



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 635**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4025 (2006.01) **A61K 31/4178** (2006.01)

A61K 31/4453 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01) **A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07795039 .2**

96 Fecha de presentación : **18.05.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2023918**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2009**

54

Título: **Ciclosporinas para el tratamiento y prevención de trastornos oculares.**

30

Prioridad: **19.05.2006 US 802208 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2011

73

Titular/es: **SCYNEXIS, Inc.**
P.O. Box 12878
Research Triangle Park
North Carolina 27709-2878, US

72

Inventor/es: **Houck, David, Renwick**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 635 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

Ciclosporinas para el tratamiento y prevención de trastornos oculares.

Esta solicitud reivindica prioridad para la solicitud provisional de Estados Unidos nº de serie 60/802.208, presentada el 19 de mayo de 2007, titulada "METHODS FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF OCULAR DISORDERS" a David Houck.

1 Campo de la invención

Se crean en esta invención compuestos y composiciones de ciclosporina para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades y trastornos oculares tales como estado de ojo seco por falta de secreción acuosa, uveítis y endoftalmitis facoanafiláctica. En ciertos aspectos, los compuestos para uso en los métodos creados en esta invención son compuestos de ciclosporina sustituida con 3-alkilaminoalquilo, 3-dialquilaminoalquilo o 3-heterociclicilalquilo. En ciertas realizaciones, el tratamiento o prevención comprende administrar a un sujeto que los necesita una cantidad del compuesto creado en esta invención eficaz para tratar o prevenir las enfermedades y trastornos oculares tales como estado de ojo seco por falta de secreción acuosa, uveítis y endoftalmitis facoanafiláctica.

2 Antecedentes

El estado de ojo seco se puede producir en una amplia gama de individuos, aunque se ve más frecuentemente en mujeres, las personas mayores y aquellos con trastornos del tejido conjuntivo (e. g., artritis reumatoide, síndrome de Sjögren). Los pacientes con ojo seco tienen comúnmente quejas de irritación ocular o molestias. Como el nombre da a entender, la sequedad es el problema más frecuentemente citado; los pacientes pueden informar además de picazón, quemazón o una sensación de cuerpo "arenoso/granuloso" extraño. Los síntomas se pueden exacerbar por la mala calidad del aire, baja humedad o calor extremo, y tienden a ser más prominentes al final del día. Ocasionalmente, los pacientes informan de lacrimación en exceso, o epifora, en asociación con molestias.

La uveítis, la inflamación de la úvea, es responsable de alrededor del 10% del deterioro visual en los Estados Unidos. El tracto uveal del ojo consiste en el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. La inflamación de la retina cobertora, llamada retinitis, o del nervio óptico, llamada neuritis óptica, se puede producir con o sin uveítis acompañante.

La uveítis está clasificada anatómicamente lo más comúnmente como anterior, intermedia, posterior o difusa. La uveítis anterior se localiza principalmente en el segmento anterior del ojo e incluye iritis e iridociclitis. La uveítis intermedia, también llamada uveítis periférica, se centra en el área inmediatamente detrás del iris y la lente en la zona del cuerpo ciliar y la pars plana, de aquí que también se usen las expresiones alternativas "ciclitis" y "pars planitis". La uveítis posterior significa cualquiera de varias formas de retinitis, coroiditis o neuritis óptica. La uveítis difusa implica inflamación que implica todas las partes del ojo, incluyendo las estructuras anterior, intermedia y posterior.

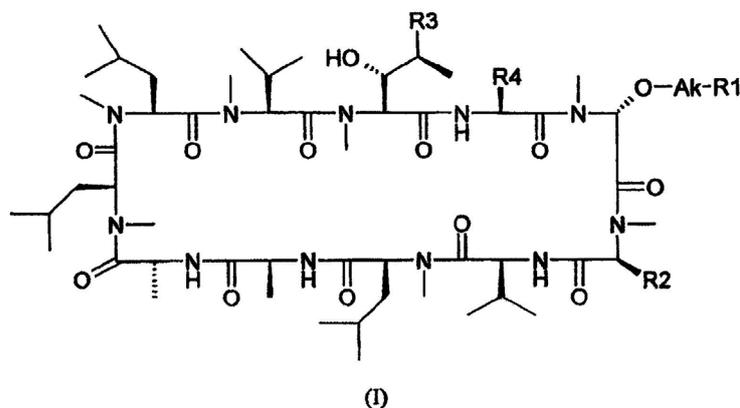
La endoftalmitis facoanafiláctica es una enfermedad autoinmune humana. Es un estado ocular inflamatorio secundario a la ruptura de la cápsula de la lente, ya sea traumáticamente o iatrogénicamente, también se denomina como uveítis inducida por la lente. La facoanafilaxis es una forma grave de uveítis en la que la lente es el antígeno causante. Las proteínas de la lente están normalmente aisladas por la cápsula de la lente desde antes del nacimiento. Cuando estas proteínas se liberan en el ojo por lesión o cirugía, u ocasionalmente durante el desarrollo de cataratas, se vuelven intensamente antigénicas e incitan una respuesta autoinmune. Si la respuesta es moderada, se ve como una uveítis crónica. Si es de progresión muy rápida, el ojo se pone gravemente inflamado en todos los segmentos. Esta última respuesta se llama facoanafilaxis.

Hay una necesidad continuada para desarrollar compuestos nuevos y eficaces para tratar las enfermedades y trastornos oculares, tales como ojo seco, uveítis y endoftalmitis facoanafiláctica.

Las ciclosporinas son un grupo de oligopéptidos cíclicos no polares con propiedades inmunosupresoras, antiinflamatorias y antiparasitarias. La ciclosporina A es una ciclosporina que se comercializa en una formulación en emulsión oftálmica tópica para el tratamiento del ojo seco bajo el nombre comercial Restasis. La insolubilidad de las ciclosporinas en agua es un problema actual en la formulación de estos compuestos. En un aspecto, la presente invención busca crear derivados de ciclosporina que tengan propiedades de solubilidad en agua mejoradas en comparación con la ciclosporina A mientras que mantengan propiedades útiles para tratar enfermedades oculares.

3 Sumario

Se crean en esta invención composiciones para tratar o prevenir enfermedades oculares que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I):



en la que:

Ak es alquileo;

R¹ es -NR⁵R⁶, en la que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene desde cuatro hasta seis átomos de anillo, el cual anillo puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y puede estar opcionalmente sustituido con uno hasta cuatro grupos que pueden iguales o diferentes, seleccionados de alquilo, hidroxilo, amino, N-alquilamino y N,N-dialquilamino;

R² es isobutilo;

R³ es (E)-2-butenilo-1 o n-butilo;

R⁴ es etilo, 1-hidroxietilo, isopropilo o n-propilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

4 Descripción detallada

Se crean composiciones para tratar, prevenir o mejorar enfermedades y trastornos oculares en un sujeto que las necesite. En una realización, la presente invención crea compuestos de fórmula general (I), como se define anteriormente, o sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades oculares. Las composiciones se describen en detalle en las secciones a continuación.

4.1 Definiciones

Cuando se refiere a los compuestos y complejos creados en esta invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otra forma.

“Ciclosporina” se refiere a cualquier compuesto de ciclosporina conocido para aquellos con experiencia en la técnica, o un derivado de la misma. Véanse, e. g., los trabajos de Ruegger *et al.*, 1976, *Helv. Chim. Acta.* 59:1075-92 y Borel *et al.*, 1977, *Immunology* 32:1017-25. Compuestos ejemplares para uso en los métodos creados en esta invención son los derivados de la ciclosporina. A menos que se indique de otra forma, una ciclosporina descrita en esta invención es una ciclosporina A, y un derivado de ciclosporina descrito en esta invención es un derivado de ciclosporina A.

“Alquilo” se refiere a grupos hidrocarbilo alifático saturado monovalente, que tengan particularmente hasta alrededor de 11 átomos de carbono, más particularmente como un alquilo inferior, desde 1 hasta 8 átomos de carbono, y aún más particularmente, desde 1 hasta 6 átomos de carbono. La cadena hidrocarbonada puede ser o cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-hexilo, n-octilo, terc-octilo y los similares. La expresión “alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo que tienen 1 hasta 6 átomos de carbono.

“Alquileo” se refiere a grupos hidrocarbilo alifático saturado divalente que tengan particularmente hasta alrededor de 11 átomos de carbono, y más particularmente 1 hasta 6 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), los isómeros de propileno (e. g., -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-) y los similares.

“Amino” se refiere al radical -NH₂.

“Hétero”, cuando se use para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto, significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo han sido reemplazados por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Hétero se puede aplicar a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos anteriormente tal como alquilo, e. g., heteroalquilo, arilo, e. g., heteroarilo, y los similares que tengan desde 1 hasta 5, y especialmente desde 1 hasta 3 heteroátomos.

“Heterociclo” o “anillo heterocíclico” se refiere a cualquier heterociclo conocido para aquellos con experiencia en la técnica. Como se usa en esta invención, un heterociclo puede ser un grupo heteroarilo o un grupo cicloheteroalquilo, como será reconocido por aquellos con experiencia en la técnica. En ciertas realizaciones, heterociclilo se refiere a un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos en el anillo.

- 5 “Dialquilamino” significa un radical –NRR’ donde R y R’ representan independientemente un grupo alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido como se define en esta invención.

“Halógeno” o “halo” se refieren a cloro, bromo, flúor o yodo.

- 10 “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier sal de un compuesto creado en esta invención que mantenga sus propiedades biológicas y que no sea tóxica o indeseable de otra forma para uso farmacéutico. Tales sales se pueden derivar de varios contraiones orgánicos e inorgánicos muy conocidos en la técnica e incluyen. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, sulfámico, acético, trifluoracético, tricloroacético, propiónico, hexanoico, ciclopentilpropiónico, glicólico, glutárico, pirúvico, láctico, malónico, succínico, sórbico, ascórbico, málico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, pícrico, cinámico, mandélico, ftálico, láurico, metanosulfónico, etanosulfónico, 1,2-etano-disulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, 4-clorobencenosulfónico, 2-naftalensulfónico, 4-toluensulfónico, canfórico, canfosulfónico, 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, glucoheptónico, 3-fenilpropiónico, trimetilacético, *terc*-butilacético, laurilsulfónico, glucónico, benzoico, glutámico, hidroxinaftoico, salicílico, esteárico, ciclohexilsulfámico, quínico y mucónico; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto padre o (a) es sustituido por un ion metal, e. g., un ion de metal alcalino, un ion alcalino-térreo o un ion de aluminio, o hidróxidos de metal alcalino o metal alcalino-térreo, tales como hidróxido de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, litio, cinc y bario, amoniaco, o (b) se coordina con una base orgánica, tal como aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas, tales como amoniaco, metilamina, dimetilamina, dietilamina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletlen-diamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaina, N-bencilfenetilamina, N-metilglucamina, piperazina, tris(hidroximetil)aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, y las similares.

- 15 Otras sales incluyen, a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y cuando el compuesto contenga una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos, tales como hidroháluros, e. g., hidrocloreuro e hidrobromuro, sulfato, fosfato, sulfamato, nitrato, acetato, trifluoracetato, trichloroacetato, pripionato, hexanoato, ciclopentilpropionato, glicolato, glutarato, piruvato, lactato, malonato, succinato, sorbato, ascorbato, malato, maleato, fumarato, tartrato, citrato, benzoato, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoato, picrato, cinamato, mandelato, ftalato, laurato, metanolsulfonato (mesilato), etanosulfonato, 1,2-etano-disulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), 4-clorobencenosulfonato, 2-naftalensulfonato, 4-toluensulfonato, canforato, canforsulfonato, 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxilato, glucoheptonato, 3-fenilpropionato, 20 trimetilacetato, *terc*-butilacetato, laurilsulfato, gluconato, benzoato, glutamato, hidroxinaftoato, salicilato, estearato, ciclohexilsulfamato, quinato y muconato.

Se ha de entender que, donde se haga referencia en la presente memoria descriptiva a los compuestos de la fórmula general, tal referencia está destinada a incluir también los solvatos, hidratos o sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula general (I), cuando sea apropiado.

- 40 “Sarcosina” se refiere a N-metilglicina ($\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$).

“Solvato” se refiere a un compuesto creado en esta invención o una sal del mismo que incluya además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Donde el disolvente sea agua, el solvato es un hidrato.

- 45 Se ha de entender que los compuestos que tengan la misma fórmula molecular pero que difieran en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “isómeros”. Los isómeros que difieran en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”.

- Los estereoisómeros que no sean imágenes especulares uno de otro se denominan “diastereómeros” y aquellos que sean imágenes especulares no superponibles uno de otro se denominan “enantiómeros”. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, cuando está enlazado a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se designa (R) o (S) según las reglas de Cahn y Prelog (Cahn *et al.*, 1966, *Angew. Chem.* 78:413-447, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5:385-414 (errata: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5:511); Prelog y Helmchen, 1982, *Angew. Chem.* 94:614-631; *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.* 21:567-583; Mata y Lobo, 1993, *Tetrahedron: Asymmetry* 4:657-668) o se puede caracterizar por la manera en que la molécula rota el plano de luz polarizada y se denomina dextrorrotatorio o levorrotatorio (*i. e.*, como isómeros (+) o (-), respectivamente. Puede existir un compuesto quirral o como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contenga proporciones iguales de enantiómeros se llama una “mezcla racémica”.

