



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 627**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4706** (2006.01)  
**A61K 31/4709** (2006.01)  
**A61K 31/473** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03752885 .8**  
96 Fecha de presentación : **14.05.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1558254**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

54 Título: **Uso de compuestos de 4-aminoquinolinas para el tratamiento de trastornos inflamatorios oculares.**

30 Prioridad: **17.05.2002 US 380926 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.04.2011**

73 Titular/es: **Rajeev Raut**  
**27 Manisha, 2 A Moledina Road**  
**Pune 411 001, IN**

72 Inventor/es: **Raut, Rajeev**

74 Agente: **Illescas Taboada, Manuel**

ES 2 356 627 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

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° 60/380926 presentada el 17 de mayo del 2002.

5 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de 4-aminoquinolinas para su uso en el tratamiento de inflamación ocular de etiología diversa tales como factores de enfermedades inmunológicas, cirugía, lesión química o mecánica, lesión debida a exposición a radiación, rayos infrarrojos o ultravioleta, cambios o distrofias degenerativos, etiología alérgica o infecciosa. Dicha inflamación ocular también puede presentarse como xeroftalmia o un trastorno de la superficie ocular.

10 Más particularmente, esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden uno o más compuestos de 4-aminoquinolinas, usados para el tratamiento de la malaria y de la artritis reumatoide, para el tratamiento de la inflamación ocular.

15 Más específicamente, esta invención se refiere a una composición farmacéutica oftálmica que comprende uno o más compuestos de 4-aminoquinolinas, o uno de sus análogos o sales farmacéuticamente aceptables, como los únicos ingredientes activos para su uso en la prevención o tratamiento de inflamación ocular, a excepción de conjuntivitis asociada con la frecuencia de complicaciones de otras enfermedades que pueden agravarse por infecciones primarias adenovirales, rinovirales, coronavirus humano o virus de la gripe, en el que la composición farmacéutica oftálmica comprende entre 0,001 nanogramos por ml y 1,00 mg por ml de los ingredientes activos y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable y en el que dicha composición farmacéutica oftálmica se administra en forma de gotas oftálmicas en una dosis de una a diez gotas al día en el ojo, a intervalos de una a diez veces al día.

20 Adicionalmente, esta invención se refiere a una composición farmacéutica oftálmica que comprende uno o más compuestos 4-aminoquinolina, o uno de sus análogos o sales farmacéuticamente aceptables como los únicos ingredientes activos para su uso en la prevención o tratamiento de lesiones oculares debido a la exposición por radiación, rayos infrarrojo o ultravioleta, traumatismo debido a cirugía, factores inmunológicos, lesión mecánica o química, en el que la composición farmacéutica oftálmica comprende entre 0,001 nanogramos por ml y 1,00 mg por ml de los ingredientes activos y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable y en el que dicha composición farmacéutica oftálmica se administra en forma de gotas oftálmicas en una dosis de una a diez gotas diarias en el ojo, a intervalos de una a diez veces al día. Las composiciones farmacéuticas oftálmicas, mencionadas anteriormente, permiten administrar, directamente en el ojo, los compuestos 4-aminoquinolinas a través de las rutas corneal, conjuntiva, subconjuntiva e intravítrea para alcanzar niveles oculares prolongados del agente activo, sin administración oral o parenteral. La administración ocular evita los graves efectos secundarios de administrar sistémicamente los compuestos 4-aminoquinolinas, manteniendo al mismo tiempo niveles de dosificación eficaces en el ojo. La cloroquina, un fármaco genérico representativo, nunca se ha usado para el tratamiento ocular mediante la composición y el uso descrito en este documento.

35 Los trastornos inflamatorios oculares se han identificado histológicamente como complejos y amenazantes para la visión. Aunque para su tratamiento existen numerosos agentes y composiciones farmacéuticas, su perfil, en cuanto a efectos secundarios, y eficacia no son muy deseados. Los efectos secundarios no pueden aceptarse en un paciente en particular o si se requiere su uso prolongado. La presente invención proporciona una nueva y original composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de inflamación ocular.

40 La inflamación ocular puede localizarse en un ojo, en los dos o puede formar parte de un proceso inflamatorio más generalizado. Su etiología puede ser infección, alergia, reacciones inmunológicas o como respuesta a cirugía, lesión o deberse a otras causas. La inflamación ocular produce dolor, irritación, lagrimeo, amenaza la función visual del ojo y también puede cambiar las propiedades ópticas del ojo. La inflamación puede presentarse como uveítis o queratoconjuntivitis. La inflamación también puede presentarse como "xeroftalmia" o como un trastorno de la superficie ocular.

45 La uveítis es una inflamación de la úvea, la capa central del tejido por detrás del blanco del ojo. Se sabe poco sobre la causa de la uveítis, pero se la asocian diversas enfermedades. La uveítis se ha tratado con diversas clases de compuestos, incluyendo agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos tales como dexametasona, fluorometolona, prednisolona, indometacina, aspirina, flubiprofeno y diclofenaco. Sin embargo, varios casos de uveítis no son sensibles o se hacen resistentes a estos fármacos. Kulkarni P., 17 (2) JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS 181-7 (2001). Con el uso tópico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos se han descrito graves efectos secundarios, que incluyen cataratas, glaucoma, cicatrización tardía de heridas y producción modificada de prostaglandinas, *Id.*, en 181 y agravantes en la cornea, que incluyen ulceración, perforación, ablandamiento de la cornea y de la esclerótica. Guidera, AC, Luchs, JI, Udell, IJ, 108 OPHTHALMOLOGY 936-944 (2001). Se sabe que los esteroides producen presión ocular aumentada, cataratas, sobreinfecciones e inmunidad reducida a infecciones. Olsen, EG & Davanger M, 62(6) ACTA OPHTHALMOL 893-9 (1984).

En la uveítis se usa, por vía oral, Tracolimus, un inmunosupresor más novedoso, pero puede producir graves efectos secundarios similares a los observados con la ciclosporina, que incluyen disfunción renal y trastornos neurológicos. Kulkarni, en 183. El uso de Ciclosporina A está adicionalmente limitado por su baja penetración en el ojo. Van der Bijl, P, van Eyk, AD & Meyer, D 20(5) CC:\PROGRAM FILES\MY DOCUMENTS\DR RAUTPCT DRAFT.DOCORNEA 505-8, 505 (2001). También se han usado inhibidores de la aldosa reductasa, especialmente en pacientes diabéticos. Patente de Estados Unidos N° 4.600.717, de York. La fibronectina también ha tratado de mejorar la cicatrización, pero la velocidad de cierre del defecto no se modificó en el grupo tratado. Phan, TM 30(3) Invest Ophthalmol Vis Sci 377-385, 381 (1989).

Para tratar la queratoconjuntivitis vernal se han usado estabilizadores de mastocitos, tales como, Iodoxamina y cromolín sódico tópicos. Avunduk, AM, et al, 107 OPHTHALMOLOGY 1333-1337 (2000). El nedrocromil sódico tiene un perfil de seguridad similar al del cromolín sódico. Verin PJ, Dicker ID, Mortemousque B, 29 (4) CLIN EXP ALLERGY 529-36 (1999). Frecuentemente, la queratoconjuntivitis vernal se controla con esteroides tópicos, pero los efectos secundarios que amenazan la visión son peores que la enfermedad subyacente, que normalmente es auto-limitante y se soluciona con la edad del paciente. Verin, 28(S6) ALLERGY 44 - (1998).

En el tratamiento de úlcera de Mooren, queratoconjuntivitis vernal, queratitis ulcerosa, asociada con artritis reumatoide, uveítis anterior y queratitis punteada de Thygeson, se han usado inmunosupresores tales como Ciclosporina A tópica. Kulkarni, P., 109 OPHTHALMOLOGY 845-850 (2002). En algunos pacientes puede producirse la reepitelización. Field, AJ, Gottsch, JD, 23(4) AUST N ZEALAND J OPHTHALMOLOGY 333-334 (1995). El cidofovir al 1% se ha usado en queratoconjuntivitis adenoviral aguda pero está limitado por toxicidad local que incluye quemosis y queratitis epitelial punteada por inyección conjuntival durante el transcurso del tratamiento e infiltrados subepiteliales. Esto puede producir un eritema atípico y molesto en la piel de los párpados e inyección conjuntival pronunciada que podría diferenciarse de la inflamación conjuntival adenoviral en solitario. Hillenkamp, et al 109 OPHTHALMOLOGY 845-850, 847 (2002).

