupos de, por ejemplo 10 a 25, voluntarios saludables, o pacientes que sufren de conjuntivitis alérgica. El ensayo dura por ejemplo 8 días.

Los sujetos se examinan para determinar el efecto contra la conjuntivitis, por ejemplo el inicio de acción rápido y la duración prolongada de acción y la buena capacidad de tolerancia, por ejemplo la falta de irritación significativa o enrojecimiento.

Adicionalmente la biodisponibilidad de las composiciones de la presente invención de los anteriores ensayos se puede determinar por la absorción en la conjuntiva o los tejidos circundantes.

La biodisponibilidad de una composición oftálmica de una vez al día se puede evaluar con el ensayo farmacocinético descrito adelante:

Un volumen fijo, por ejemplo 50 microlitros, de la formulación oftálmica se instila en la parte superior de la conjuntiva de los conejos. Toman muestras de lágrimas, conjuntiva bulbar, cornea y esclerótica después de 5, 15, 30 minutos, o, 1, 8, 16, o 20 h. Se extraen muestras para determinación de ascomicina relacionadas con la cantidad de peso húmedo de tejido o lágrimas. La ascomicina se determina utilizando cromatografía líquida ligada al método validado de espectrografía de masa (LC-MS).

La retención de una composición oftálmica de una vez al día dirigida se puede evaluar con pruebas de retención descritas adelante:

El párpado superior de un ojo de un conejo se retira cuidadosamente del globo ocular y se instila la sustancia de prueba en la parte superior de la conjuntiva bulbar utilizando una pipeta automática calibrada. El párpado se cierra gentilmente durante aproximadamente un segundo. Después de 5 min, 1 hora, 4 horas, 8 horas, 16 horas o 24 horas se mantiene una tira de prueba Schirmer pesada en el "cul-de-sac" entre el párpado inferior y la parte temporal del globo ocular durante exactamente un minuto. Las lágrimas absorbidas recolectadas en cada tira de prueba Schirmer se pesan inmediatamente y se determina el contenido de ascomicina por ejemplo después del extraer las tiras mediante cromatografía líquida/espectrometría de masa de ionización química ión negativo utilizando un análogo deuterado de la ascomicina como estándar interno. Las tiras se pueden mantener congeladas hasta pruebas analíticas del contenido de ascomicina.

La cantidad exacta de la ascomicina a ser administrada dependerá naturalmente de una variedad de factores, por ejemplo elección de la sal, excipientes, propiedades de formulación, y severidad de la afección. De manera conveniente, la composición de la presente invención se administra a la cornea una vez al día, por ejemplo después del desayuno.

ES 2 337 130 T3

Preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 microlitros, por ejemplo de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 microlitros, se administran, por ejemplo utilizando un gotero.

5 La dosis diaria de la ascomicina a ser administrada es de aproximadamente 1 microgramo/kg a aproximadamente 5 microgramos/kg. Para mamíferos más grandes, por ejemplo un mamífero de 70 kg tal como un humano, se indica una dosis de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 microgramos.

Por lo tanto, en un aspecto adicional la presente invención proporciona

10 a) una composición oftálmica como se definió anteriormente para uso en el tratamiento de afecciones inmunológicas del ojo, tal como enfermedades autoinmunes, por ejemplo ojo seco, uveitis, queratoplastia o queratitis crónica; afecciones alérgicas, por ejemplo conjuntivitis primaveral; afecciones inflamatorias o trasplantes de cornea, en particular ojo seco, o una afección que se puede tratar mediante terapia con ascomicina, o

15 el uso de una composición de la presente invención a la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones inmunológicas del ojo, tal como enfermedades autoinmunes, por ejemplo ojo seco, uveitis, queratoplastia o queratitis crónica; afecciones alérgicas, por ejemplo conjuntivitis primaveral, afecciones inflamatorias o trasplantes de cornea, en particular ojo seco, o una afección que se puede tratar mediante
20 terapia con ascomicina.

Todos los porcentajes dados aquí son peso/peso excepto donde se indique otra cosa.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 337 130 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición oftálmica acuosa estabilizada adaptada para administración tópica una vez al día al ojo que consiste de una ascomicina y por lo menos un polímero seleccionado de

i) un co-polímero de polioxietileno-polioxipropileno o co-polímero de bloque, y

10 ii) un homo- o co-polímero de ácido acrílico en donde dicho homo- o co-polímero de ácido acrílico se retícula; y un agente mejorador de la tonicidad como un amortiguador, y un conservante.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un portador oftálmico.

15 3. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en donde la ascomicina es 33-epi-cloro-33-desoxi-ascomicina.

20 4. Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones inmunológicas del ojo, tal como enfermedades autoinmunes, por ejemplo ojo seco, uveítis, queratoplastia o queratitis crónica; afecciones alérgicas, por ejemplo conjuntivitis primaveral; afecciones inflamatorias o trasplantes de cornea u otra afección que se puede tratar mediante terapia con ascomicina.

25 5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4 en la preparación de un medicamento para el tratamiento del ojo seco.

30

35

40

45

50

55

60

65