En ciertas realizaciones, los compuestos para uso en los métodos creados en esta invención pueden poseer uno o

- más centros asimétricos; tales compuestos se pueden producir por lo tanto como el enantiómero (*R*)- o (*S*)- individual o como una mezcla de los mismos. A menos que se indique de otra forma, por ejemplo, por designación de estereoquímica en cualquier posición de una fórmula, la descripción o nombramiento de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tiene la intención de incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémico u otra forma, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son muy conocidos en la técnica. En realizaciones particulares, se crean en esta invención los estereoisómeros de los compuestos descritos en esta invención tras el tratamiento con base.
- En ciertas realizaciones, los compuestos para uso en los métodos creados en esta invención son "estereoquímicamente puros". Un compuesto estereoquímicamente puro tiene un nivel de pureza estereoquímica que sería reconocido como "puro" por aquellos con experiencia en la técnica. Por supuesto, este nivel de pureza será menor que 100%. En ciertas realizaciones, "estereoquímicamente puro" designa un compuesto que esté sustancialmente exento de isómeros alternos. En realizaciones particulares, el compuesto es, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% o 99,9% exento de otros isómeros.
- Como se usa en esta invención, los términos "sujeto" y "paciente" se usan de forma intercambiable en esta invención. Los términos "sujeto" y "sujetos" se refieren a un animal, tal como un mamífero, incluyendo un no primate (e. g., una vaca, cerdo, caballo, gato, perro, rata y ratón) y un primate (e. g., un mono, tal como un mono cinomólogo, un chimpancé y un ser humano), incluyendo un ser humano. En otra realización, el sujeto es un animal de granja (e. g., un caballo, una vaca, un cerdo, etc.) o un animal de compañía (e. g., un perro o un gato). En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano.
- Como se usa en esta invención, las expresiones "agente terapéutico" y "agentes terapéuticos" se refieren a cualquier agente(s) que se pueda usar en el tratamiento o prevención de un trastorno o uno o más de sus síntomas. En ciertas realizaciones, la expresión "agente terapéutico" se refiere a un compuesto creado en esta invención. En ciertas otras realizaciones, la expresión "agente terapéutico" no se refiere a un compuesto creado en esta invención. Un agente terapéutico es un agente que es conocido por ser útil para, o ha sido o está actualmente siendo usado para el tratamiento o prevención de un trastorno o uno o más de sus síntomas.
- "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto o complejo o composición que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo de, *inter alia*, el compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc. del sujeto que se va a tratar.
- "Tratar" o "tratamiento" se cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar una enfermedad o trastorno que existe en un sujeto. En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede ser indiscernible por el sujeto. Aún en otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (e. g., estabilización de un síntoma discernible) o fisiológicamente (e. g., estabilización de un parámetro físico) o ambos. Aún en otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el comienzo de la enfermedad o trastorno.
- Como se usa en esta invención, las expresiones "agente profiláctico" y "agentes profilácticos" como se usan se refieren a cualquier agente(s) que se puede usar en la prevención de un trastorno o uno o más de sus síntomas. En ciertas realizaciones, la expresión "agente profiláctico" se refiere a un compuesto creado en esta invención. En ciertas otras realizaciones, la expresión "agente profiláctico" no se refiere a un compuesto creado en esta invención. En ciertas realizaciones, un agente profiláctico es un agente que es conocido por ser útil para, o ha sido o está actualmente siendo usado para prevenir o impedir el comienzo, desarrollo, progresión y/o gravedad de un trastorno.
- Como se usan en esta invención, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a la prevención de la recurrencia, comienzo o desarrollo de uno o más síntomas de un trastorno en un sujeto que se obtiene como resultado de la administración de una terapia (e. g., un agente profiláctico o terapéutico), o la administración de una combinación de terapias (e. g., una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos).
- Como se usa en esta invención, la frase "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a la cantidad de una terapia (e. g., agente profiláctico) que es suficiente para dar como resultado la prevención del desarrollo, recurrencia o comienzo de uno o más síntomas asociados con un trastorno, o para aumentar o mejorar el(los) efecto(s) profiláctico(s) de otra terapia (e. g., otro agente profiláctico).
- Como se usa en esta invención, la expresión "en combinación" se refiere al uso de más de una terapia (e. g., uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). El uso de la expresión "en combinación" no restringe el orden en el que se administran las terapias (e. g., agentes profilácticos y/o terapéuticos) a un sujeto con un trastorno. Una primera terapia (e. g., un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto creado en esta invención) se puede administrar antes de (e. g., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente con o posterior a (e. g., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración de una segunda terapia (e. g., un agente profiláctico o terapéutico) a un sujeto con un trastorno.

Como se usa en esta invención, el término "sinérgico" se refiere a una combinación de un compuesto creado en esta invención y otra terapia (e. g., un agente profiláctico o terapéutico) que ha sido o está siendo usada actualmente para impedir, manejar o tratar un trastorno, que es más eficaz que los efectos aditivos de las terapias. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (e. g., una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) permite el uso de menores dosificaciones de una o más de las terapias y/o la administración menos frecuente de dichas terapias a un sujeto con un trastorno. La capacidad para utilizar menores dosificaciones de una terapia (e. g., un agente profiláctico o terapéutico) y/o para administrar dicha terapia menos frecuentemente, reduce la toxicidad asociada con la administración de dicha terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de dicha terapia en la prevención o tratamiento de un trastorno. Además, un efecto sinérgico puede tener como resultado la eficacia mejorada de los agentes en la prevención o tratamiento de un trastorno. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (e. g., una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir los efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquiera de las dos terapias solas.

4.2 Realizaciones de la invención

Se crean en esta invención composiciones para tratar, prevenir o mejorar enfermedades y trastornos oculares tales como estado de ojo seco por falta de secreción acuosa, uveítis y endoftalmitis facoanafiláctica que comprenden un compuesto de fórmula (I). Sin desear estar limitados a ninguna teoría de operación particular, se cree que, en ciertas realizaciones, los compuestos actúan para mejorar o restaurar el lagrimeo de la glándula lacrimal proporcionando el efecto terapéutico deseado.

4.2.1 Compuestos para uso en los métodos

A menos que se indique de otra forma, el término "ciclosporina", como se usa en esta invención, se refiere al compuesto ciclosporina A como es conocido para aquellos con experiencia en la técnica. Véanse, e. g., los trabajos de Ruegger *et al.*, 1976, *Helv. Chim. Acta.* 59:1075-92, y Borel *et al.*, 1977, *Immunology* 32:1017-25. La expresión "compuesto de ciclosporina" se refiere a cualquier compuesto de ciclosporina con actividad frente a la enfermedad ocular descrita en esta invención, ya sea el compuesto natural, sintético o semisintético.

En ciertas realizaciones, Ak es $-(CH_2)_p-$, donde p es 1, 2, 3 ó 4; y/o R^1 es $-NR^5R^6$, y R^5 y R^6 se seleccionan como sigue: R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene desde cinco hasta seis átomos de anillo, el cual anillo puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas realizaciones, Ak es $-CH_2CH_2-$.

En ciertas realizaciones, R^1 es $-NR^5R^6$, en la que R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene desde cinco hasta seis átomos de anillo, el cual anillo puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y puede estar opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro grupos alquilo que pueden ser iguales o diferentes.

En ciertas realizaciones, R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado que contiene seis átomos de anillo, el cual anillo puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En otra realización, R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de azetidino. En aún otra realización, R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de piperidino. En ciertas realizaciones, R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de N-metilpiperazino. En ciertas realizaciones, R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de morfolino. En ciertas realizaciones, R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 2,6-dimetilmorfolino.

En realizaciones particulares, el compuesto de ciclosporina difiere de la ciclosporina A en la tercera posición, i. e., la posición de N-metilglicina, conocida para aquellos con experiencia en la técnica. En ciertas realizaciones, el compuesto de ciclosporina comprende un grupo 3-heterociclilalquilo. El compuesto de ciclosporina puede comprender además otras modificaciones de la ciclosporina conocidas para aquellos con experiencia en la técnica.

En ciertas realizaciones, la composición creada en esta invención comprende una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de ciclosporina de fórmula general (I) anterior en la que B, X, R^1 , R^2 y R^3 son como se definen anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En ciertas realizaciones, R^3 es (E)-2-butenilo-1. En ciertas realizaciones, R^3 es n-butilo.

En ciertas realizaciones, R^4 es etilo.

En otra reivindicación, Ak es $(CH_2)_p$ y p es dos o tres; R^1 es $-NR^5R^6$; R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual

están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene desde cuatro hasta seis átomos de anillo, el cual anillo puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno y oxígeno y puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de metilo, hidroxilo y dimetilamino; R² es isobutilo; R³ es (E)-2-butenilo-1; y R⁴ es etilo.

5 Entre los compuestos usados en los métodos creados en esta invención están los compuestos de ciclosporina listados a continuación:

	A	3-[2-(N,N-dimetilamino)etoxi]ciclosporina (referencia).
	B	3-[2-(azetidín-1-il)etoxi]ciclosporina.
	C	3-[2-(pirrolidín-1-il)etoxi]ciclosporina.
10	D	3-[2-(piperidín-1-il)etoxi]ciclosporina.
	E	3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]ciclosporina.
	F	3-[2-(morfolín-4-il)etoxi]ciclosporina.
	G	3-[2-(2,6-dimetilmorfolín-4-il)etoxi]ciclosporina.
	H	3-[2-(3-hidroxipirrolidín-1-il)etoxi]ciclosporina.
15	I	3-{2-[(4-dimetilamino)piperidín-1-il]etoxi}ciclosporina.
	J	3-[2-(4-hidroxipiperidín-1-il)etoxi]ciclosporina.
	K	3-[2-(imidazol-1-il)etoxi]ciclosporina.
	L	3-[2-(N-metilamino)etoxi]ciclosporina (referencia).
	M	3-[2-(N-isopropil-N-metilamino)etoxi]ciclosporina (referencia).
20	N	3-[2-(aminopropoxi)]ciclosporina (referencia).

Los compuestos de las letras A a N se usan posteriormente en ésta. Los compuestos A, L, M y N no son parte de la invención reivindicada.

25 Las sales de los compuestos de fórmula (I) forman una característica adicional de la presente invención. En una realización, la sal se selecciona del grupo que consiste en hidrocloreto, sulfato, fosfato, carbonato, acetato, tartrato, citrato, maleato, succinato, lactato, estearato, propionato, benzoato, fumarato, hipurato, gluconato, ascorbato, adipato, glutamato, mesilato, tosilato, oleato, laurilsulfato, hidrobromuro y nitrato.

30 En ciertas realizaciones, los derivados de ciclosporina creados en esta invención tienen una potencia optimizada para la inmunosupresión. La potencia de inmunomodulación con relación a la ciclosporina A se puede medir en un ensayo de la respuesta linfocitaria mixta (MLR, por sus siglas en inglés). El ensayo es conocido para alguien con experiencia en la técnica, por ejemplo, véase la patente de Estados Unidos n° 6.946.465. En el ensayo se podrían usar linfocitos de ratas, ratón o ser humano. En ciertas realizaciones, los derivados de ciclosporina creados en esta invención son equipotentes a la ciclosporina A en el ensayo de MLR. En ciertas realizaciones, los derivados de ciclosporina creados en esta invención son desde alrededor de 1 hasta alrededor de 5000, desde alrededor de 10 hasta alrededor de 3000, desde alrededor de 50 hasta alrededor de 2000, desde alrededor de 70 hasta alrededor de 1000, desde alrededor de 100 hasta alrededor de 500, desde alrededor de 150 hasta alrededor de 300 veces menos potentes que la ciclosporina A. En ciertas realizaciones, los derivados de ciclosporina creados en esta invención son desde alrededor de 10 hasta alrededor de 100 o alrededor de 100 hasta alrededor de 5000 veces menos potentes que la ciclosporina A. En ciertas realizaciones, los derivados de ciclosporina creados en esta invención son desde alrededor de 2 hasta alrededor de 100, desde alrededor de 2 hasta alrededor de 80, desde alrededor de 2 hasta alrededor de 65, desde alrededor de 2 hasta alrededor de 50, desde alrededor de 2 hasta alrededor de 30, desde alrededor de 2 hasta alrededor de 20, desde alrededor de 2 hasta alrededor de 10, desde alrededor de 2 hasta alrededor de 9, desde alrededor de 2 hasta alrededor de 7 o desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5 veces menos potentes que la ciclosporina A. En ciertas realizaciones, los derivados de ciclosporina creados en esta invención son alrededor de 1, 5, 10, 15, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 o 1000 veces menos potentes que la ciclosporina A.

45 También se pueden usar otros ensayos basados en células para determinar la actividad frente a la producción de citoquinas proinflamatorias específicas, incluyendo IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , interferones y TGF- β . En ciertas realizaciones, los derivados de ciclosporina de esta invención proporcionan beneficios clínicos en el tratamiento del ojo seco o la uveítis regulando a la baja las citoquinas.

50 En ciertas realizaciones, los derivados de ciclosporina creados en esta invención tienen una solubilidad que es útil para crear una formulación optimizada para administración y liberación del compuesto en el ojo. En ciertas realizaciones, los derivados de ciclosporina creados en esta invención tienen solubilidad mejorada sobre la ciclosporina A. En ciertas realizaciones, los derivados de ciclosporina tienen solubilidad acuosa desde alrededor de 0,001 hasta alrededor de 5 mM, alrededor de 0,005 hasta alrededor de 3 mM, alrededor de 0,007 hasta alrededor de 1 mM, alrededor de 0,01 hasta alrededor de 0,5 mM, alrededor de 0,02 hasta alrededor de 0,3 mM, alrededor de 0,05 hasta alrededor de 0,1 mM, alrededor de 0,06 hasta alrededor de 0,6 mM, alrededor de 0,08 hasta alrededor de 0,5 mM o alrededor de 0,1 hasta alrededor de 1 mM.