Los investigadores han estudiado el uso del factor de crecimiento epidérmico humano en reepitelización postqueratoplastia sin éxito, a pesar de los prometedores datos anteriores en animales, sin beneficio sobre la cicatrización epitelial. Dellaert MJ, et al, 81 BR J OPHTHALMOL 391-395 (1997).

Por consiguiente, existe una necesidad de nuevas composiciones farmacéuticas oftálmicas que traten de manera segura y eficaz los estados de inflamación ocular.

Se ha descrito que las 4-aminoquinolinas tienen una fuerte acción antiinflamatoria y son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Rynes, RI, 36 BR J RHEUMATOL 799-805 (1997). Sin embargo, no se ha publicado o estudiado en el campo oftalmológico. Las propiedades antiinflamatorias de los compuestos farmacéuticos anti-malaria 4-aminoquinolona se conocen bien. No se han usado para tratar la inflamación ocular porque su uso sistémico a dosis elevadas se ha asociado con una extraña, aunque grave, frecuencia de toxicidad ocular que incluye depósitos corneales conocidos como verticillata, pérdida del reflejo foveal, deficiencia de acomodación, maculopatía y retinopatía. Estos efectos pueden ser reversibles o irreversibles.

La retinopatía es el efecto principal y posiblemente más grave ya que es irreversible. Jones, SK, 140(1) BRIT J DERMATOL 3-7, (1999). Sin embargo, se piensa que la toxicidad ocular se produce solamente cuando se superan las dosis de 6,5 mg/kg/día durante un mínimo de cinco (5) años. Cordes, MG, 2000 Southern J Optometry, Poster (2000). [www.optcam3.com/sjo/cordes.htm](http://www.optcam3.com/sjo/cordes.htm). La dosificación de la cloroquina parece ser fundamentalmente el factor más importante en cuanto a la determinación del riesgo de desarrollar una retinopatía. En general, parece que la retinopatía grave en casi en todos los casos está producida por la toma de más de 250 mg de difosfato de cloroquina o 200 mg de sulfato de cloroquina al día hasta una cantidad total superior a 100 gramos. Sin superar esta dosificación diaria, se ha observado que es posible que los pacientes tomen cloroquina durante nueve años sin desarrollar una retinopatía clínicamente evidente. En la mayoría de los casos en los que se ha administrado una dosificación diaria ligeramente superior a 250 mg de difosfato de cloroquina, la aparición de una retinopatía definitiva se ha producido de uno a tres años. De acuerdo con Nylander, la mayoría de los pacientes que han desarrollado una retinopatía han recibido casi un total de 300 gramos durante tres años o más. TOXICOLOGY OF THE EYE, Vol. 1, 272 (Grant, M., ed, 2ª edición).

El documento WO 00/66107 se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que incluyen patologías pulmonares, tales como asma, usando agentes anti-malaria mediante administración no sistémica.

El documento US 2002/001335 se refiere a un método que inhibe la formación de metaloproteinasas y sus especies, en los ojos de un paciente que padece al menos una forma de retinitis caracterizada por la presencia de metaloproteinasas, mediante la administración de una dosificación eficaz que incluye un análogo de tetraciclina, sus sales, conjugados o derivados.

El documento WO 03/039546 se refiere un método para el tratamiento de infecciones virales respiratorias en un mamífero que las padece, que comprende administrar, a dicho mamífero, por administración al órgano diana,

una cantidad antiviral eficaz de un compuesto anti-malaria tal como hidroxicloroquina (HCQ). También se refiere al uso de los compuestos anti-malaria para el tratamiento de resfriados.

5 El presente inventor ha descubierto que cuando se usan directamente en el ojo, los compuestos de 4-aminoquinolona no son tóxicos y son muy eficaces en una amplia diversidad de trastornos inflamatorios oculares. Los compuestos de 4-aminoquinolona usados en este documento, en las nuevas composiciones farmacéuticas oftálmicas, se han descrito previamente que son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de la malaria y de la artritis reumatoide. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N<sup>os</sup> 4.421.920 de Baudouin, 5.596.002, de Hofheinz, 5.948.791, también de Hofheinz.

10 Ahora se ha observado que algunos compuestos de 4-aminoquinolona son útiles para la prevención y el tratamiento de inflamación ocular mediante la aplicación de las composiciones en el ojo antes, durante y después de un trastorno inflamatorio, especialmente inflamación en los recubrimientos externo y medio del ojo, tal como xeroftalmia, conjuntivitis, escleritis, queratitis, y uveítis.

15 El primer objeto de la invención es proporcionar un nuevo uso por medio de "procesos de composición", vía y concentración para la administración de fármacos de 4-aminoquinolona directamente en el ojo para tratar, con eficacia mejorada, trastornos inflamatorios oculares.

Otro objeto de la invención es proporcionar niveles intraoculares prolongados estables de las 4-aminoquinolinas.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar niveles intraoculares ininterrumpidos de las 4-aminoquinolinas sin tener que aumentar sus niveles plasmáticos.

20 Otro objeto más de la invención es proporcionar un método de administración a largo plazo, mejorado, para la administración de las 4-aminoquinolinas a pacientes que padecen trastornos inflamatorios oculares.

25 Los objetos de la invención se cumplen y los problemas e inconvenientes asociados con la administración sistémica se superan incorporando las 4-aminoquinolinas en una composición para administrar por vía tópica, directamente en el ojo en forma de colirio. Esta nueva técnica de tratamiento y método de administración da como resultado, inesperadamente, niveles intraoculares prolongados e ininterrumpidos del fármaco activo en mamíferos usando formulaciones que no aumentan necesariamente los niveles plasmáticos del fármaco, y por lo tanto evitan riesgos asociados con niveles de plasma elevados y riesgos consecuentes de toxicidad del fármaco.

30 Los compuestos adecuados para este método de administración incluyen cloroquina, amodiaquina, un isómero o una sal de los mismos, y compuestos estructuralmente similares. Como se ha usado anteriormente, la expresión "sal de los mismos" significa incluir cualquier sal farmacéuticamente adecuada no tóxica de un compuesto descrito anteriormente con las propiedades farmacológicas deseadas en mamíferos. La preparación de dicha sal es bien conocida por los expertos en la ciencia farmacéutica.

35 El presente inventor ha descubierto que los compuestos de 4-aminoquinolona no son tóxicos en los ojos cuando se administran directamente en ellos. La administración ocular permite administrar el compuesto en dosis oculares adecuadas y mantener los niveles intraoculares del compuesto durante periodos prolongados. Cuando los compuestos de 4-aminoquinolona se usan en composiciones farmacéuticas oftálmicas, son eficaces en el tratamiento de inflamación ocular de etiología diversa tales como factores de enfermedades inmunológicas, cirugía, lesión química o mecánica, lesión debida a exposición a la radiación, rayos infrarrojo o ultravioleta, cambios o distrofias degenerativos; urticaria, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, respuestas alérgicas oculares, iritis, 40 iridociclitis, escleritis, episcleritis, coroiditis, neuritis óptica, úlcera de Mooren, queratitis ulcerosa asociada con artritis reumatoide, uveítis anterior, queratitis punteada de Thygeson u otras reacciones inmunológicas; clamidia, ameba, adenovirus, citomegalovirus, toxoplasmosis, tuberculosis o sífilis; uveítis debido a enfermedad de Behcet, pars planitis, uveítis idiopática, sarcoide ocular, oftalmia simpática, vitritis idiopática, vitritis o uveítis resultante de traumatismo.

45 En las patentes de Estados Unidos N<sup>os</sup> 4.421.920 de Baudouin, 5.596.002 y 5.948.791 ambas de Hofheinz, se describen las 4-aminoquinolinas y sus derivados que son particularmente adecuados para el uso de la presente invención y los procesos para preparar las composiciones. Hasta el grado en que estas solicitudes y patentes describen los compuestos de 4-aminoquinolona y sus derivados, que son útiles en la práctica de la presente invención, estas se incorporan en este documento por referencia.