55 En ciertas realizaciones, los derivados de ciclosporina creados en esta invención tienen un perfil de seguridad mejorado con relación a la ciclosporina. El perfil de seguridad se puede determinar en varios modelos de ensayo,

incluyendo modelos de toxicología animal aguda y crónica. La toxicidad humana potencial también podría determinarse usando ensayos basados en células humanas conocidos como ensayos de citotoxicidad. La citotoxicidad se puede evaluar en diversos tipos de células usando una diversidad de indicadores o informadores, por ejemplo, véase Guidance Document on Using *In Vitro* Data to Estimate *In Vivo* Starting Doses for Acute Toxicity, (Publicación NIH nº 01-4500). En ciertas realizaciones, los compuestos para uso en los métodos creados en esta invención son desde alrededor de 2 hasta alrededor de 10, desde alrededor de 3 hasta alrededor de 8, desde alrededor de 2 hasta alrededor de 6, desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5, desde alrededor de 2 hasta alrededor de 3 veces menos activos que la ciclosporina en un ensayo de citotoxicidad.

En ciertas realizaciones, el compuesto está en forma pura. La pureza puede ser cualquier pureza conocida para aquellos con experiencia en la técnica, tal como pureza absoluta, pureza estereoquímica o ambas. En ciertas realizaciones, el compuesto es al menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% puro. En ciertas realizaciones, el compuesto es al menos 90% puro. En otras realizaciones, el compuesto es al menos 98% puro. Más adelante se describen métodos para purificar estos compuestos.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables son conocidos en la bibliografía o se pueden preparar por adaptación de métodos conocidos, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos nº 6.583.265 o en las publicaciones de patente internacional números WO99/65933 y WO99/67280.

4.2.2 Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

Los compuestos de ciclosporina para uso en los métodos creados en esta invención son útiles para el tratamiento de enfermedades oculares.

Los usos creados en esta invención usan composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula general (I), si fuera apropiado en forma de sal, ya sea usado solo o en forma de una combinación con uno o más soportes compatibles y farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes o coadyuvantes, o en combinación con otros ingredientes activos. En la práctica clínica, los compuestos de ciclosporina para uso en los métodos creados en esta invención se pueden administrar mediante cualquier vía convencional, incluyendo, pero no limitados a, tópicamente, oralmente, parenteralmente o mediante inhalación (e. g., en forma de aerosoles). En una realización, los compuestos de ciclosporina para uso en los métodos creados en esta invención se administran oralmente.

Se puede hacer uso, como composiciones sólidas para administración oral, de comprimidos, píldoras, cápsulas de gelatina dura, polvos o gránulos. En estas composiciones, el producto activo creado en esta invención se mezcla con uno o más diluyentes o coadyuvantes inertes, tales como sacarosa, lactosa o almidón.

Estas composiciones pueden comprender sustancias distintas de diluyentes, por ejemplo, un lubricante, tal como estearato magnésico, o un revestimiento destinado a la liberación controlada.

Se puede hacer uso, como composiciones líquidas para administración oral, de soluciones que sean farmacéuticamente aceptables, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires que contengan diluyentes inertes, tales como agua o parafina líquida. Estas composiciones también pueden comprender sustancias distintas de diluyentes, por ejemplo, productos humectantes, edulcorantes o aromatizantes.

Las composiciones para administración parenteral pueden ser emulsiones o soluciones estériles. Se puede hacer uso, como disolvente o vehículo, de propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, en particular aceite de oliva, o ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo, oleato de etilo. Estas composiciones también pueden contener coadyuvantes, en particular agentes humectantes, isotonzantes, emulsionantes, dispersantes y estabilizadores. La esterilización se puede llevar a cabo de varias formas, por ejemplo, usando un filtro bacteriológico, por radiación o por calentamiento. También se pueden preparar en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en el momento de uso en agua estéril o cualquier otro medio estéril inyectable.

Las composiciones también pueden ser aerosoles. Para uso en forma de aerosoles líquidos, las composiciones pueden ser soluciones estériles estables o composiciones sólidas disueltas en el momento de uso en agua estéril apirógena, en solución salina o cualquier otro vehículo farmacéuticamente aceptable. Para uso en forma de aerosoles secos con la intención de ser inhalados directamente, el principio activo se divide finamente y se combina con un diluyente sólido soluble en agua o vehículo, por ejemplo, dextrano, manitol o lactosa.

En ciertas realizaciones, una composición creada en esta invención es una composición farmacéutica o una forma de dosificación unitaria única. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias únicas creadas en esta invención comprenden una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos (e. g., un compuesto creado en esta invención, u otro agente profiláctico o terapéutico), y típicamente uno o más soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización específica y en este contexto, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o de un estado o listado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en seres humanos. El término "soporte" se refiere a un diluyente, coadyuvante (e. g., coadyuvante de Freund (completo o incompleto)), excipiente, o vehículo con el que

5 administra el agente terapéutico. Tales soportes farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuate, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y los similares. En ciertas realizaciones, el agua es un soporte cuando la composición farmacéutica se administra intravenosamente. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerina también se pueden emplear como soportes, particularmente para soluciones inyectables. Ejemplos de soportes farmacéuticos apropiados están descritos en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E. W. Martin.

10 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes apropiados son muy conocidos para los expertos en la técnica de la farmacia, y ejemplos no limitativos de excipientes apropiados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerina, talco, cloruro sódico, leche desnatada seca, glicerina, propilenglicol, agua, etanol y los similares. Si un excipiente particular es apropiado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de varios factores muy conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitados a, la forma en la que la forma de dosificación se administrará a un sujeto y los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. La composición o forma de dosificación unitaria única, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes o agentes de tamponamiento de pH.

20 Las composiciones exentas de lactosa creadas en esta invención pueden comprender excipientes que son muy conocidos en la técnica y están listados, por ejemplo, en la Farmacopea de Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones exentas de lactosa comprenden un ingrediente activo, un ligante/carga y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Formas de dosificación exentas de lactosa ejemplares comprenden un ingrediente activo, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato magnésico.

25 También se crean composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (e. g., 5%) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como medio de simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como vida útil en almacenamiento o la estabilidad de las formulaciones con el tiempo. Véase, e. g., el trabajo de Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2^a Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Así, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia puesto que la humectación y/o la humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, manejo, envasado, almacenamiento, transporte y uso de las formulaciones.

35 Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras creadas en esta invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humectación o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son, en ciertas realizaciones, anhidras si se espera el contacto sustancial con humectación y/o humedad durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento.

40 Una composición farmacéutica anhidra se debería preparar y almacenar de forma que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con esto, las composiciones anhidras son, en ciertas realizaciones, envasadas usando materiales conocidos para impedir la exposición al agua de forma que se puedan incluir en kits formularios apropiados. Ejemplos de envases apropiados incluyen, pero no se limitan a, láminas finas de metal herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (e. g., viales), envases "blister" y envases "strip pack".

45 Además, se crean en esta invención composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad por la cual se descompondrá un ingrediente activo. Tales compuestos, que son denominados en esta invención como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH y tampones de sal.

50 Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias únicas pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida, y las similares. La formulación oral puede incluir soportes estándar tales como calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, sacarina sódica, celulosa, carbonato magnésico, etc. Tales composiciones y formas de dosificación contendrán una cantidad profiláctica y terapéuticamente eficaz de un agente profiláctico o terapéutico, en ciertas realizaciones, en forma purificada, junto con una cantidad apropiada de soporte para proporcionar la forma para la administración apropiada al sujeto. La formulación debería adaptarse al modo de administración. En una realización, las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación unitarias únicas son estériles y en la forma apropiada para la administración a un sujeto, tal como un sujeto animal, o un sujeto mamífero, y tal como un sujeto humano.

60 Una composición farmacéutica creada en esta invención se formula para ser compatible con su vía de administración pretendida. Ejemplos de vías de administración incluyen, pero no se limitan a, parenteral, e. g., intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular, oral, bucal, sublingual, inhalación intranasal, transdérmica, tópica, transmucosa, intratumoral e intrasinoval. En una realización específica, la composición se formula de

acuerdo con procedimientos rutinarios como una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, intranasal o tópica a seres humanos. En una realización, se formula una composición farmacéutica de acuerdo con procedimientos rutinarios para administración subcutánea a seres humanos. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa son soluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Donde sea necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizador y un anestésico local tal como lidocaína, para aliviar el dolor en el lugar de inyección.

Ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, comprimidos; comprimidos de forma ovalada; cápsulas tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; sellos; trociscos; comprimidos romboidales; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (cataplasmas); pastas; polvos; apósitos; cremas; emplastos; soluciones; parches; aerosoles (e. g., pulverizadores o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquidas apropiadas para administración oral o vía mucosa a un sujeto, incluyendo suspensiones (e. g., suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquidas apropiadas para administración parenteral a un sujeto; y sólidos estériles (e. g., sólidos cristalinos o amorfos) que se puedan reconstituir para dar formas de dosificación líquidas apropiadas para administración parenteral a un sujeto.

La composición, forma y tipo de formas de dosificación creadas en esta invención variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento inicial de enfermedad ocular puede contener mayores cantidades de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación usada en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener menores cantidades de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Éstas y otras formas en las que las formas de dosificación específicas abarcadas en esta invención variarán de una a otra serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, e. g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

Generalmente, los ingredientes de las composiciones creadas en esta invención se suministran o separadamente o mezclados juntos en formas de dosis unitarias, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o concentrado exento de agua en un recipiente herméticamente sellado tal como una ampolla o bolsita que indica la cantidad de ingrediente activo. Cuando la composición se va a administrar por infusión, se puede dispensar con una botella de infusión que contiene agua o solución salina de calidad farmacéutica estéril. Cuando la composición se administra por inyección, se puede aportar una ampolla de agua para inyección o solución salina estéril de forma que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

Las formas de dosificación típicas creadas en esta invención comprenden un compuesto creado en esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo que está dentro del intervalo desde alrededor de 0,1 mg hasta alrededor de 1000 mg por día, dado como una dosis diaria única por la mañana o como dosis divididas a lo largo del día tomadas con alimentos. Formas de dosificación particulares creadas en esta invención tienen alrededor de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1,0, 2,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 100, 200, 250, 500 o 1000 mg de la ciclosporina activa.

4.2.2.1 Formas de dosificación transdérmicas, tópicas y vía mucosa

En ciertas realizaciones, se crean en esta invención formas de dosificación transdérmicas, tópicas y vía mucosa. Las formas de dosificación transdérmicas, tópicas y vía mucosa creadas en esta invención incluyen, pero no se limitan a, soluciones oftálmicas, pulverizaciones, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas para alguien con experiencia en la técnica. Véase, e. g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA (2000), e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4ª ed., Lea y Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación apropiadas para tratar los tejidos mucosos dentro de la cavidad oral se pueden formular como enjuagues bucales o como geles orales. Además, las formas de dosificación transdérmica incluyen parches de "tipo depósito" o de "tipo matriz", que se pueden aplicar a la piel y se llevan durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

Los excipientes apropiados (e. g., soportes y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación transdérmicas, tópicas y vía mucosa abarcadas en esta invención son muy conocidas para los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Con este hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y sus mezclas, para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o pomadas que no sean tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Humidificadores o humectantes también se pueden añadir a las composiciones y formas de dosificación farmacéuticas, si se desea. Ejemplos de tales ingredientes adicionales son muy conocidos en la técnica. Véase, e. g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

Dependiendo del tejido específico que se vaya a tratar, se pueden usar componentes adicionales antes de, junto con o posteriormente al tratamiento con ingredientes activos creados en esta invención. Por ejemplo, se pueden usar

5 potenciadores de la penetración para ayudar a distribuir los ingredientes activos en el tejido. Potenciadores de penetración apropiados incluyen, pero no se limitan a: acetona, diversos alcoholes tales como etanol, oleílico y tetrahidrofurílico; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; grados Kollidon (Povidona, Polividona); urea y diversos ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

10 El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, también se puede ajustar para mejorar la distribución de uno o más ingredientes. De forma similar, la polaridad de un soporte disolvente, su fuerza iónica, o tonicidad se pueden ajustar para mejorar la distribución. También se pueden añadir compuestos como estearatos a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más ingredientes activos para mejorar la distribución. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo y como un agente potenciador de la distribución o potenciador de la penetración. Diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos se pueden usar para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

15 4.2.2.2 Composiciones farmacéuticas para administración oftálmica

Los usos creados en esta invención usan composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula general (I), si fuera apropiado en forma de sal, ya sea usado solo o en forma de una combinación con uno o más soportes compatibles y farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes o coadyuvantes, o en combinación con otros ingredientes activos, tal como otro agente útil en el tratamiento de enfermedades oculares. En la práctica clínica, las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de ciclosporina para uso en los métodos creados en esta invención se pueden administrar en cualquier forma apropiada para la administración de medicamento ocular, e. g., como una solución, suspensión, pomada, gel, dispersión liposomal, suspensión en micropartículas coloidales, inyección, tal como inyección intraocular o inyección subconjuntival, o las similares, o en un inserto ocular, e. g., en una matriz polimérica de liberación controlada opcionalmente biodegradable. En ciertas realizaciones, las composiciones se formulan como soluciones acuosas. En otras realizaciones, las composiciones son suspensiones, geles viscosos o semiviscosos, u otros tipos de composiciones sólidas o semisólidas.

30 En las formulaciones se pueden usar diversos soportes, incluyendo, pero no limitados a, agua, mezclas de agua y disolventes miscibles con agua, tales como alcanoles de C₁-C₇, aceites vegetales o aceites minerales que comprendan desde 0,5 hasta 5% de polímeros solubles en agua no tóxicos, productos naturales como gelatina, alginatos, pectinas, tragacanto, goma de karaya, goma de xantano, carragenina, agar y acacia, derivados de almidón, tales como acetato de almidón e hidroxipropilalmidón, y también otros productos sintéticos, tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, poli(vinil-metil-éter), poli(óxido de etileno), poli(ácido acrílico) reticulado, tal como Carbopol neutro, o mezclas de esos polímeros. La concentración del soporte es típicamente desde 1 hasta 10.000 veces la concentración del ingrediente activo.

35 Ingredientes adicionales que se pueden incluir en la formulación incluyen potenciadores de la tonicidad, conservantes, solubilizadores, excipientes no tóxicos, demulcentes, agentes secuestradores, agentes de ajuste de pH, codisolventes y agentes de aumento de viscosidad.

40 En ciertas realizaciones, para el ajuste del pH, por ejemplo, hasta un pH fisiológico, se usan tampones. El pH se mantiene típicamente dentro del intervalo de alrededor de 4,0 hasta 8,0, alrededor de 4,0 hasta 6,0 o alrededor de 6,5 hasta 7,5. En ciertas realizaciones, el pH se mantiene a alrededor de 6, 6,3, 6,5, 6,7, 7,0, 7,2 o 7,5. Se pueden añadir tampones apropiados tales como acetato, ascorbato, ácido bórico, borato sódico, citrato potásico, ácido cítrico, bicarbonato sódico, gluconato, lactato, fosfato, propionato, TRIS, y diversos tampones de fosfato mixtos (incluyendo combinaciones de Na₂HPO₄, NaH₂PO₄ y KH₂PO₄), y sus mezclas. La cantidad de sustancia tampón añadida es, por ejemplo, la necesaria para asegurar y mantener un intervalo de pH fisiológicamente tolerable. Generalmente, los tampones se usarán en cantidades que varían desde alrededor de 0,05 hasta 3% en peso, alrededor de 0,07 hasta 2,5% en peso, alrededor de 0,1 hasta 2 % en peso, alrededor de 0,5 hasta 2 % en peso o alrededor de 1 hasta 2 % en peso. En ciertas realizaciones, la cantidad de tampón es alrededor de 0,05, 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,3 o 3% en peso de la formulación.

50 En ciertas realizaciones, las composiciones contienen agentes potenciadores de la tonicidad seleccionados de compuestos iónicos y no iónicos. Los compuestos iónicos para uso en esta invención incluyen, pero no se limitan a, haluros de metal alcalino o metal alcalino-térreo, tales como, por ejemplo, CaCl₂, KBr, KCl, LiCl, NaI, NaBr o NaCl o ácido bórico. Los agentes potenciadores de la tonicidad no iónicos son, por ejemplo, urea, glicerina, sorbitol, manitol, propilenglicol o dextrosa. Las composiciones creadas en esta invención contienen, por ejemplo, suficiente agente potenciador de la tonicidad para impartir a la composición oftálmica lista para uso una osmolalidad de aproximadamente desde alrededor de 50 hasta 1000 mOsmol, desde alrededor de 100 hasta 500 mOsmol, desde alrededor de 200 hasta 400 mOsmol, desde alrededor de 280 hasta 350 mOsmol o desde alrededor de 230 hasta 320 mOsmol.

En ciertas realizaciones, las composiciones creadas en esta invención contienen un conservante. Ejemplos de conservantes son sales de amonio cuaternario, tales como cetrimida, cloruro de benzalconio o cloruro de

benzoxonio, sales de alquil-mercurio de ácido tiosalicílico, tales como, por ejemplo, tiomersal, nitrato fenilmercuríco, acetato fenilmercuríco o borato fenilmercuríco, parabenos, tales como, por ejemplo, metilparabeno o propilparabeno, alcoholes, tales como, por ejemplo, clorobutanol, alcohol bencílico o feniletanol, derivados de guanidina, tales como, por ejemplo, clorhexidina o polihexametilenbiguanida, perborato sódico, Germal®II o ácido sórbico. En ciertas realizaciones, el conservante es cetrimida, cloruro de benzalconio, cloruro de benzoxonio o parabenos. Donde sea apropiado, se añade a la composición oftálmica una cantidad suficiente de conservante para asegurar la protección frente a contaminaciones secundarias durante el uso producidas por bacterias y hongos.

En otra realización, las formulaciones tópicas creadas en esta invención no incluyen un conservante. Tales formulaciones serían útiles para pacientes que lleven lentes de contacto, o aquellos que usen varias gotas oftálmicas tópicas y/o aquellos con una superficie ocular ya comprometida en la que la exposición limitante a un conservante puede ser más deseable.

La formulación tópica creada en esta invención puede contener adicionalmente un solubilizador. Un solubilizador apropiado para uso en la composición se selecciona, por ejemplo, de tiloxapol, ésteres de ácido graso de glicerina y polietilenglicol, ésteres de ácido graso de polietilenglicol, polietilenglicoles, éteres de glicerina, una ciclodextrina (por ejemplo, alfa-, beta-, o gamma-ciclodextrina, *e. g.*, derivados alquilados, hidroxialquilados, carboxialquilados o alcoxicarbonil-alquilados de mono- o diglicosil-alfa-, beta- o gamma-ciclodextrina, mono- o dimaltosil-alfa-, beta- o gamma-ciclodextrina, o panosil-ciclodextrina), polisorbato 20, polisorbato 80, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de cacahuete, aceite mineral o mezclas de esos componentes. En ciertas realizaciones, el solubilizador es un producto de reacción de aceite de ricino y óxido de etileno, por ejemplo, los productos comerciales Cremophor® EL o Cremophor RH40®. Los productos de reacción de aceite de ricino y óxido de etileno son conocidos por ser particularmente buenos solubilizadores que son bien tolerados por el ojo. En otras realizaciones, el solubilizador se selecciona de tiloxapol y de una ciclodextrina. La concentración del solubilizador usado en esta invención depende especialmente de la concentración del ingrediente activo. La cantidad añadida es típicamente suficiente para solubilizar el ingrediente activo. Por ejemplo, la concentración del solubilizador es desde 0,1 hasta 5000 veces la concentración del ingrediente activo.

Las formulaciones pueden contener además excipientes no tóxicos, tales como, por ejemplo, vaselina, dimetilsulfóxido, Miglyol 182 (disponible comercialmente de Dynamit Nobel Kay-Fries Chemical Company, Mont Vale, N.J.), un alcohol (*e. g.* etanol, alcohol n-propílico o alcohol isopropílico), liposomas o productos parecidos a liposomas o un fluido de silicona, emulsionantes agentes humectantes o cargas tales como, por ejemplo, los polietilenglicoles denominados 200, 300, 400 y 600, o Carbowax denominados 1000, 1500, 4000, 6000 y 10000. Otros excipientes que se pueden usar, si se desea, están listados más adelante pero no pretenden limitar en forma alguna el alcance de los posibles excipientes. Son agentes acomplejantes, tales como EDTA disódico o EDTA, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, acetilcisteína, cisteína, hidrogenosulfito sódico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno o acetato de α -tocoferol; estabilizadores, tales como una ciclodextrina, tiourea, tiosorbitol, diocilsulfosuccinato sódico o monotioglicerol, vitamina E y derivados de vitamina E, tales como succinato de tocoferol polietilenglicol 1000 vitamina E (TPGS, por sus siglas en inglés); u otros excipientes, tales como, por ejemplo, éster de sorbitol de ácido láurico, oleato de trietanolamina o éster del ácido palmítico. En ciertas realizaciones, los excipientes son agentes acomplejantes, tales como EDTA disódico, y estabilizadores, tales como una ciclodextrina. La cantidad y tipo de excipiente añadido está de acuerdo con los requisitos particulares y está generalmente en el intervalo desde aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 90% en peso.

Otros compuestos también se pueden añadir a las formulaciones creadas en esta invención para aumentar la viscosidad del soporte. Ejemplos de agentes potenciadores de la viscosidad incluyen, pero no se limitan a: polímeros celulósicos tales como metilcelulosa (MC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y carboximetilcelulosa sódica (NaCMC), y otros polímeros hidrófilos hinchables tales como poli(alcohol vinílico) (PVA), ácido hialurónico o una sal del mismo (*e. g.*, hialuronato sódico), sulfato de condroitina y sus sales, dextranos y polímeros de ácido acrílico reticulados denominados comúnmente como "carbómeros" (y disponibles de B. F. Goodrich como polímeros de Carbopol®). En ciertas realizaciones, la cantidad de cualquier espesante es tal que se aporte una viscosidad en el intervalo de alrededor de 15 mPa.s hasta 25 mPa.s, puesto que una solución que tenga una viscosidad en el intervalo anteriormente mencionado se considera generalmente óptima tanto para el confort como para la retención de la formulación en el ojo.

En ciertas realizaciones, las composiciones creadas en esta invención comprenden un compuesto creado en esta invención, carmelosa sódica en agua purificada como lubricante (agua purificada como lubricante), hipotónico, tampón de borato, cloruro sódico, cloruro potásico, bicarbonato sódico, cloruro cálcico, cloruro magnésico y fosfato sódico. En ciertas realizaciones, las composiciones creadas en esta invención comprenden un compuesto creado en esta invención, aceite mineral y lanolina. En ciertas realizaciones, las composiciones creadas en esta invención comprenden un compuesto creado en esta invención, solución tamponada, solución acuosa isotónica, tampón de citrato, cloruro sódico, edetato sódico y policuaturnio Poliquad. En ciertas realizaciones, las composiciones creadas en esta invención comprenden un compuesto creado en esta invención, cloruro sódico, ácido bórico, cloruro potásico, cloruro cálcico, cloruro magnésico, agua purificada y complejo de oxicluro estabilizado.

4.2.3 Métodos de tratamiento

Se crean en esta invención compuestos para uso en métodos para tratar o prevenir la enfermedad ocular, tal como ojo seco, uveítis y endoftalmitis facoanafiláctica en un sujeto que necesita tal tratamiento.

5 Aunque parece que el ojo seco puede ser el resultado de varias causas patógenas no relacionadas, todas las presentaciones de la complicación comparten un efecto común, que es la rotura de la película de lágrima preocular, lo cual tiene como resultado la deshidratación de la superficie exterior expuesta y muchos de los síntomas esbozados anteriormente. En ciertas realizaciones, los síntomas del ojo seco incluyen sensación de sequedad e irritación persistente tal como está causada a menudo por pequeños cuerpos que se alojan entre el párpado del ojo y la superficie del ojo. En casos graves, la visión puede ser sustancialmente dañada. La enfermedad del ojo seco
10 incluye, pero no se limita a, queratoconjuntivitis seca (CCS), ojo seco relacionado con la edad, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sjogren, penfigoide cicatricial ocular, blefaritis, daño de la córnea, infección, síndrome de Riley-Day, alacrimia congénita, trastornos o deficiencias nutricionales (incluyendo vitaminas), efectos secundarios farmacológicos, estrés del ojo y destrucción glandular y del tejido, exposición medioambiental a la niebla con humo, humo, aire excesivamente seco, partículas transportadas por el aire, trastornos autoinmunes y otros
15 inmunodeficientes. Los compuestos creados en esta invención tratan o previenen una o más enfermedades del ojo seco.

En ciertas realizaciones, se crean en esta invención compuestos para uso en métodos para el tratamiento o prevención de la uveítis. En ciertas realizaciones, la uveítis es uveítis anterior, intermedia, posterior o difusa. La uveítis anterior se localiza principalmente en el segmento anterior del ojo e incluye iritis e iridociclitis. La uveítis intermedia, también llamada uveítis periférica, se centra en el área inmediatamente detrás del iris y la lente en la zona del cuerpo ciliar y pars plana. La uveítis posterior indica cualquiera de varias formas de retinitis, coroiditis o neuritis óptica. La uveítis difusa implica inflamación que afecta a todas las partes del ojo, incluyendo las estructuras anterior, intermedia y posterior. Los síntomas de la uveítis pueden variar dependiendo de la localización de la uveítis; los síntomas agudos y graves son generalmente más comunes en la uveítis anterior y pueden incluir: dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia, visión borrosa o reducida y ceguera. Otros síntomas incluyen "flotadores" que son pequeñas motas o nubes que se mueven con el campo de visión, turbidez del humor acuoso crónica en el ojo, queratopatía en banda, glaucoma secundario y cataratas subcapsulares posteriores.

En ciertas realizaciones, se crean en esta invención compuestos para uso en métodos para el tratamiento o prevención de la endoftalmitis facoanafiláctica. En ciertas realizaciones, se crean en esta invención métodos para el
30 tratamiento o prevención de la facoanafilaxis, que es una forma grave de uveítis.