50 En este documento se proporcionan descripciones detalladas de la realización preferida; sin embargo, debe entenderse que la presente invención puede realizarse de varias formas. Por lo tanto, los detalles específicos descritos en este documento no deben interpretarse como limitantes, sino como una base para las reivindicaciones y como una base representativa para enseñar a emplear, a un experto en la materia, la presente invención prácticamente en cualquier sistema, estructura o manera apropiadamente detallada.

Como se ha analizado anteriormente, las composiciones farmacéuticas oftálmicas de esta invención contienen uno o más compuestos de 4-aminoquinolina como componentes activos. Antes de describir esta invención con más detalle, en primer lugar se definirán los siguientes términos.

5 La expresión "alquilo inferior" usada en la presente descripción representa restos hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo y similares. "Halógeno" es cloro, bromo, flúor o yodo. Cuando A en la fórmula I es una cadena de hidrocarburo alifática, se prefieren especialmente cadenas ramificadas, por ejemplo,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$  o  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ .

El término "cicloalquileo" incluye preferiblemente ciclopentilo o ciclohexilo.

10 El término "arilo" incluye convenientemente fenilo o fenilo sustituido, siendo el número de sustituyentes preferiblemente 1-3 y seleccionándose los sustituyentes entre un grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior,  $\text{CF}_3$ , ciano, di-alquilamino inferior o sus N-óxidos, fenilo, fenilo o metilsulfanilo.

15 Además, el término "arilo" incluye convenientemente naftilo, benzo[1,3]dioxol o heterociclos mono- o bicíclicos aromáticos con 1 ó 2 heteroátomos, especialmente N y/o O, por ejemplo piridilo, quinolilo o furilo. Se prefieren anillos tales como fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo o quinolin-4-ilo.

Los compuestos preferidos de fórmula general I son especialmente aquellos en los que  $\text{R}^9$  es cloro,  $\text{R}^{10}$  es hidrógeno, p es 1, A es  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$  y B es un anillo de benceno que está sin sustituir, monosustituido o disustituido.

20 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables que se obtienen a partir de una diversidad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, únicamente a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquil-amonio y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, bitartrato, lactato, fosfato, malato, maleato, fumarato, succinato, acetato, palmoato, oxalato y similares. Entre las sales convencionales que pueden utilizarse se encuentran las sales de bases, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como calcio o magnesio y amonio, o sales de alquilamonio.

30 Por lo tanto, de acuerdo con esta invención, el proceso de la invención consiste en mezclar entre 0,001 nanogramos por ml y 1,00 mg por ml de compuestos de 4-aminoquinolinas, tales como amodiaquina, cloroquina o sus derivados, sus sales e isómeros, tales como, pero sin limitación, sulfato de hidroxicloroquina, fosfato de cloroquina con vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos, por ejemplo, pero sin limitación, agua estéril y, cuando se desee, mezclando adicionalmente ácidos y bases para ajustar el pH, agentes que confieren tonicidad, conservantes antimicrobianos, otros agentes que confieren viscosidad, potenciadores de la absorción adecuados, tales como tensioactivos y agentes estabilizadores.

40 De acuerdo con la presente invención, se describe un proceso para preparar la nueva composición farmacéutica que se ha mencionado anteriormente para aplicación externa en un trastorno inflamatorio ocular en forma de gotas oculares. Este nuevo proceso de preparación, técnica de tratamiento y método de administración dan como resultado inesperadamente un nivel intraocular prolongado y sostenido del fármaco activo en mamíferos usando formulaciones que no elevan necesariamente los niveles plasmáticos de fármaco, y por lo tanto, evitan los riesgos asociados con los niveles plasmáticos elevados e implicaciones de los mismos, tales como toxicidad de los fármacos.

45 Los compuestos adecuados para la administración usando este método incluyen cloroquina, amodiaquina, un isómero o una sal del mismo, y compuestos estructuralmente similares. Como se ha usado anteriormente, la expresión "sal del mismo" pretende incluir cualquier sal no tóxica farmacéuticamente adecuada de un compuesto que se ha descrito anteriormente con las propiedades farmacológicas deseadas en mamíferos. La preparación de una sal de este tipo es bien conocida por los expertos en la materia en la ciencia farmacéutica. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores incluyen: clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, salicilato, citrato, tartrato, bitartrato, lactato, fosfato, malato, maleato, fumarato, succinato, acelato y pamoato, formas ácidas de los mismos.

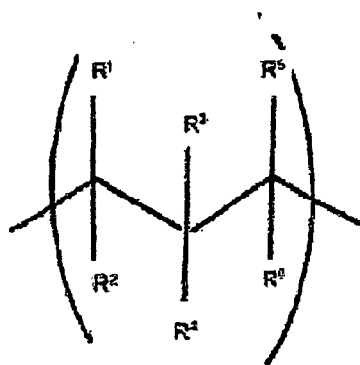
Puede conseguirse un mejor y más completo entendimiento de la invención a partir de la descripción detallada de la realización preferida del mejor modo de la invención como se contempla por el inventor.

55 En este documento se proporcionan descripciones detalladas de la realización preferida; sin embargo, ha de apreciarse que la presente invención puede realizarse en diversas formas. Por lo tanto, los detalles específicos descritos en este documento no se interpretan como limitantes, sino como una base para las reivindicaciones y como una base representativa para mostrar a un experto en la materia cómo emplear la presente invención prácticamente en cualquier sistema, estructura o materia detallada de forma apropiada. Las composiciones descritas

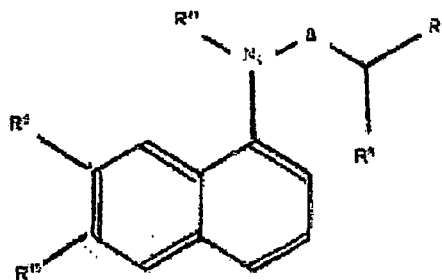
en este documento son una preparación del principio activo, concretamente una 4-aminoquinolina, en una concentración de entre 0,001 nanogramos por ml y 1 mg por ml en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En este momento, la composición descrita se aplicará directamente al ojo de 1 a 10 veces al día. Los ingredientes activos sirven para administrarse en el saco conjuntival en forma de gotas oculares. Además, los ingredientes

- 5  
10  
15  
20
1. ácidos y bases para ajustar el pH;
  2. agentes que confieren tonicidad, tales como sorbitol, glicerina y dextrosa;
  3. conservantes antimicrobianos, para inhibir la contaminación microbiana, tales como otros ésteres del ácido parahidroxibenzoico (sorbato, benzoato, propionato), clorobutanol, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, y mercuriales;
  4. otros agentes que confieren viscosidad, tales como carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y otras gomas;
  5. potenciadores de la adsorción adecuados, tales como tensioactivos, ácidos biliares;
  6. agentes estabilizantes, tales como antioxidantes del tipo bisulfitos y ascorbatos; agentes quelantes de metales, tales como edetato sódico; y potenciadores de la solubilidad de los fármacos, tales como polietilenglicoles. Estos ingredientes adicionales ayudan a preparar soluciones comerciales con la estabilidad adecuada a fin de que no sea necesaria la preparación de compuestos bajo petición. Los otros sinónimos de cloroquina y compuestos relacionados de acuerdo con la invención incluyen 7-cloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)quinolina, fosfato de Quingamin Quingamin, difosfato de Cloroquina Cloroquina, clorhidrato de Cloroquina, fosfato de Cloroquina, sulfato de Cloroquina, cloroquina sulfato de Cloroquina Cloroquina, Quinagamin sulfato de Cloroquina

25 Por consiguiente, en uno de sus aspectos de composición, esta invención se refiere a una composición farmacéutica oftálmica que comprende un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable y una cantidad para tratar la inflamación ocular de un compuesto de 4-aminoquinolina de fórmula I:



##STR11## en la que



A es ##STR12##,  $-(C(R^3)(R^4))_n-$ ;

y

- 30  
35
- $R^1$  a  $R^6$  son hidrógeno o en la que uno o dos de  $R^1$  a  $R^6$  se seleccionan independientemente entre alquilo y los otros sustituyentes son hidrógeno;  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre alquilo, alquenilo o aralquilo, o junto con el átomo de N se refieren a pirrolidina o piperidina, cualquiera de los cuales, o los dos, pueden estar sustituidos con alquilo; y  $n = 0$  ó  $1$ ; o en la que  $R^1$  y  $R^3$  son tri- o tetrametileno;  $R^2$  y  $R^4$  a  $R^6$  son hidrógeno;  $n = 0$ ; y  $R^7$  y  $R^8$  son como se han definido anteriormente; o
  - en la que  $R^1$  y  $R^7$  son metileno o dimetileno y  $n = 1$ , o
  - $R^3$  y  $R^7$  son di- o trimetileno y  $n = 0$ , o
  - $R^3$  y  $R^7$  son di- o trimetileno y  $n = 1$ , o
  - $R^3$  y  $R^7$  son tri- o tetrametileno y  $n = 0$ , o

R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son tri- o tetrametileno y n = 1, o

R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son di- o tri-metileno y n = 1, y los sustituyentes restantes son hidrógeno, excepto R<sup>8</sup> que se selecciona entre alquilo, alquenilo o alquinilo; o

en la que R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son tri- o tetrametileno y n = 1; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno;

5 y R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan entre alquilo, alquenilo o aralquilo o junto con el átomo de N son pirrolidina o piperidina, cualquiera de los cuales, o los dos, pueden estar sustituidos con alquilo;

R<sup>9</sup> es hidrógeno o halógeno; y R<sup>10</sup> es halógeno o trifluorometilo;

R<sup>11</sup> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (1-5 átomos de carbono);

En otro de sus aspectos de composición, el compuesto de 4-aminoquinolina de Fórmula 1,

10 A es ##STR13## o cicloalquileo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>); n es 1-4;



o

15 R<sup>7</sup> es hidrógeno y R<sup>8</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-B y p es 1-3 y B es arilo seleccionado entre fenilo, fenilo mono-, di-, o tri-sustituido con un sustituyente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, ciano, di-alquilamino inferior o sus N-óxidos, feniloxi, fenilo y metilsulfanilo, naftilo, benzo[1,3]dioxol, o heterociclo aromático monocíclico con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

y

R<sup>9</sup> es hidrógeno o halógeno; y R<sup>10</sup> es halógeno o trifluorometilo;

así como sales farmacéuticamente aceptables de compuestos básicos de fórmula I.

20 En el tercero de sus aspectos de composición, la 4-aminoquinolina de Fórmula I es ##STR12##, en la que A es un alquilo de 1 a 5 átomos de carbono sustituidos con un grupo dialquilamino del que cada radical alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o fenilo sustituido con uno o más radicales seleccionados entre carboxi e hidroxilo y radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R<sup>9</sup> es hidrógeno o halógeno; y R<sup>10</sup> es halógeno o trifluorometilo.

25 Se prefieren realizaciones de compuestos de fórmula general I en la que R<sup>9</sup> es hidrógeno y R<sup>10</sup> es cloro son realizaciones preferidas: N<sub>2</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>-dietil-etano-1,2-diamina,

N<sub>2</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>-dietil-etano-1,2-diamina,

N<sub>3</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>-dietil-propano-1,3-diamina,

N<sub>3</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>-dietil-propano-1,3-diamina,

30 (RS)(7-cloro-quinolin-4-il)-(1-metil-pirrolidin-2-il-metil)-amina,

(RS)(7-cloro-quinolin-4-il)-(1-etil-piperidin-3-il)-amina,

(RS)-N<sub>2</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>-dietilpropano-1,2-diamina,

(RS)-N<sub>2</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>-dietil-propano-1,2-diamina,

(S)-N<sub>2</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>-dietil-propano-1,2-diamina,

(R)-N<sub>2</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>-dietil-propano-1,2-diamina,  
 (RS)-(7-cloro-quinolin-4-il)-(1-metil-2-pirrolidin-1-il-etil)-amina,  
 (R)-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>2</sub>,N<sub>2</sub>-dimetil-propano-1,2-diamina,  
 (S)-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>2</sub>,N<sub>2</sub>-dimetilpropano-1,2-diamina,

5 o las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica oftálmica del compuesto de 4-aminoquinolina en la composición oftálmica se selecciona entre el grupo que consiste en (S)-N<sub>2</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>-dimetil-propano-1,2-diamina, (R)-N<sub>2</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>-dimetil-propano-1,2-diamina, N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-2-N<sub>2</sub>,N<sub>2</sub>-trimetil-propano-1,2-diamina, (RS)-(7-cloro-quinolin-4-il)-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amina, o las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

En otra realización preferida, B puede seleccionarse entre el grupo que consiste en fenilo; naftilo; benzo[1,3]dioxol y fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, ciano, di-alquil-amino inferior, N-óxidos de di-alquil-amino inferior, feniloxi, fenilo y metilsulfanilo.

15 Los compuestos preferidos de fórmula general I son especialmente aquellos en los que R<sup>9</sup> es hidrógeno, R<sup>10</sup> es cloro, p es 1, A es -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- y B es un anillo de benceno que está sin sustituir, monosustituido o disustituido. N<sub>1</sub>-(7-Cloro-quinolin-4-il)-N<sub>2</sub>-(3-cloro-bencil)-2-metil-propano-1,2-diamina,

N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>2</sub>-(2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-2-metil-propano-1,2-diamina,

N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>2</sub>-(2-hidroxi-5-metoxi-bencil)-2-metil-propano-1,2-diamina,

20 N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>2</sub>-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-2-metil-propano-1,2-diamina,

N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>2</sub>(bencil)-2-metil-propano-1,2-diamina.

También se prefieren compuestos de fórmula general I en los que R<sup>9</sup> es hidrógeno, R<sup>10</sup> es cloro, p es 1, A es ciclohexano-1,2-diilo o ciclohexano-1,4-diilo y B es un anillo de benceno que está sin sustituir o mono- o di-sustituido: (1S,2S)-N<sub>1</sub>-(7-Cloro-quinolin-4-il)-N<sub>2</sub>-(bencil)-ciclohexano-1,2-diamina,

25 (1S,2S)-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>2</sub>-(4-cloro-bencil)-ciclohexano-1,2-diamina,

(1S,2S)-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>2</sub>-(4-dimetilamino-bencil)-ciclohexano-1,2-diamina,

cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(4-dimetilamino-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina,

cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(bencil)-ciclohexano-1,4-diamina,

cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(3-cloro-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina,

30 cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(2-hidroxi-4-metoxi-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina,

cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(3,5-dimetoxi-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina,

cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(4-metilsulfanil-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina,

cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(4-dietilamino-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina,

cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(bifenil-4-ilmetil)-ciclohexano-1,4-diamina,

35 trans-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil-ciclohexano-1,4-diamina,

cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(4-metoxi-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina,

trans-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(4-dimetilamino-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina y trans-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(2,6-difluoro-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina.

Más preferiblemente, el compuesto de 4-aminoquinolina en la composición farmacéutica oftálmica es:

40 Fosfato de cloroquina

Quinolina, 7-cloro-4-((4-dietilamino)-1-metilbutil)amino)-, sulfato,

Quinolina, 4-((4-(bis(2-cloroetil)amino)-1-metilbutil)amino)-7-cloro-, diclorhidrato



- N,N-Dideetilcloroquina,  
 Quinolina, 4-(2-(bis(2-cloroetil)amino)etilamino)-7-cloro-, diclorhidrato, monohidrato,  
 Quinolina, 7-cloro-4-((4-(dietilamino)-1-metilbutil)amino)-, difosfato, (-)-,  
 Quinolina, 4-(p-bis(2-cloroetil)aminofeniletilamino)-7-cloro-, monoclorhidrato
- 5 Cloroquina  
 3-Metilcloroquina  
 Ácido salicílico, 4-acetamido-, comp. con 7-cloro-4-((4-(dietilamino)-1-metilbutil)amino)quinolina,  
 Hidroxicloroquina  
 Quinolina, 7-cloro-4-((4-(dietilamino)-1-metilbutil)amino)-, mezclado con nitrito sódico
- 10 Sulfato de hidroxicloroquina,  
 Quinolina, 7-cloro-4-((4-(dietilamino)-1-metilbutil)amino)-, difosfato,  
 Quinolina, 7-cloro-4-((4-(dietilamino)-1-metilbutil)amino)-, fosfato, Desetilcloroquina,  
 Clorhidrato de cloroquina,  
 Ácido L-ascórbico, comp. con N<sup>(4)</sup>-(7-cloro-4-quinolinil)-N<sup>(1)</sup>,N<sup>(1)</sup>-dietil-1,4-pentanodiamina,
- 15 N,N-Dideetilcloroquina  
 Amodiaquina

En otra realización, el compuesto de 4-aminoquinolina en la composición farmacéutica oftálmica es mefloquina, quinacrina (mepacrina), pirimetamina y cletoquina.