4.2.4 Dosificación y formas de dosificación unitarias

En la terapéutica humana, el doctor determinará el régimen de dosificación que considere el más apropiado según un tratamiento preventivo o curativo y según la edad, peso, estado de la enfermedad y otros factores específicos para el sujeto que se va a tratar. En ciertas realizaciones, los índices de dosis son desde alrededor de 0,001 hasta
35 alrededor de 1000 mg por día para un adulto. En ciertas realizaciones, las dosis son desde alrededor de 1 hasta alrededor de 1000 mg por día para un adulto, o desde alrededor de 5 hasta alrededor de 250 mg por día, o desde alrededor de 10 hasta 50 mg por día para un adulto. En ciertas realizaciones, las dosis son desde alrededor de 5 hasta alrededor de 400 mg por día, alrededor de 25 hasta 200 mg por día, alrededor de 50 hasta alrededor de 500 mg por día por adulto. En ciertas realizaciones, las dosis son alrededor de 0,001 hasta alrededor de 500 mg por día, alrededor de 0,01 hasta alrededor de 100 mg por día, desde alrededor de 0,005 hasta alrededor de 50 mg por día, desde alrededor de 0,01 hasta 10 mg por día, desde alrededor de 0,03 hasta 1 mg por día, desde alrededor de 0,05 hasta 1 mg por día, desde alrededor de 0,06 hasta 1 mg por día, desde alrededor de 0,08 hasta 1 mg o desde
40 alrededor de 0,1 hasta 1 mg por día para un adulto. En ciertas realizaciones, las dosis son alrededor de 0,001 mg, 0,005 mg, 0,01 mg, 0,02 mg, 0,03 mg, 0,04 mg, 0,05 mg, 0,06 mg, 0,07 mg, 0,08 mg, 0,09 mg, 0,1 mg, 0,3 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg o 100 mg por día por adulto.

La cantidad del compuesto o composición creados en esta invención que será eficaz en la prevención o tratamiento de un trastorno o uno o más síntomas del mismo variará con la naturaleza y gravedad de la enfermedad o estado de salud, y de la vía por la cual se administra el ingrediente activo. La frecuencia y dosificación también variarán según
50 factores específicos para cada sujeto dependiendo de la terapia específica (e. g., agentes terapéuticos o profilácticos) administrada, la gravedad del trastorno, enfermedad o estado de salud, la vía de administración, así como la edad, peso corporal, respuesta y el historial médico pasado del sujeto. Dosis eficaces se pueden extrapolar de las curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo en modelo *in vitro* o animal.

Dosis ejemplares de una composición incluyen cantidades de miligramos o microgramos del compuesto activo por kilogramo de peso del sujeto o muestra (e. g., desde alrededor de 0,1 microgramos por kilogramo hasta alrededor de
55 50 miligramos por kilogramo, desde alrededor de 0,5 microgramos por kilogramo hasta alrededor de 25 miligramos por kilogramo, desde alrededor de 0,1 microgramos por kilogramo hasta alrededor de 10 miligramos por kilogramo, desde alrededor de 1 microgramo por kilogramo hasta alrededor de 5 miligramos por kilogramo, desde alrededor de

10 microgramos por kilogramo hasta alrededor de 5 miligramos por kilogramo, desde alrededor de 100 microgramos por kilogramo hasta alrededor de 2,5 miligramos por kilogramo o desde alrededor de 100 microgramos por kilogramo hasta alrededor de 1 miligramo por kilogramo). En ciertas realizaciones, las dosis son alrededor de 10 microgramos por kilogramo hasta alrededor de 50 miligramos por kilogramo, alrededor de 100 microgramos por kilogramo hasta alrededor de 25 miligramos por kilogramo o alrededor de 100 microgramos por kilogramo hasta alrededor de 10 miligramos por kilogramo de peso del sujeto o muestra. Para las composiciones creadas, la dosificación administrada a un sujeto es típicamente 0,140 mg/kg hasta 3 mg/kg del peso corporal del sujeto, basado en el peso del compuesto activo. En algunas realizaciones, la dosificación administrada a un sujeto está entre 0,20 mg/kg y 2,00 mg/kg, o entre 0,30 mg/kg y 1,50 mg/kg del peso corporal del sujeto. En ciertas realizaciones, para composiciones creadas en esta invención, la dosificación administrada a un sujeto es desde alrededor de 0,0001 mg/kg hasta 0,01 mg/kg del peso corporal del sujeto, basado en el peso del compuesto activo. En ciertas realizaciones, para composiciones creadas en esta invención, la dosificación administrada a un sujeto es desde alrededor de 0,0005 mg/kg hasta 0,01 mg/kg del peso corporal del sujeto, basado en el peso del compuesto activo. En ciertas realizaciones, para composiciones creadas en esta invención, la dosificación administrada a un sujeto es 0,140 mg/kg hasta 3 mg/kg del peso corporal del sujeto, basado en el peso del compuesto activo. En ciertas realizaciones, la dosificación administrada a un sujeto es desde alrededor de 0,0001 mg/kg hasta alrededor de 0,01 mg/kg, alrededor de 0,0005 mg/kg hasta alrededor de 0,001 mg/kg, desde alrededor de 0,001 mg/kg hasta alrededor de 0,01 mg/kg, alrededor de 0,20 mg/kg y 2,00 mg/kg o entre 0,30 mg/kg y 1,50 mg/kg del peso corporal del sujeto. En ciertas realizaciones, la dosificación administrada a un sujeto es alrededor de 0,001 mg/kg, de forma que para un paciente que pese alrededor de 60 kg, la cantidad del compuesto de fórmula (I) administrada es alrededor de 0,06 mg por dosis.

En ciertas realizaciones, el intervalo de dosis diaria recomendado de una composición creada en esta invención para las condiciones descritas en esta invención entra dentro del intervalo desde alrededor de 0,0005 mg hasta alrededor de 0,1 mg por día o desde alrededor de 0,1 mg hasta alrededor de 1000 mg por día, dados como una única dosis diaria o como dosis divididas a lo largo de un día. En una realización, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis igualmente divididas. En una realización, un intervalo de dosis diaria es desde alrededor de 10 mg hasta alrededor de 200 mg por día, alrededor de 10 mg y alrededor de 150 mg por día o alrededor de 25 mg y alrededor de 100 mg por día. En otra realización, un intervalo de dosis diaria es desde alrededor de 0,0001 mg hasta alrededor de 0,01 mg por día, en otra realización, un intervalo de dosis diaria es desde alrededor de 0,0005 mg hasta alrededor de 0,005 mg por día o, en otra realización, un intervalo de dosis diaria es desde alrededor de 0,001 mg hasta alrededor de 0,05 mg por día. Puede ser necesario usar dosificaciones del ingrediente activo fuera de los intervalos descritos en esta invención en algunos casos, como será evidente para aquellos con experiencia normal en la técnica. Además, se indica que el clínico o médico que lo trate conocerá cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia en conjunción con la respuesta del sujeto.

Para diferentes enfermedades y estados de salud pueden ser aplicables diferentes cantidades terapéuticamente eficaces, como se conocerá fácilmente por aquellos con experiencia normal en la técnica. De forma similar, cantidades suficientes para prevenir, manejar, tratar o mejorar tales trastornos, pero insuficientes para producir, o suficientes para reducir efectos secundarios asociados con la composición creada en esta invención, también están abarcadas por las cantidades de dosificación y programas de frecuencia de dosis anteriormente descritas. Además, cuando a un sujeto se le administran múltiples dosificaciones de una composición creada en esta invención, no todas las dosificaciones necesitan ser iguales. Por ejemplo, la dosificación administrada a un sujeto se puede incrementar para mejorar el efecto profiláctico o terapéutico de la composición o se puede disminuir para reducir uno o más efectos secundarios que esté experimentando un sujeto particular.

En una realización específica, la dosificación de la composición creada en esta invención, basada en el peso del compuesto activo, administrada para prevenir, tratar, manejar, o mejorar un trastorno, o uno o más síntomas del mismo en un sujeto es alrededor de 0,0001 mg/kg, 0,0005 mg/kg, 0,0007 mg/kg, 0,0009 mg/kg, 0,001 mg/kg, 0,0012 mg/kg, 0,0015 mg/kg, 0,0017 mg/kg, 0,002 mg/kg, 0,025 mg/kg, 0,003 mg/kg, 0,0035 mg/kg, 0,004 mg/kg, 0,005 mg/kg, 0,01 mg/kg, 0,1 mg/kg, 1 mg/kg o más del peso corporal de un sujeto. En otra realización, la dosificación de la composición creada en esta invención que se administra para prevenir, tratar, manejar, o mejorar un trastorno, o uno o más síntomas del mismo en un sujeto es una dosis unitaria desde alrededor de 0,0001 mg hasta alrededor de 100 mg, 0,0005 mg hasta 50 mg, 0,0008 mg hasta 25 mg, 0,001 mg hasta 10 mg, 0,0013 mg hasta 10 mg, 0,0015 mg hasta 10 mg, 0,0018 mg hasta 10 mg, 0,002 mg hasta 10 mg, 0,005 mg hasta 10 mg, 0,015 mg hasta 10 mg, 0,01 mg hasta 1 mg o 0,1 mg hasta 1 mg.

En ciertas realizaciones, se puede repetir la administración de la misma composición creada en esta invención y las administraciones se pueden separar en al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses. En otras realizaciones, se puede repetir la administración del mismo agente profiláctico o terapéutico y la administración se puede separar en al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses.

En ciertos aspectos, se crean dosificaciones unitarias que comprenden un compuesto creado en esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma apropiada para administración. Tales formas se describen en detalle anteriormente. En realizaciones particulares, las dosificaciones unitarias comprenden alrededor de 0,001, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,1, 1, 5, 10, 25, 50 o 100 mg de

ingrediente activo. Tales dosificaciones unitarias se pueden preparar según técnicas familiares para aquellos con experiencia en la técnica.

4.2.5 Terapia de combinación

5 En ciertas realizaciones, se crean en esta invención compuestos para uso en métodos de tratamiento o prevención que comprenden la administración de un segundo agente eficaz para el tratamiento o prevención de enfermedades y trastornos oculares tales como estado del ojo seco por falta de secreción acuosa, uveítis o endoftalmitis facoanafiláctica en un sujeto que lo necesite. El segundo agente puede ser cualquier agente conocido para aquellos con experiencia en la técnica por ser eficaz para el tratamiento o prevención del ojo seco, uveítis o endoftalmitis facoanafiláctica. El segundo agente puede ser un segundo agente conocido actualmente para aquellos con experiencia en la técnica, o el segundo agente puede ser un segundo agente desarrollado más tarde para el tratamiento o prevención del ojo seco, la uveítis y/o la endoftalmitis facoanafiláctica. En ciertas realizaciones, el segundo agente está actualmente aprobado para el tratamiento o prevención del ojo seco, la uveítis y/o la endoftalmitis facoanafiláctica.

15 En ciertas realizaciones, el segundo agente terapéuticamente activo podría ser cualquier medicamento que pudiera ser útil para tratar los síntomas del ojo seco, la uveítis y/o la endoftalmitis facoanafiláctica, o cualquiera de sus causas subyacentes. Además, el segundo agente terapéuticamente activo podría ser cualquier medicamento que fuera útil para prevenir o tratar cualquier enfermedad que pudiera producirse simultáneamente con la enfermedad del ojo seco, uveítis o endoftalmitis facoanafiláctica, ya esté o no relacionada la enfermedad. En ciertas realizaciones, el segundo agente terapéuticamente activo podría ser un medicamento que se use en composiciones oftálmicas tóxicas que puede producir, contribuir a o agravar enfermedades oculares contempladas en esta invención como un efecto secundario de su uso. En este aspecto, los compuestos para uso en métodos creados en esta invención son útiles para reducir o eliminar dicho efecto secundario.

25 Una clase de segundos agentes terapéuticamente activos útiles para tratar la enfermedad ocular como se crean en esta invención son los agonistas de receptores purinérgicos de nucleótidos tal como uridina 5'-trifosfato, dinucleótidos, citidina 5'-difosfato, adenosina 5'-difosfato, P¹-(citidina 5'-)-P-(uridina 5'-)tetrafosfatos, P¹,P⁴-di(uridina 5'-)tetrafosfatos o sus análogos o derivados terapéuticamente eficaces, que pueden afectar a la secreción de las lágrimas, particularmente a la capa mucosa de las lágrimas y por lo tanto pueden tener potencial para tratar la enfermedad del ojo seco. Estos compuestos están descritos en las siguientes patentes: patente de Estados Unidos n° 6.555.675; patente de Estados Unidos n° 6.548.658; patente de Estados Unidos n° 6.436.910; patente de Estados Unidos n° 6.348.589; patente de Estados Unidos n° 6.331.529; patente de Estados Unidos n° 6.323.187; patente de Estados Unidos n° 6.319.908 y patente de Estados Unidos n° 5.900.407.

35 Otra clase útil de compuestos que son útiles como segundos agentes terapéuticamente activos para uso en los métodos para tratar enfermedades oculares como se crean en esta invención son los agonistas del receptor nicotínico tales como nicotina y sus análogos, trans-metanicotina y sus análogos, epibatidina y sus análogos, derivados de piridol, alcaloides de piperidina tales como lobelina y sus análogos, ciertos derivados de para-alquiltiofenol, e imidacloprid y sus análogos. Estos compuestos se cree que estimulan la secreción de mucina por las células caliciformes conjuntivales, y por lo tanto pueden ser útiles para tratar el ojo seco, como se describe en la patente de Estados Unidos n° 6.277.855.