#### Procedimientos Sintéticos Generales

- 20 Los compuestos de 4-aminoquinolina y sus derivados empleados en esta invención están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles en el mercado usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se den las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de la reacción, tiempos, proporciones en mol de tensioactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. Las
- 25 condiciones de reacción óptimas pueden variar con los tensioactivos o disolventes usados en particular, pero dichas condiciones pueden determinarse por un experto en la materia por procedimientos de optimización rutinarios.

- Además, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones indeseadas. Se conoce bien en
- 30 la técnica la elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional en particular, así como condiciones adecuadas para proteger y desproteger diversos grupos funcionales. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores, y su introducción y retirada, en T. W. Greene y G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Segunda Edición, Wiley, Nueva York, 1991, y referencias citadas en el mismo.

- En un método de síntesis preferido, los nuevos compuestos de fórmula I pueden fabricarse de acuerdo con la invención haciendo reaccionar derivados de quinolina apropiados de la fórmula general con compuestos amino
- 35 apropiados o haciendo reaccionar derivados de alquilamino-quinolina con aminas de acuerdo con el proceso de Hofheinz, Patente de Estados Unidos 5.596.002.

- En otro método de síntesis preferido, los nuevos compuestos de fórmula I pueden fabricarse a) reduciendo una base de Schiff apropiada o b) haciendo reaccionar una amina apropiada con un compuesto de la fórmula X-
- 40 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-B IV, en la que X es un grupo saliente y los otros sustituyentes tienen el significado descrito en el proceso mostrado por Hofheinz, Patente de Estados Unidos N° 5.948.791.

- En otro método de síntesis preferido, los productos de fórmula general (I) pueden obtenerse con buenos rendimientos y prácticamente libres de producto desclorado, por condensación de una amina apropiada con una
- 45 cloro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-ona, realizándose la reacción en presencia de un catalizador basado en rutenio sobre un soporte y preferiblemente en ausencia de oxígeno, de acuerdo con el método de Baudouin, Patente de Estados Unidos N° 4.421.920.

Los siguientes ejemplos de formulación representan composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oftálmica de los compuestos de 4-aminoquinolina usados en esta invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a las siguientes composiciones farmacéuticas.

### Formulación

5 La composición farmacéutica oftálmica de la invención incluye una o más composiciones farmacéuticas oftálmicas adicionales que incluye tampones, tensioactivos, estabilizantes, conservantes, agentes oftálmicos humectantes, agentes diluyentes oftálmicos.

10 Los agentes humectantes comúnmente usados en soluciones oftálmicas incluyen carboximetilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, glicerina, manitol, alcohol polivinílico o hidroxietilcelulosa y el agente diluyente puede ser agua, agua destilada, agua estéril o lágrimas artificiales, en el que el agente humectante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 10%.

15 Además, la composición farmacéutica oftálmica puede comprender una o más composiciones farmacéuticas oftálmicas, farmacéuticamente activas, adicionales tales como agentes antiinflamatorios, antibióticos, antifúngicos, antivirales, agentes hipotensivos oculares, agentes anestésicos locales, cicloplégicos o dilatadores de la pupila, usados en el tratamiento de enfermedades oculares.

20 Los ejemplos de soluciones oftálmicas y pomadas oftálmicas que pueden formularse en dichas preparaciones utilizan una diversidad métodos ampliamente usados bien conocidos por los expertos en la materia. En el caso de soluciones oftálmicas, por ejemplo, estas pueden prepararse usando agua destilada, una base acuosa o cualquier otra base aceptable; agentes de tonicidad tales como cloruro de sodio y glicerol concentrado; tampones  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65  
70  
75  
80  
85  
90  
95  
100  
105  
110  
115  
120  
125  
130  
135  
140  
145  
150  
155  
160  
165  
170  
175  
180  
185  
190  
195  
200  
205  
210  
215  
220  
225  
230  
235  
240  
245  
250  
255  
260  
265  
270  
275  
280  
285  
290  
295  
300  
305  
310  
315  
320  
325  
330  
335  
340  
345  
350  
355  
360  
365  
370  
375  
380  
385  
390  
395  
400  
405  
410  
415  
420  
425  
430  
435  
440  
445  
450  
455  
460  
465  
470  
475  
480  
485  
490  
495  
500  
505  
510  
515  
520  
525  
530  
535  
540  
545  
550  
555  
560  
565  
570  
575  
580  
585  
590  
595  
600  
605  
610  
615  
620  
625  
630  
635  
640  
645  
650  
655  
660  
665  
670  
675  
680  
685  
690  
695  
700  
705  
710  
715  
720  
725  
730  
735  
740  
745  
750  
755  
760  
765  
770  
775  
780  
785  
790  
795  
800  
805  
810  
815  
820  
825  
830  
835  
840  
845  
850  
855  
860  
865  
870  
875  
880  
885  
890  
895  
900  
905  
910  
915  
920  
925  
930  
935  
940  
945  
950  
955  
960  
965  
970  
975  
980  
985  
990  
995

Los ejemplos de soluciones oftálmicas y pomadas oftálmicas que pueden formularse en dichas preparaciones utilizan una diversidad métodos ampliamente usados bien conocidos por los expertos en la materia. En el caso de soluciones oftálmicas, por ejemplo, estas pueden prepararse usando agua destilada, una base acuosa o cualquier otra base aceptable; agentes de tonicidad tales como cloruro de sodio y glicerol concentrado; tampones tales como fosfato de sodio y acetato de sodio; tensioactivos tales como monooleato de polioxietileno sorbitan, polioxil 40 esteárico y aceite de ricino polioxietileno hidrogenado; estabilizantes tales como citrato de sodio y edetato de sodio; conservantes tales como cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, cloruro de sodio, ácido bórico, esteres del ácido parahidroxibenzoico (sorbato, benzoato, propionato), clorobutanol, alcohol bencílico, mercuriales, parabeno; etc., y mezclas de los mismos, si fuera necesario. Los conservantes preferidos son cloruro de benzalconio y timerosal.

La formulación de esta invención puede variarse para incluir ácidos y bases para ajustar el pH; agentes que confieren tonicidad tales como sorbitol, glicerina y dextrosa; otros agentes que confieren viscosidad tales como carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo y otras gomas, potenciadores de absorción adecuados, tales como tensioactivos, ácidos biliares; agentes estabilizantes tales como antioxidantes, de tipo bisulfitos y ascorbatos; agentes metálicos quelantes, tales como edetato de sodio y potenciadores de solubilidad de fármacos, tales como polietilenglicoles. Estos ingredientes adiciones ayudan a constituir soluciones comerciales con estabilidad adecuada de manera que los compuestos no necesitan prepararse por encargo.

En una realización preferida, se añade cloruro de benzalconio como un conservante antimicrobiano en una cantidad que varía de aproximadamente del 0,001 a aproximadamente el 0,02 por ciento en peso, preferiblemente del 0,01 por ciento en peso. En otra realización preferida, se añade timerosal como un conservante antimicrobiano en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,005 a aproximadamente 0,02 por ciento en peso.

En otra realización de la invención, el vehículo oftálmico es un tensioactivo tal como un éster de ácidos grasos de polioxietileno, alquilfenil éter de polioxietileno y alquil éter de polioxietileno o mezclas de los mismos o un agente espesante tal como un polímero de carboxivinilo, un polímero de polivinilo y polivinilpirrolidonas, como se explica en la patente de Estados Unidos N° 5.951.971 de Kawashima.

En la composición farmacéutica oftálmica de esta invención, el vehículo oftálmico es preferiblemente un vehículo acuoso estéril o puede ser un vehículo balsámico o para pomada. Dichos bálsamos o pomadas pueden comprender típicamente uno o más compuestos de 4-aminoquinolina disueltos o suspendidos en una base balsámica o de pomada estéril farmacéuticamente aceptable, tal como una base mineral de vaselina blanca oleosa. En la formulación de las composiciones balsámicas o en pomadas, también pueden incluirse lanolinas anhidras. Preferiblemente, en dichas composiciones de pomada, también puede añadirse timerosal o clorobutanol como agentes antimicrobianos.

En otra realización más de la invención, el vehículo oftálmico puede ser aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de ricino polioxietilado, aceite mineral, vaselina líquida, dimetil sulfóxido, un alcohol, un liposoma, un líquido de silicona y mezclas de los mismos como se explica en la patente de Estados Unidos N° 6.254.860 de Garst.

Preferiblemente, el principio activo, es decir, una 4-aminoquinolina, se encuentra en una concentración entre 001 nanogramos por mililitro a 1,00 mg por mililitro, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones oftálmicas de 4-aminoquinolina pueden incorporarse en liposomas. El uso de liposomas como sistemas de administración de fármacos se conoce desde hace tiempo y se encuentran disponibles artículos

de revisión global sobre sus propiedades y aplicaciones clínicas; véase, por ejemplo, Barenholz y Amselem, en "Liposome Technology", 2ª ed., G. Gregoriadis, ed., CRC press, 1992; Lichtenberg y Barenholz, en Methods for Biochemical Analysis, 33, D. Glick, ed., 1988. Un liposoma se define como una estructura que consta de una o más bicapas lipídicas concéntricas separadas por compartimentos de agua o tampones acuosos. Estas estructuras huecas, con un compartimento acuoso interno, pueden prepararse con diámetros que varían de 20 nm a 10 µm. Patente de Estados Unidos Nº 5.576.016 de Amselem. Las composiciones pueden incorporarse en nanoemulsiones de partículas que comprenden un núcleo lipídico compuesto de lípidos que están en una fase cristalina sólida o líquida al menos a 25 grados C, estabilizado por al menos una envuelta fosfolipídica, para la administración parenteral, oral, rectal, intranasal, o tópica de fármacos liposolubles o hidrosolubles de acuerdo con el método de la patente de Estados Unidos Nº 5.576.016 de Amselem.

La dosis puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de los síntomas, edad, forma de dosificación, etc. y las soluciones oftálmicas, contienen entre 0,001 nanogramos por mililitro y 1,00 miligramo por mililitro y más preferiblemente aproximadamente 3 miligramos por mililitro de un derivado de 4-aminoquinolina o una sal o isómero de un derivado de 4-aminoquinolina en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable. El pH puede estar dentro de un intervalo que es aceptable para las separaciones oftálmicas y preferiblemente dentro de un intervalo de 4 a 8.

Cualquiera de los derivados de 4-aminoquinolina descritos, pueden incorporarse en nanopartículas de quitosano para mejorar la administración de los derivados de 4-aminoquinolina en la mucosa ocular, como describen De Campos, Arm, Sánchez, A y Alonso MJ 224 (1-2) INT J PHARM 159-68, 161 (2001). En un ejemplo, la solución se prepara añadiendo un volumen variable de una solución del compuesto de 4-aminoquinolona en una mezcla de acetonitrilo/agua que se incorpora en Chitosan SeaCure 123, adquirido en Pronova Biopolymer AS de Noruega (4 mg, 0,2 ó 0,5% p/v). Las nanopartículas se forman después de la adición de solución acuosa de tripolifosfato de sodio (0,5 ml, 0,2% p/v) con agitación magnética a temperatura ambiente, purificado por centrifugación a 900 x g en un lecho de glucosa durante 30 minutos. Los sobrenadantes se desechan y las nanopartículas se resuspenden en agua pura.

Otros materiales así como técnicas de procesamiento y similares se exponen en la Parte 8 de Remington Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pa., e International Programme on Chemical Safety (IPCS), y puede encontrarse información toxicológica en <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/chloroqu.htm>, ambas de las cuales se incorporan en este documento por referencia.

Si se desea, en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención, pueden emplearse mezclas de dos o más compuestos de 4-aminoquinolinas.

### Ejemplos

A continuación se muestran ejemplos representativos para preparar soluciones oftálmicas y pomadas oftálmicas de compuestos de 4-aminoquinolona.

Las gotas pueden combinarse con otros agentes antiinflamatorios, antibióticos, antifúngicos, antivirales y agentes hipotensivos oculares. Las gotas pueden combinarse con antimetabolitos esteroideos oftálmicos tópicos.

Las gotas pueden combinarse con lágrimas artificiales y lubricantes oculares. Las gotas pueden combinarse con tampones, agentes reductores de la tensión superficial, agentes anestésicos locales, ciclopléjicos, dilatadores pupilares, formulaciones de colirios usadas en el tratamiento de enfermedades oculares. Para esta preparación puede utilizarse el intervalo de pH usado generalmente, pero se prefiere un intervalo de 4-8. Dependiendo de la sal de cloroquina usada, el pH de la solución puede ajustarse usando ácido clorhídrico o hidróxido sódico, entre 4 y 8. Por ejemplo, el fosfato de cloroquina y el sulfato de cloroquina son sensibles a la luz y pueden distribuirse en botellas opacas.

#### Ejemplo 1

Un compuesto de 4-aminoquinolina, tal como fosfato de cloroquina equivalente a 30 mg de cloroquina.

Se mezclan 0,9 g de cloruro sódico y 5 mg de cloruro de benzalconio para disolverse en agua estéril purificada. Después, se añade agua estéril purificada para producir un volumen total de 100 ml.

#### Ejemplo 2

Un compuesto de 4-aminoquinolina, tal como fosfato de cloroquina equivalente a 100 mg de cloroquina.

Se mezclan 0,9 g de cloruro sódico y 5 mg de cloruro de benzalconio para disolverse en agua estéril purificada. Después, se añade agua estéril purificada para producir un volumen total de 100 ml.

## Ejemplo 3

Un compuesto de 4-aminoquinolina, tal como fosfato de cloroquina equivalente a 1 mg de cloroquina.

Se mezclan 0,9 g de cloruro sódico, 5 mg de cloruro de benzalconio para disolverse en agua estéril purificada. Después, se añade agua estéril purificada para producir un volumen total de 100 ml.

## Ejemplo 4-Pomada Oftálmica

5 Un compuesto de 4-aminoquinolina, tal como fosfato de cloroquina, se mezcla con aceite mineral y vaselina blanca para realizar una pomada que contiene el 0,05 por ciento en peso del compuesto activo de 4-aminoquinolina.

Se apreciará que cualquiera de los compuestos de 4-aminoquinolina descritos en este documento puede emplearse en cualquiera de estas formulaciones representativas teniendo en cuenta la solubilidad, la dispersabilidad y similares, y que cualquiera de estas formulaciones puede administrarse en cualquiera de las maneras que se han descrito anteriormente para tratar la inflamación ocular.

**Método de administración del fármaco**

Cualquiera de los compuestos de 4-aminoquinolina (incluidas sus sales) empleados en esta invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas oftálmicas adecuadas para administración tópica.

15 Los ingredientes activos pueden administrarse en el saco conjuntivo en forma de colirio, pomadas, geles, vehículos de liberación prolongada, cápsulas de disolución lenta colocadas en el saco conjuntivo, mediante liberación de una lente de contacto, por inyección por vía subconjuntival o intravítrea, preparando una formulación adecuada del principio activo y utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. Preferiblemente, las formulaciones se preparan con ingredientes adecuados no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los expertos en la preparación de colirios, pomadas oculares, inyecciones subconjuntivales e intravítreas, conocen estos ingredientes. Algunos de estos ingredientes pueden encontrarse en Remington Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, una referencia convencional en el campo. La elección de los vehículos adecuados depende enormemente de la naturaleza exacta de los colirios, pomadas oculares, de la forma de dosificación subconjuntival o intravítrea deseada a partir de, por ejemplo, soluciones, pulverizadores, gotas, geles, adhesivos, parches.