40 Otra clase útil de segundos agentes terapéuticamente activos para uso en los métodos para tratar la enfermedad ocular como se crean en esta invención es la tetraciclina, derivados o análogos de la tetraciclina, o tetraciclina modificada químicamente. Estos compuestos se cree que tienen potencial para corregir el índice de aclaramiento lacrimal retardado, como se describe en la patente de Estados Unidos n° 6.455.583 B1, que está relacionada con algunos casos de ojo seco.

45 Otra clase de compuestos que son útiles como segundos agentes terapéuticamente activos para uso en los métodos para tratar la enfermedad ocular como se crean en esta invención son los corticosteroides tales como succinato sódico de metilprednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, fluorometolona, acetato de fluorometolona, fosfato sódico de dexametasona, hidroximetilprogesterona, rimexolona, budesónida y pivalato de tixocortol, que se cree que son útiles para tratar el ojo seco, como se describe en la patente de Estados Unidos n° 6.153.607.

50 Otra clase de compuestos que son útiles como segundos agentes terapéuticamente activos para uso en los métodos para tratar la enfermedad ocular como se crean en esta invención son los productos del epitelio acinar de la glándula lacrimal humana, tales como los factores de crecimiento o citoquinas incluyendo el factor beta transformador del crecimiento (TGFβ, por sus siglas en inglés), que están descritos por ser útiles para tratar el ojo seco en la patente de Estados Unidos n° 5.652.209.

55 Otra clase útil de segundos agentes terapéuticamente activos para uso en los métodos para tratar la enfermedad ocular como se crean en esta invención son los andrógenos o análogos de andrógenos tales como 17α-metil-17β-hidroxi-2-oxa-5α-androstan-3-ona, testosterona o derivados de la testosterona, 4,5α-dihidrotestosterona o derivados, 17β-hidroxi-5α-androstan-3-ona y derivados, 19-nortestosterona o derivados y andrógenos sustituidos con nitrógeno, que se enseña que son útiles para tratar la enfermedad del ojo seco en las siguientes patentes: patente de Estados Unidos n° 6.153.607.

Unidos nº 6.107.289; patente de Estados Unidos nº 5.958.912; patente de Estados Unidos nº 5.688.765; y patente de Estados Unidos nº 5.620.921.

5 En ciertas realizaciones, los segundos agentes terapéuticamente activos para uso en los métodos para tratar la enfermedad ocular creados en esta invención son corticosteroides tópicos, incluyendo prednisona y acetónido de triamcinolona; agentes ciclopégicos tales como ciclopentolato e hidrobromuro de homatropina y medicamentos inmunosupresores, tales como metotrexato, ciclosporina A, ciclofosfamida y clorambucilo.

10 Otra clase útil de segundos agentes terapéuticamente activos para uso en los métodos para tratar la enfermedad ocular como se crean en esta invención son los antibióticos, incluyendo los macrólidos (e. g., rapamicina, tobramicina, ascomicina, azálidos tales como azitromicina); oxazolidinonas (e. g., linezolid, eperezolida); quinolonas (e. g., ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacina, lomefloxacina); gentamicina y pilocarpina.

Otros agentes secundarios terapéuticamente activos para uso en los métodos para tratar la enfermedad ocular como se crean en esta invención se seleccionan de ciclosporina A, ciclosporina B, ciclosporina C, ciclosporina D y ciclosporina G.

15 En ciertas realizaciones, el segundo agente se puede formular o envasar con los derivados de la ciclosporina creados en esta invención. Por supuesto, el segundo agente sólo se formulará con el derivado de la ciclosporina creado en esta invención cuando, según el juicio de aquellos con experiencia en la técnica, tal co-formulación no interfiriera con la actividad o del agente o del método de administración. En cierta realización, el derivado de ciclosporina creado en esta invención y el segundo agente se formulan separadamente. Se pueden envasar juntos, o envasar separadamente, para la conveniencia del facultativo con experiencia en la técnica.

20 Las dosificaciones de los segundos agentes son para ser usadas en las terapias de combinación creadas en esta invención. En ciertas realizaciones, dosificaciones menores que las que han sido o están siendo usadas actualmente para prevenir o tratar las enfermedades contempladas en esta invención se usan en las terapias de combinación creadas en esta invención. Las dosificaciones recomendadas de segundos agentes se pueden obtener del conocimiento de aquellos con experiencia. Para aquellos segundos agentes que estén aprobados para uso clínico,
25 las dosificaciones recomendadas están descritas, por ejemplo, en los trabajos de Hardman *et al.*, eds. 1996, *The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics*, de Goodman y Gilman, 9ª Ed. Mc-Graw-Hill, Nueva York; *Physician's Desk Reference (PDR)*, 57ª Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

30 En diversas realizaciones, las terapias (e. g., el derivado de ciclosporina creado en esta invención y el segundo agente) se administran separados menos de 5 minutos, separados menos de 30 minutos, separados 1 hora, separados alrededor de 1 hora, separados alrededor de 1 hora hasta alrededor de 2 horas, separados alrededor de 2 horas hasta alrededor de 3 horas, separados alrededor de 3 horas hasta alrededor de 4 horas, separados alrededor de 4 horas hasta alrededor de 5 horas, separados alrededor de 5 horas hasta alrededor de 6 horas, separados alrededor de 6 horas hasta alrededor de 7 horas, separados alrededor de 7 horas hasta alrededor de 8 horas, separados alrededor de 8 horas hasta alrededor de 9 horas, separados alrededor de 9 horas hasta alrededor de 10 horas, separados alrededor de 10 horas hasta alrededor de 11 horas, separados alrededor de 11 horas hasta
35 alrededor de 12 horas, separados alrededor de 12 horas hasta 18 horas, separados 18 horas hasta 24 horas, separados 24 horas hasta 36 horas, separados 36 horas hasta 48 horas, separados 48 horas hasta 52 horas, separados 52 horas hasta 60 horas, separados 60 horas hasta 72 horas, separados 72 horas hasta 84 horas, separados 84 horas hasta 96 horas, o separados 96 horas hasta 120 horas. En ciertas realizaciones, se administran
40 dos o más terapias dentro de la misma visita del paciente.

45 En ciertas realizaciones, el derivado de ciclosporina creado en esta invención y el segundo agente se administran cíclicamente. La terapia cíclica implica la administración de una primera terapia (e. g., un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo, seguido por la administración de una segunda terapia (e. g., un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo, seguido por la administración de una tercera terapia (e. g., un tercer agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo y así sucesivamente, y repetir esta administración secuencial, *i. e.*, el ciclo con el fin de reducir el desarrollo de resistencia a uno de los agentes, para evitar o reducir los efectos secundarios de uno de los agentes, y/o para mejorar le eficacia del tratamiento.

50 En ciertas realizaciones, se puede repetir la administración del mismo agente y las administraciones se pueden separar en al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses. En otras realizaciones, se puede repetir la administración del mismo agente y la administración se puede separar en al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses.

55 En ciertas realizaciones, se administran a un paciente, tal como un mamífero, incluyendo un ser humano, un derivado de ciclosporina creado en esta invención y un segundo agente en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo de forma que el derivado de ciclosporina pueda actuar junto con el otro agente para dar un beneficio aumentado que si se administraran de otra forma. Por ejemplo, el segundo agente activo se puede administrar al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes momentos en el tiempo; no obstante, si no se administran al mismo tiempo, deberían administrarse suficientemente próximos en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico o profiláctico deseado. En una realización, el derivado de ciclosporina y el segundo agente activo

ejercen sus efectos en momentos que se superponen. Cada segundo agente activo se puede administrar separadamente, en cualquier forma apropiada y por cualquier vía apropiada. En otras realizaciones, el derivado de ciclosporina se administra antes, concurrentemente o después de la administración del segundo agente activo.

5 En diversas realizaciones, el derivado de ciclosporina y el segundo agente se administran separados menos de
 10 alrededor de 1 hora, separados alrededor de 1 hora, separados alrededor de 1 hora hasta alrededor de 2 horas,
 separados alrededor de 2 horas hasta alrededor de 3 horas, separados alrededor de 3 horas hasta alrededor de 4
 horas, separados alrededor de 4 horas hasta alrededor de 5 horas, separados alrededor de 5 horas hasta alrededor
 de 6 horas, separados alrededor de 6 horas hasta alrededor de 7 horas, separados alrededor de 7 horas hasta
 15 alrededor de 8 horas, separados alrededor de 8 horas hasta alrededor de 9 horas, separados alrededor de 9 horas
 hasta alrededor de 10 horas, separados alrededor de 10 horas hasta alrededor de 11 horas, separados alrededor de
 11 horas hasta alrededor de 12 horas, separados no más de 24 horas o separados no más de 48 horas. En otras
 realizaciones, el derivado de ciclosporina y el segundo agente se administran concurrentemente.

15 En otras realizaciones, el derivado de ciclosporina y el segundo agente se administran separados alrededor de 2
 hasta 4 días, separados alrededor de 4 hasta 6 días, separados alrededor de 1 semana, separados alrededor de 1
 hasta 2 semanas o separados más de 2 semanas.

20 En ciertas realizaciones, el derivado de ciclosporina y el segundo agente se administran cíclicamente a un paciente.
 La terapia cíclica implica la administración de un primer agente durante un periodo de tiempo, seguido por la
 administración de un segundo agente y/o un tercer agente durante un periodo de tiempo y repetir esta
 administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias,
 evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

25 En ciertas realizaciones, el derivado de ciclosporina y el segundo agente activo se administran en un ciclo de menos
 de alrededor de 3 semanas, alrededor de una vez cada dos semanas, alrededor de una vez cada 10 días o
 alrededor de una vez cada semana. Un ciclo puede comprender la administración de un derivado de ciclosporina y el
 segundo agente por infusión durante alrededor de 90 minutos cada ciclo, alrededor de 1 hora cada ciclo, alrededor
 de 45 minutos cada ciclo. Cada ciclo puede comprender al menos 1 semana de descanso, al menos 2 semanas de
 30 descanso, al menos 3 semanas de descanso. El número de ciclos administrados es desde alrededor de 1 hasta
 alrededor de 12 ciclos, más típicamente desde alrededor de 2 hasta alrededor de 10 ciclos, y más típicamente desde
 alrededor de 2 hasta alrededor de 8 ciclos.

30 En otras realizaciones, se administran series de tratamiento concurrentemente a un paciente, *i. e.*, se administran
 dosis individuales del segundo agente separadamente aunque dentro de un intervalo de tiempo de forma que el
 derivado de ciclosporina pueda obrar junto con el segundo agente activo. Por ejemplo, un componente se puede
 administrar una vez por semana en combinación con los otros componentes que se pueden administrar una vez
 cada dos semanas o una vez cada tres semanas. En otras palabras, los regímenes de dosificación se llevan a cabo
 concurrentemente incluso si los agentes terapéuticos no se administran simultáneamente o durante el mismo día.

35 El segundo agente puede actuar aditiva o sinérgicamente con el derivado de ciclosporina. En una realización, se
 administra un derivado de ciclosporina concurrentemente con uno o más segundos agentes en la misma
 composición farmacéutica. En otra realización, se administra un derivado de ciclosporina concurrentemente con uno
 o más segundos agentes en composiciones farmacéuticas separadas. Todavía en otra realización, se administra un
 derivado de ciclosporina antes de o posterior a la administración de un segundo agente. También se contempla la
 40 administración de un derivado de ciclosporina y un segundo agente por las mismas o diferentes vías de
 administración, *e. g.*, oral o parenteral. En ciertas realizaciones, cuando se administra un derivado de ciclosporina
 concurrentemente con un segundo agente que produce potencialmente efectos secundarios adversos incluyendo,
 pero no limitados a, toxicidad, el segundo agente activo se puede administrar ventajosamente a una dosis que está
 por debajo del umbral en el que se provoca el efecto secundario adverso.

45 **4.2.6 Kits**

En ciertas realizaciones, se crean kits para uso en los métodos de tratamiento o profilaxis de enfermedades
 oculares. Los kits pueden incluir un compuesto o composición farmacéutica creados en esta invención e
 instrucciones que den información para un suministrador de cuidados sanitarios relativa al uso para tratar o prevenir
 la enfermedad ocular. Las instrucciones se pueden dar en forma impresa o en forma de un medio electrónico tal
 50 como un disquete, CD o DVD, o en forma de una dirección de página Web donde se puedan obtener tales
 instrucciones. Una dosis unitaria de un compuesto o composición creados en esta invención puede incluir una
 dosificación de forma que, cuando se administre a un sujeto, se pueda mantener en el sujeto un nivel plasmático
 terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto o composición durante al menos 1 día. En algunas
 55 realizaciones, se puede incluir un compuesto o composición creados en esta invención como una composición
 farmacéutica acuosa estéril o composición de polvo seco (*e. g.*, liofilizada). En una realización, el compuesto es de
 acuerdo con la fórmula (I).

En algunas realizaciones, se da un envase apropiado. Como se usa en esta invención, "envase" se refiere a una
 matriz sólida o material habitualmente usado en un sistema y capaz de contener dentro de límites fijados un
 compuesto o composición creados en esta invención, apropiado para la administración a un sujeto. Tales materiales

incluyen botellas de vidrio y plástico (e. g., polietileno, polipropileno y policarbonato), viales, papel, plástico y envolturas estratificadas de plástico-hoja fina metálica, y los similares. Si se emplean técnicas de esterilización por haz de electrones, el envase debería tener suficiente baja densidad para permitir la esterilización del contenido.

5 Los kits creados en esta invención también pueden comprender, además del compuesto o composición creados en esta invención, segundos agentes o composiciones que comprenden segundos agentes para uso con el compuesto o composición como se describe en los métodos anteriores.