25 Los derivados de 4-aminoquinolina pueden administrarse mediante un dispositivo de administración de fármacos de liberación controlada biocompatible e implantable como se indica en la patente de Estados Unidos nº 6.331.313 de Wong. Los compuestos de 4-aminoquinolina empleados en esta invención también pueden administrarse en formas de liberación prolongada o a partir de sistemas de administración farmacológica de liberación prolongada que puede encontrarse en Remington Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pa. y en el Programa Internacional de Seguridad Química (IPCS).

30 El vehículo oftálmico puede ser un inserto conjuntival. La preparación de dichos insertos se explica en la patente de Estados Unidos Nº 6.217.896 de Benjamín y en la técnica se conocen bien otros métodos.

**Método de tratamiento de la inflamación ocular**

35 Un objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica oftálmica que comprende un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable y una cantidad de tratamiento de la inflamación ocular de uno o más de los compuestos de 4-aminoquinolina, o uno de sus análogos o sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de inflamación ocular en el que la composición se aplica tópicamente en el ojo.

40 El presente inventor ha descubierto inesperadamente que administrando un compuesto de 4-aminoquinolina tópicamente y directamente en el ojo, se impide la tan temida toxicidad ocular en lugar de potenciarse.

Cualquiera de las formulaciones y métodos de administración de fármacos, descritos en esta invención pueden usarse para tratar la inflamación ocular mediante la aplicación directa en el ojo de un compuesto de 4-aminoquinolina.

45 Las afecciones tratadas con las composiciones farmacéuticas oftálmicas de esta invención generalmente incluyen inflamación ocular y diversos síntomas que se encuentran dentro de la definición de inflamación ocular. Estos incluyen, por ejemplo, uveítis. Las formulaciones de 4-aminoquinolina proporcionadas por esta invención pueden administrarse para conseguir un efecto reductor de la inflamación ocular. Para conseguir este efecto, una preparación tópica se administra directamente en el ojo inflamado instilando una solución tópica adecuada en el ojo inflamado para reducir la inflamación. Típicamente, la concentración variará de aproximadamente 0,001 nanogramos por mililitro y 100 miligramos y la dosis variará de una a diez gotas diaria, administradas a intervalos a lo largo del día.

Las composiciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden un vehículo oftálmico farmacéuticamente

aceptable y una cantidad de tratamiento de la inflamación ocular de uno o más de los compuestos de 4-aminoquinolina son eficaces en la prevención y tratamiento de la inflamación ocular de cualquier etiología. Dichas composiciones farmacéuticas oftálmicas también son eficaces en el tratamiento de retinitis pigmentaria.

5 Los ejemplos no limitantes incluyen 1) inflamación ocular relacionada con alergia, infección, dolor ocular, inflamación no infecciosa desencadenada por factores inmunológicos, cirugía, lesión química o mecánica, lesión  
 10 debido a exposición a radiación, rayos infrarrojo o ultravioleta, cambios o distrofias degenerativas; 2) inflamación ocular relacionada con urticaria, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, inflamación ocular, respuestas alérgicas oculares, uveítis, iritis, iridociclitis, escleritis, episcleritis, coroiditis, neuritis óptica, úlcera de Mooren, queratitis  
 15 ulcerosa asociada con artritis reumatoide, uveítis anterior, queratitis punteada de Thygeson u otras reacciones inmunológicas; 3) inflamación ocular relacionada con una infección ocular mediante una cualquiera de más agentes infecciosos tales como bacterias, virus, incluyendo adenovirus y citomegalovirus, hongos incluyendo toxoplasmosis, bacterias incluyendo tuberculosis y sífilis, clamidia y ameba; 4) inflamación ocular relacionada con uveítis tal como enfermedad de Behcet, pars planitis, uveítis idiopática, sarcoide ocular, oftalmia simpática, vitritis idiopática, vitritis o uveítis resultante de traumatismo; 5) retinitis pigmentaria; 6) inflamación ocular que causa xeroftalmia o trastornos asociados con la superficie ocular.

En cualquier régimen de tratamiento, un profesional sanitario debe evaluar el estado del paciente y determinar si el paciente se beneficiará o no del tratamiento con 4-aminoquinolina. Deben realizarse, si es necesario, algunos ajustes rutinarios en la dosificación para conseguir un patrón y un nivel de dosificación óptimo.

Los compuestos de la invención se administran como los únicos agentes activos.

20 La composición farmacéutica oftálmica de la presente invención se administra en forma de colirio.

En uno de sus aspectos a usar, esta invención se refiere al uso de uno o más compuestos de 4-aminoquinolina de fórmula I como se ha descrito anteriormente y en la patente de Estados Unidos nº 4.421.920 de Baudouin, la patente de Estados Unidos nº 5.596.002 de Hofheinz y la patente de Estados Unidos nº 5.948.791 de Hofheinz como los únicos ingredientes activos para la preparación de una composición farmacéutica oftálmica para  
 25 tratar a un mamífero con inflamación ocular, como se ha mencionado anteriormente (en el que se administra dicha composición farmacéutica a dicho mamífero) y en el que dicha composición farmacéutica comprende un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable y una cantidad de tratamiento ocular como se ha mencionado anteriormente.

En otro de sus aspectos de uso, esta invención se refiere al uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en Amodiaquina, Cloroquina e Hidroxicloroquina y los derivados, sales e isómeros de Amodiaquina, Cloroquina e Hidroxicloroquina para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un  
 30 mamífero con inflamación, en el que dicha composición farmacéutica, para dicho mamífero, comprende un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable y una cantidad de tratamiento de la inflamación de dicho compuesto para administrar. En otro uso, la composición farmacéutica oftálmica comprende un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable y una cantidad, para el tratamiento de la inflamación ocular, de cletoquina, quinacrina (mepacrina),  
 35 pirimetamina o mefloquina que se aplica por vía tópica en el ojo.

Las composiciones farmacéuticas oftálmicas mencionadas anteriormente se administran como gotas oftálmicas en una dosis de una a diez gotas diarias en el ojo, en intervalos de una (1) a diez (10) veces al día, una (1) gota en días alternos o una (1) gota a la semana.

40 La concentración del compuesto de 4-aminoquinolina o una sal o isómero de un derivado de 4-aminoquinolina en dicha composición farmacéutica oftálmica es de aproximadamente 0,001 nanogramos por mililitro y 1,00 miligramos por mililitro.

Más preferiblemente, el derivado de 4-aminoquinolina se selecciona del grupo que consiste en Amodiaquina, Cloroquina e Hidroxicloroquina, y los derivados, sales e isómeros de Amodiaquina, Cloroquina y Hidroxicloroquina. También puede usarse cletoquina, mefloquina, quinacrina (mepacrina) o pirimetamina.

45 La invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitales:

A partir de la siguiente descripción, los expertos en la materia producirán diversas modificaciones y cambios en las composiciones y métodos de esta invención.