10 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de composiciones usadas en los métodos de la presente invención. Está específicamente documentada la síntesis en 7 pasos de 3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]ciclosporina (compuesto C) a partir de ciclosporina A. También se muestra la síntesis de la sal de fosfato del compuesto C. Los compuestos A, B, D, E, F y G, junto con sus sales de fosfato, se pueden sintetizar de manera análoga usando diferentes aminas durante el penúltimo paso de aminación reductiva.

5. Ejemplos

Ejemplo 1

15 A una solución de [3'-acetoxi-N-metil-Bmt]¹[(R)-2'-(2-pirrolidin-1-il)etoxi-Sar]³ciclosporina A (150 mg) en metanol (10 ml) se añadió metóxido sódico al 25% en peso en metanol (0,04 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas bajo nitrógeno. Se separó el metanol bajo presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro amónico saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la eliminación del disolvente, se purificó el residuo usando cromatografía líquida preparativa para dar 33 mg de 3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]ciclosporina (compuesto C). Picos de ¹H NMR a 5,89, 7,10, 7,15, 7,64 y 7,96 ppm. LCMS(ESI):
20 calculado para C₆₈H₁₂₂N₁₂O₁₃: 1314, encontrado 1315,2 (M+H)⁺.

Procediendo de manera similar, también se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto	¹ H NMR
A (referencia)	6,00, 7,16, 7,23, 7,71, 7,97; Sal de fosfato: 5,97, 7,18 (2H), 7,70, 8,05
B	5,97, 7,15, 7,23, 7,69, 7,95; Sal de fosfato: 5,94, 7,17 (2H), 7,68, 8,05
D	5,94, 7,09, 7,16, 7,66, 7,90; Sal de fosfato: 5,99, 7,18 (2H), 7,69, 8,05
E	6,08, 7,15, 7,22, 7,73, 7,92
F	6,05, 7,16, 7,21, 7,71, 7,96; Sal de fosfato: 5,98, 7,18 (2H), 7,70, 8,05
G	6,04, 7,16, 7,21, 7,69, 7,99
H (mezcla de diastereómeros)	5,91 (0,5H), 5,93 (0,5H), 7,10 (2H), 7,63, 7,99; Sal de fosfato: 5,90 (0,5H), 5,93 (0,5H), 7,12 (2H), 7,63, 8,05
I	6,03, 7,15, 7,21, 7,73, 7,94
J	6,07, 7,15, 7,22, 7,73, 7,93
K	5,75, 6,99, 7,08, 7,67, 7,86
L (referencia)	5,89, 7,09, 7,15, 7,67, 7,91
M (referencia)	5,90, 7,09, 7,15, 7,68, 7,91
N (referencia)	5,93, 7,16, 7,24, 7,72, 7,96

La sal fosfórica del compuesto C se preparó como sigue: Se disolvió compuesto C (50 mg) en una mezcla de disolventes de acetonitrilo (1 ml) y agua (1,0 ml) y a esta solución se añadió una solución acuosa de H₃PO₄ (0,1 M, 0,38 ml). La mezcla resultante se mezcló a fondo y después se liofilizó durante 28 h para dar 50 mg de la correspondiente sal fosfórica. Picos de ¹H NMR a 5,92, 7,11, 7,63 y 8,01 ppm.

5 Ejemplo de referencia 1

El aldehído [3'-acetoxi-N-metil-Bmt]¹[(R)-2'-formilmetoxi-Sar]³ciclosporina A (290 mg) se disolvió en metanol (15 ml) y a esta solución se añadieron ácido acético (30 µl), pirrolidina (50 µl) y cianoborohidruro sódico (30 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por la noche. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice para dar 154 mg de [3'-acetoxi-N-metil-Bmt]¹[(R)-2'-(2-pirrolidin-1-il)etoxi-Sar]³ciclosporina A. Picos de ¹H NMR a 5,95, 7,08, 7,16, 7,60 y 7,90 ppm.

10 Ejemplo de referencia 2

A una suspensión de peryodinano de Dess-Martin (300 mg) en diclorometano (30 ml) se añadió [3'-acetoxi-N-metil-Bmt]¹[(R)-2'-hidroximetilmetoxi-Sar]³ciclosporina A (600 mg) en diclorometano (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (100 ml), se lavó con una mezcla 1:1 (volumen/volumen) de Na₂S₂O₃ al 10% y NaHCO₃ saturado (2 x 50 ml) y solución de salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la eliminación del disolvente, se obtuvieron 580 mg de [3'-acetoxi-N-metil-Bmt]¹[(R)-2'-formilmetoxi-Sar]³ciclosporina A.

15 Ejemplo de referencia 3

Se añadió ácido canforsulfónico (1,0 g) a una solución de [3'-acetoxi-N-metil-Bmt]¹[2'-acetoxi-Sar]³ ciclosporina A (5,14 g) en una mezcla de disolventes de THF (10 ml) y etilenglicol seco (100 ml), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado (150 ml), agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (150 ml), solución saturada de cloruro sódico (150 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la eliminación del disolvente, se obtuvieron 2,66 g de [3'-acetoxi-N-metil-Bmt]¹[(R)-2'-hidroximetilmetoxi-Sar]³ciclosporina A. Picos de ¹H NMR a 5,90, 7,26, 7,46, 8,03 y 8,55 ppm.

20 Ejemplo de referencia 4

Se añadió acetato de mercurio (4,4, g) a una solución de [3'-acetoxi-N-metil-Bmt]¹[(R)-2'-tiofenil-Sar]³ciclosporina A (4,4 g) en ácido acético glacial (90 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 50°C. Después se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (150 ml) y después salmuera (150 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la eliminación del disolvente, se purificó el producto crudo usando cromatografía en columna de gel de sílice para dar 5,14 g de [3'-acetoxi-N-metil-Bmt]¹[2'-acetoxi-Sar]³ ciclosporina A.

25 Ejemplo de referencia 5

Se añadieron N,N-dimetilaminopiridina (1,23 g), trietilamina (1,39 ml) y anhídrido acético (0,63 ml) a una solución de [(R)-2'-tiofenil-Sar]³ciclosporina A (4,36 g) en diclorometano seco (60 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2,5 días. La mezcla de reacción se diluyó después con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía usando una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano para dar [3'-acetoxi-N-metil-Bmt]¹[(R)-2'-tiofenil-Sar]³ciclosporina A.

30 Ejemplo de referencia 6

Se añadió una solución de ciclosporina A (8,0 g) en t-butil-metil-éter (TBME, 50 ml) seco a una suspensión de amida sódica (7,0 g) en amoníaco líquido (200 ml) a -33°C bajo atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó a -33°C durante 90 minutos bajo una atmósfera inerte. Después se añadió disulfuro de fenilo (25 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales a -33°C bajo una atmósfera inerte. La reacción se apagó después con cloruro amónico sólido (17,5 g) y se evaporó el amoníaco. La mezcla de reacción se diluyó después con TBME (250 ml) y agua (250 ml), se mezcló a fondo y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera (250 ml) y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía usando una columna de gel de sílice eluyendo primero con una mezcla de acetato de etilo y heptano y después con una mezcla de metanol y acetato de etilo para dar 4,36 g de [(R)-2'-tiofenil-Sar]³ciclosporina A.

35 5.1 Ejemplo 1: Formas de dosificación oral – Formulación de una cápsula oral

Uno o más de los compuestos para uso en los métodos creados en esta invención se puede(n) formular como una

cápsula. Tal cápsula puede comprender 10 hasta 100 mg del compuesto y uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, lactosa, almidonglicolato sódico, crospovidona, povidona, hidroxipropilcelulosa, estearato magnésico y dióxido de silicio. La composición resultante se puede encapsular con una o más composiciones de encapsulación estándar tales como gelatina o un plastificante.

5 5.2 Ejemplo 2: Formulación de un líquido oral

Uno o más de los compuestos para uso en los métodos creados en esta invención se puede(n) formular como una sal en un jarabe o elixir. El compuesto o compuestos puede(n) estar a una concentración total de 5 hasta 50 mg/ml. El jarabe o elixir puede comprender además polietilenglicol, propilenglicol, mezclas de polietilenglicol, PEG 400, un copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno (e. g., poloxámero 407), polisorbato 20, etanol, un azúcar, ácido cítrico y/o aromatizante.

15 5.3 Ejemplo 3: Formulación de una emulsión oftálmica

Los compuestos para uso en los métodos creados en esta invención se pueden formular como emulsión oftálmica. Tal emulsión puede comprender, en cada ml, 0,05% del compuesto creado en esta invención y uno o más excipientes seleccionados de glicerina; aceite de ricino; polisorbato 80; carbómero 1342; agua purificada e hidróxido sódico para ajustar el pH. La formulación resultante puede tener una osmolalidad de 230 hasta 320 mOsmol/kg y un pH de 6,5 hasta 8,0.

5.4 Ejemplo 4: Formulación de gotas oftálmicas

Los compuestos para uso en los métodos creados en esta invención se pueden formular como gotas oftálmicas. Tales gotas pueden comprender uno o más compuestos para uso en los métodos creados en esta invención y uno o más excipientes seleccionados de agua purificada como un lubricante, solución hipotónica-tampón de borato estéril, electrolitos encontrados en las lágrimas naturales, cloruro sódico, cloruro potásico, bicarbonato sódico, cloruro cálcico, cloruro magnésico, fosfato sódico, perborato sódico y estabilizador de ácido fosfónico.

Las formulaciones oftálmicas de la presente invención se envasan convenientemente en formas apropiadas para aplicación medida, tal como en recipientes equipados con un gotero, para facilitar la aplicación al ojo. Recipientes apropiados para aplicación por goteo están hechos normalmente de material plástico inerte y no tóxico apropiado, y generalmente contienen entre alrededor de 0,5 y alrededor de 20 ml de solución. Un envase puede contener una o más dosis unitarias. Especialmente, las soluciones exentas de conservantes se formulan a menudo en recipientes no resellables que contienen hasta alrededor de doce, preferiblemente alrededor de cinco dosis unitarias, donde una dosis unitaria típica es desde una hasta alrededor de ocho gotas, preferiblemente una hasta alrededor de tres gotas. El volumen de una gota es alrededor de 20-40 μ l.

6. Actividad biológica

Ensayo de respuesta linfocitaria mixta (MLR) murina: Este ensayo controló la proliferación de células T mediante la medida de incorporación de timidina tritiada en el ADN de células T aisladas de bazo de ratón; la proliferación de células T es directamente proporcional a la incorporación de tritio en el ADN. Se prepararon células de bazo mezcladas preparadas a partir de tres ratones de cada una de dos cepas: tres ratones de la cepa C57BL/6 y tres ratones de la cepa BALB/c. Los ratones C57BL/6 se usaron como Respondedores (R) y los ratones BALB fueron los Estimuladores (E) en la MLR El medio completo consistía en RPMI 1640 complementado con HEPES 25 mM, 10% de suero bovino fetal con bajo ruido de fondo e inactivado por calor, 2-mercaptoetanol 50 μ M, L-glutamina 2mM y antibióticos.

Las células de bazo de BALB/c se irradiaron con radiación gamma a 3000 Roentgen en un aparato de irradiación Bevil y se lavaron una vez con medio para usarse como células E; la reserva de células E fue $1,6 \times 10^6$ /ml en medio completo. Las células R se almacenaron a 8×10^5 /ml en medio completo. Las densidades finales de células fueron 2×10^5 de R y 4×10^5 de E por pocillo de ensayo en una placa de microtitulación de 96 pocillos. Los compuestos se diluyeron a partir de una solución madre 10 mM en DMSO en medio de cultivo; los compuestos se ensayaron a 10 concentraciones entre 0,001 y 30 μ M (diluciones al triple).

Los pocillos de control de ruido de fondo contenían 150 μ l de medio/DMSO al 0,3% y 50 μ l de células R (2×10^5 /pocillo). Todos los demás pocillos contenían 100 μ l de medio/DMSO al 0,3% o compuesto (también en DMSO al 0,3%), 50 μ l de células R (2×10^5 /pocillo) y 50 μ l de células E (4×10^5 /pocillo). Las placas se incubaron a 37°C en CO₂ al 5% durante 5 días y posteriormente se pulsaron con 1 μ Ci/pocillo de ³H-timidina durante 6-18 horas. Se colectaron las células y se midió la incorporación de tritio usando un contador de centelleo.

Inhibición de la activación de linfocitos T *in vitro*

La infiltración de linfocitos es uno de los mecanismos principales del ojo seco y la uveítis. Por lo tanto, la inhibición de la activación de células T proporciona una base para el tratamiento de cualquiera de las dos enfermedades. Se usan ensayos con células humanas para determinar si los compuestos 1) inhiben la activación de las células T

(usando la liberación de citoquinas como marcador biológico), y 2) reducen o previenen patologías inducidas por citoquinas.