## REIVINDICACIONES

1. Uso de uno o más compuestos de 4-aminoquinolina, o uno de sus análogos o sales farmacéuticamente aceptables como únicos ingredientes activos para la preparación de una composición farmacéutica oftálmica para prevenir o tratar la inflamación ocular con la excepción de la conjuntivitis asociada con la incidencia de complicaciones de otras enfermedades que pueden agravarse por infecciones primarias adenovirales, rinovirales, de coronavirus humano o del virus de la gripe, en el que la composición farmacéutica oftálmica comprende entre 0,001 nanogramos por ml y 1,00 mg por ml de los ingredientes activos y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable,
- 5 y en el que dicha composición farmacéutica oftálmica se administra en forma de gotas oftálmicas en una dosis de una a diez gotas en el ojo por día a intervalos de una a diez veces por día.
- 10 2. Uso de uno o más compuestos de 4-aminoquinolina, o uno de sus análogos o sales farmacéuticamente aceptables como únicos ingredientes activos para la preparación de una composición farmacéutica oftálmica para prevenir o tratar lesiones en el ojo debidas a exposición a radiación, rayos infrarrojos o ultravioletas, traumatismos debidos a cirugía, factores inmunológicos, lesión mecánica o química, en la que la composición farmacéutica oftálmica comprende entre 0,001 nanogramos por ml y 1,00 mg por ml de los ingredientes activos y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable,
- 15 y en el que dicha composición farmacéutica oftálmica se administra en forma de gotas oftálmicas en una dosis de una a diez gotas en el ojo por día a intervalos de una o diez veces por día.
3. El uso de la reivindicación 1 ó 2, en el que el principio activo comprende cloroquina o sus derivados.
4. El uso de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el principio activo comprende sulfato de hidroxicloroquina.
- 20 5. El uso de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el principio activo comprende fosfato de cloroquina.
6. El uso de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el principio activo comprende amodiaquina.
7. El uso de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que dicho compuesto de 4-aminoquinolina se selecciona entre el grupo que consiste en:
- (1S,2S)-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>2</sub>-(bencil)-ciclohexano-1,2-diamina,
- 25 (1S,2S)-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>2</sub>-(4-cloro-bencil)-ciclohexano-1,2-diamina,
- (1S,2S)-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>2</sub>-(4-dimetilamino-bencil)-ciclohexano-1,2-diamina,
- cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(4-dimetilamino-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina,
- cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(bencil)-ciclohexano-1,4-diamina,
- cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(3-cloro-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina,
- 30 cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(2-hidroxi-4-metoxi-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina,
- cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(3,5-dimetoxi-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina,
- cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(4-metilsulfanil-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina,
- cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(4-dietilamino-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina,
- cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(bifenil-4-ilmetil)-ciclohexano-1,4-diamina
- 35 trans-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil-ciclohexano-1,4-diamina,
- cis-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(4-metoxi-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina,
- trans-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(4-dimetilamino-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina y
- trans-N<sub>1</sub>-(7-cloro-quinolin-4-il)-N<sub>4</sub>-(2,6-difluoro-bencil)-ciclohexano-1,4-diamina.
8. El uso de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que dicho compuesto de 4-aminoquinolina se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 40 Fosfato de Cloroquina
- Quinolina, 7-cloro-4-((4-(dietilamino)-1-metilbutil)amino)-, sulfato,

- Quinolina, 4-((4-(bis(2-cloroetil)amino)-1-metilbutil)amino)-7-cloro-, diclorhidrato  
 N,N-Dideetilcloroquina,  
 Quinolina, 4-(2-bis(2-cloroetil)amino)etilamino)-7-cloro-, diclorhidrato, monohidrato,  
 Quinolina, 7-cloro-4-((4-(dietilamino)-1-metilbutil)amino)-, difosfato, (-)-,
- 5 Quinolina, 4-(p-bis(2-cloroetil)aminofeniletilamino)-7-cloro-, monoclorhidrato  
 Cloroquina  
 3-Metilcloroquina  
 Ácido salicílico, 4-acetamido-, comp. con 7-cloro-4-((4-(dietilamino)-1-metilbutil)amino)quinolina,  
 Hidroxicloroquina
- 10 Quinolina, 7-cloro-4-((4-(dietilamino)-1-metilbutil)amino)-, mezclado con nitrito sódico,  
 Sulfato de Hidroxicloroquina,  
 Quinolina, 7-cloro-4-((4-(dietilamino)-1-metilbutil)amino)-, difosfato,  
 Quinolina, 7-cloro-4-((4-(dietilamino)-1-metilamino)-, fosfato,  
 Desetilcloroquina,
- 15 Clorhidrato de Cloroquina,  
 Ácido L-ascórbico, comp. con N<sub>(4)</sub>-(7-cloro-4-quinolinil)-N<sup>(1)</sup>,N<sup>(1)</sup>-dietil-1,4-pentanodiamina,  
 N,N-Dideetilcloroquina,  
 Amodiaquina.
9. El uso de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que dicho compuesto de 4-aminoquinolina se selecciona entre el grupo que consiste en mefloquina, y cetoquina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente una o más composiciones farmacéuticas oftálmicas adicionales, en el que dichas una o más composiciones farmacéuticas oftálmicas adicionales se seleccionan del grupo que consiste en agentes tamponantes, tensioactivos, conservantes y humectantes oftálmicos, agentes que confieren tonicidad,
- 25 agentes que confieren viscosidad, potenciadores de la absorción adecuados, agentes estabilizantes, agentes metálicos quelantes, o potenciadores de la solubilidad de fármacos.
11. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 en el que dicha composición farmacéutica oftálmica se formula como una suspensión, solución, bálsamo, pomada, pulverizado, composición liposomal, composición de partículas en nanoemulsión o composición en partículas de quitosano.
- 30 12. El uso de acuerdo con la reivindicación 10 en el que dicho agente humectante es carboximetilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, glicerina, manitol, alcohol de polivinilo o hidroxietilcelulosa y el agente de dilución es agua, agua destilada, agua estéril, o lágrimas artificiales, en el que el agente humectante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 10%.
- 35 13. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que dicha composición farmacéutica oftálmica se administra directamente por vía tópica en el ojo.
14. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y de 3 a 13 en el que dicha inflamación ocular se relaciona con una enfermedad ocular seleccionada del grupo que consiste en alergia, infección, dolor ocular, inflamación no infecciosa desencadenada por cambios degenerativos, distrofias, o retinitis pigmentaria.
- 40 15. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y de 3 a 14 en el que dicha inflamación ocular se relaciona con dos enfermedades oculares seleccionadas del grupo que consiste en urticaria, conjuntivitis alérgica, queratitis, conjuntivitis vernal, inflamación ocular, respuestas alérgicas oculares, uveítis, iritis, iridociclitis, escleritis, episcleritis, coroiditis, neuritis óptica, úlcera de Mooren, queratitis ulcerosa asociada con artritis reumatoide, uveítis anterior, queratitis punteada de Thygeson u otras reacciones inmunológicas, ojo seco o enfermedades de la superficie ocular.
- 45 16. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y de 3 a 15, en el que dicha inflamación

ocular se relaciona con una infección ocular por una o más bacterias, virus, hongos, clamidia o ameba.

17. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y de 3 a 16, en el que dicha inflamación ocular es una uveítis seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Behcet, pars planitis, uveítis idiopática, sarcoidosis ocular, oftalmia simpática, vitritis idiopática, vitritis, o uveítis resultante de traumatismo.

- 5 18. Una composición farmacéutica oftálmica que comprende uno o más compuestos de 4-aminoquinolina o uno de sus análogos o sales farmacéuticamente aceptables como los únicos ingredientes activos para su uso en la prevención o el tratamiento de inflamación ocular con la excepción de conjuntivitis asociada con la frecuencia de complicaciones de otras enfermedades que pueden agravarse por infecciones primarias adenovirales, rinovirales, coronavirus humano o virus de la gripe, en el que la composición farmacéutica oftálmica comprende entre 0,001 nanogramos por ml y 1,00 mg por ml de los ingredientes activos y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable,
- 10

y en el que dicha composición farmacéutica oftálmica se administra en forma de gotas oftálmicas en una dosis de una a diez gotas en el ojo diarias a intervalos de uno a diez veces al día.

- 15 19. Una composición farmacéutica oftálmica que comprende uno más compuestos de 4-aminoquinolina, o uno de sus análogos o sales farmacéuticamente aceptables como los únicos ingredientes activos para su uso en la prevención o tratamiento de lesiones oculares debido a exposición a radiación, rayos infrarrojo o ultravioleta, lesión debido a cirugía, factores inmunológicos, lesión mecánica o química, en el que la composición farmacéutica oftálmica comprende entre 0,001 nanogramos por ml y 1,00 mg por ml de los ingredientes activos y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable y en el que dicha composición farmacéutica aceptable se administra en
- 20

forma de gotas oftálmicas en una dosis de una a diez gotas en el ojo diarias a intervalos de uno a diez veces al día.

20. La composición farmacéutica oftálmica de las reivindicaciones 18 o 19 en el que el principio activo comprende cloroquina o sus derivados, sulfato de hidrocloquina, fosfato de cloroquina o amodiaquina.