Los compuestos fueron incubados con linfocitos T humanos estimulados en un sistema *in vitro* diseñado para medir la producción de citoquinas; la producción de citoquinas es indicativa de la activación de las células T y del consecuente daño *in vivo* inducido por citoquinas. Los linfocitos T humanos se aislaron (Yssel *et al.*, *J. Immunol. Meth.*, 74:219) de puntos de inflamación de dos donantes humanos, etiquetados P23 y P26. Las células se trataron por triplicado con compuestos o vehículo (DMSO) en un medio de cultivo celular durante 2 horas a 37 grados C. Las células se estimularon después con 5 µl de anti-CD3/anti-CD28 ExpandBeads (DynaBeads, Invitrogen 111.31) y se incubaron durante 24 horas. Los compuestos se ensayaron a tres concentraciones: 0,02, 0,2 y 2 µM. Se llevaron a cabo testigos no tratados para cada marcador de citoquinas. Las siguientes citoquinas se determinaron cuantitativamente usando kits ELISA específicos, según las instrucciones del fabricante: IL2 (Eli-pair, Dialcone), IL4 (ImmunoTools 313.300.49), factor alfa de necrosis tumoral (TNFα, ImmunoTools 313.330.1) e Interferon gamma (IFN-γ) (Eli-pair, Dialcone).

Tabla 1. Inhibición de la producción de citoquinas en linfocitos T humanos y la Reacción linfocitaria mixta (MLR) murina

Compuesto	CI ₅₀ aproximada (µM) para producción de citoquinas*				CI ₅₀ (µM)
	TNFα	IL4	IL2	IFN-γ	MLR
A (referencia)	2	2	0,02	2	0,2
D	2	2	1	1	0,2
F	0,2	0,2	0,02	0,2	0,2

* Valor promedio de los resultados de los ensayos de cultivos de dos donantes.

Los compuestos listados en la Tabla 1 anterior inhibieron la producción de citoquinas a partir de linfocitos humanos estimulados y en la MLR murina; no se observó toxicidad a ninguna de las concentraciones ensayadas.

Las solubilidades de los compuestos en formulaciones de lágrima artificial se determinaron usando valoración turbidimétrica (Schote, *et al.*, 2002. *J. Pharm. Sciences* 91(3):856). Se tamponan las diferentes formulaciones de lágrimas y contienen diversos electrolitos fisiológicos incluyendo sodio, potasio, fosfato y cloruro. Las formulaciones difieren principalmente en los ingredientes "activos" que proporcionan lubricación y viscosidad. Los compuestos se ensayaron para determinar la solubilidad en diversas formulaciones de lágrima artificial que contienen las clases principales de agentes activos: 0,5% de carboximetilcelulosa, 0,95% de propilenglicol, 0,5% de carboximetilcelulosa sódica, 1% de polietilenglicol 400, más 1% de poli(alcohol vinílico) y 0,1% de Dextran 70 y 0,3% de hidroxipropilmetilcelulosa. Las solubilidades de los análogos sustituidos en N se determinaron que eran 100 hasta 2000 µM en diversas lágrimas artificiales (véase el ejemplo más abajo).

Tabla 2. Solubilidad del compuesto A (referencia) en formulaciones de lágrima artificial

pH	Solubilidad mínima (µM)	Otros ingredientes (%)
6,8	130	Carboximetilcelulosa sódica (0,5)
7,3	117	Propilenglicol (0,95), Glicerina (0,3)
6,2	151	Polietilenglicol 400 (1), Poli(alcohol vinílico)(1)
7,4	141	Dextran 70 (0,1), Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (0,3)
6,7**	350	Dextran 70 (0,1), Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (0,3)

** el pH se ajustó con HCl desde 7,4 hasta 6,7.

30 Evaluación del potencial de irritación ocular usando en ensayo de HET-CAM

Los compuestos de la invención se evaluaron para determinar su potencial para ser no irritantes para el ojo humano en un ensayo *in vitro* que está aceptado que es predictivo de esta propiedad conocido como ensayo de HET-CAM (Steiling, *et al.*, 1999, *Toxicology in Vitro* 13 (2):375). En este ensayo, las membranas corioalantoideas (CAM, por sus siglas en inglés) de huevos de pollo fecundados se exponen a una solución de la sustancia de ensayo en agua estéril. Durante un periodo de incubación de aproximadamente 5 minutos, se evalúa la irritación por inspección visual de la red de vasos sanguíneos de las CAM para determinar hemorragia, lisis y/o coagulación. El tiempo de comienzo de aparición de cada uno de estos efectos se puntúa numéricamente, las puntuaciones se suman para dar un único valor numérico y se obtiene una puntuación numérica promedio de varios huevos. Basados en la

comparación con sustancias testigos históricas y vehículo, se obtiene una clasificación de la potencial irritación (Luepke, 1985. *Food Chem. Toxicol*, 23:287). El potencial de irritación de los compuestos de esta invención se resume a continuación:

Tabla 3. Potencial de irritación usando el ensayo de HET-CAM

Sustancia de ensayo	Lisis	Hemorragia	Coagulación	Puntuación total	Clasificación
Vehículo*	3	0	0	3,0	Ligeramente irritante
A (referencia)	3,5	0	0	3,5	Ligeramente irritante
D	3	0	0	3,0	Ligeramente irritante
F	3	0	0	3,0	Ligeramente irritante
J	3	0	0	3,0	Ligeramente irritante

5 * DMSO al 1% (v/v) en agua estéril.

Evaluación de la tolerabilidad ocular en conejos

Los compuestos de la invención se evaluaron para determinar la tolerabilidad tras la instilación en los ojos de conejos durante un periodo de ensayo de tres días. Los conejos recibieron cinco instilaciones en 20 minutos de cincuenta microlitros de una solución de la sustancia de ensayo en vehículo una vez el día 1, dos veces el día 2 y cuatro veces el día 3 en los ojos derechos. La evaluación de la irritación ocular se llevó a cabo usando la escala de Draize (Draize *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1944, 82:377). En esta evaluación, el compuesto A (0,05% (p/p) en una formulación de lágrima artificial) fue muy bien tolerado, provocando sólo ligero enrojecimiento conjuntival no considerado ser significativamente diferente de un grupo de tratamiento sólo con vehículo.

Los compuestos de la invención exhiben propiedades tanto de solubilidad como antiinflamatorias que son beneficiosas en el tratamiento tópico del ojo seco y la uveítis.

Uveítis inducida por LPS en el conejo

Se lleva a cabo un estudio sobre 12 conejos para evaluar los efectos del compuesto sobre la uveítis aguda inducida por endotoxina en conejos, basado en el procedimiento descrito por Allen JB, *et al.*, *Exp. Eye Res.* Enero de 1996; 62(1):21-8. Para inducir uveítis anterior aguda se inyecta intravítreamente endotoxina de lipopolisacárido de *Salmonella Typhimurium* (LPS, por sus siglas en inglés) en los ojos derechos de los conejos. El tratamiento tópico a ambos ojos del compuesto (ojo derecho) y testigo (ojo izquierdo), una vez cada 6 horas, de una dosis óptima, por ejemplo, 0,1% p/v, se da a 6 conejos inmediatamente a continuación de la inyección intravítrea de 10 ng de LPS o vehículo (véase la tabla siguiente). Los grupos de cuatro ojos incluyen un testigo negativo que sólo recibe vehículo (grupo 1), un testigo de uveítis positiva sin tratamiento con medicamento (grupo 2), ojo con uveítis con tratamiento con medicamento (grupo 3), y cada ojo se trata y sigue durante 7 días. Los ojos se evalúan para determinar las puntuaciones de irritación clínica (exámenes oftálmicos microscópicos), ensayo de colorante de fluoresceína, electroretinografía (método de electrodiagnóstico de la toxicidad a la retina), recuentos de concentración de proteína en el humor acuoso y células, e histopatología ocular completa. Después de los siete días, una respuesta favorable es no encontrar diferencia clínicamente significativa entre los grupos 1 y 3.

Ensayo de tratamiento tópico para ojo seco usando queratoconjuntivitis seca (QCS) canina como modelo

Los signos clínicos típicos de la QCS canina incluyen conjuntivitis progresiva, queratitis superficial, descarga ocular mucosa, blefaroespasmos, y finalmente cicatrización corneal y queratitis pigmentaria que tiene como resultado la pérdida de visión. La enfermedad es bilateral y casi simétrica. El diagnóstico de la QCS se hace basado en la presencia de características clínicas típicas y un valor del ensayo de lágrima de Schirmer (STT, por sus siglas en inglés) menor que 10 mm de humedecimiento/minuto (lo normal es 15-30 mm/min).

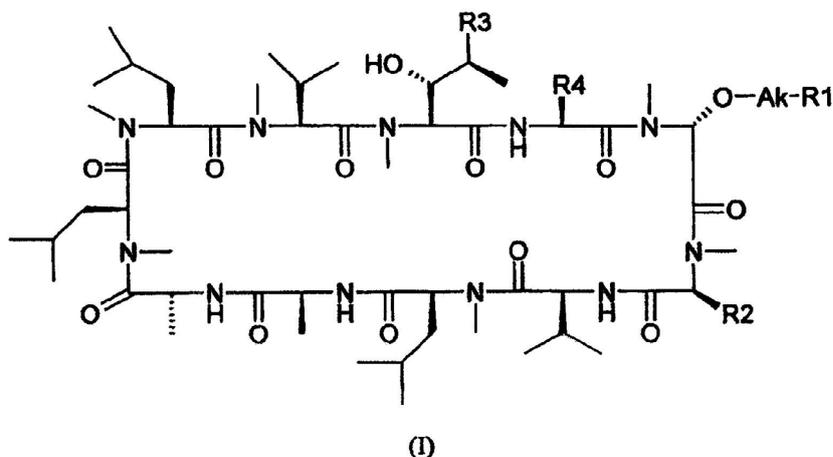
Se seleccionan para tratamiento perros diagnosticados con QCS inmunomediada crónica (> 3 meses de duración) por un oftalmólogo veterinario. El estudio es un estudio abierto de eficacia de un solo grupo usando 50 µl (1 gota) de compuesto al 0,1% en cada ojo afectado dos veces al día. La eficacia del medicamento se evalúa basada en la producción de lágrima (como se mide mediante el STT), la respuesta de la observación clínica de la córnea y la evaluación global de la eficacia por los oftalmólogos participantes y los propietarios de los perros. Los exámenes físicos y oftálmicos (biomicroscopia, oftalmoscopia indirecta) se llevan a cabo cada 2 semanas durante la duración de la prueba (12 semanas). Estos exámenes incluyen llevar a cabo el STT y evaluar la gravedad de la inflamación ocular. La cantidad de inflamación de la córnea se puntúa subjetivamente para cada perro durante cada examen vía biomicroscopia, tanto antes como durante la prueba clínica. Las puntuaciones que varían desde 0 hasta 4 (0 = normal; 4 = la más grave) se registran para 3 parámetros: área de vascularización de la córnea (0, 1-25%, 26-50%, 51-75% y >75%); gravedad de la pérdida de transparencia (enturbiamiento de la córnea – normal, ligero, moderado,

5 grave pérdida de transparencia, y opaco) y área de enturbiamiento de la córnea (0, 1-25%, 26-50%, 51-75% y >75%). Los resultados se establecen mediante análisis estadístico usando ANOVA con el procedimiento de comparación múltiple de Tukey-Kramer, un ensayo de Kruskal-Wallis, ensayo *t* de Student y/o cálculo de un coeficiente de correlación (*r*) de Pearson. Todos los resultados y probabilidades se generan mediante software estadístico computarizado (SAS, Inc., Cary, NC) y los valores de $P < 0,05$ se consideran significativos.

Se observa una respuesta favorable al compuesto como un aumento de ≥ 5 mm/min en el STT y mejora sustancial en los signos clínicos (*e. g.*, descarga de mucus, blefaroespasmos, hiperemia conjuntival, etc. reducidas), como se observa por el oftalmólogo en 6 semanas.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula general (I):



en la que:

Ak es alquileo;

5 R^1 es $-NR^5R^6$, en la que R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene desde cuatro hasta seis átomos de anillo, el cual anillo puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y puede estar opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro grupos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de alquilo, hidroxilo, amino, N-alquilamino y N,N-dialquilamino;

10 R^2 es isobutilo;

R^3 es (E)-2-butenilo-1 o n-butilo;

R^4 es etilo, 1-hidroxietilo, isopropilo o n-propilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para uso para tratar o prevenir una enfermedad ocular.

15 2.- Un compuesto, sal o solvato para uso para tratar o prevenir una enfermedad ocular, según la reivindicación 1, en la que R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene desde cinco hasta seis átomos de anillo, el cual anillo puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y puede estar opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro grupos alquilo que pueden ser iguales o diferentes.

20 3.- Un compuesto, sal o solvato para uso para tratar o prevenir una enfermedad ocular, según la reivindicación 1 o 2, en la que Ak es $-(CH_2)_p-$, donde p es 1, 2, 3 o 4.

4.- Un compuesto, sal o solvato para uso para tratar o prevenir una enfermedad ocular, según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en las que R^3 es (E)-2-butenilo-1 y R^4 es etilo.

25 5.- Un compuesto, sal o solvato para uso para tratar o prevenir una enfermedad ocular, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en las que R^1 es N-morfolina.

30 6.- Un compuesto, sal o solvato para uso para tratar o prevenir una enfermedad ocular, según la reivindicación 1, en la que Ak es $(CH_2)_p$ y p es dos o tres; R^1 es $-NR^5R^6$; R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene desde cuatro hasta seis átomos de anillo, el cual anillo puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno y oxígeno y puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de metilo, hidroxilo y dimetilamino; R^2 es isobutilo; R^3 es (E)-2-butenilo-1; y R^4 es etilo.

35 7.- Un compuesto, sal o solvato para uso para tratar o prevenir una enfermedad ocular, según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula general (I) es 3-[2-(azetidín-1-il)etoxi]ciclosporina; 3-[2-(pirrolidín-1-il)etoxi]ciclosporina; 3-[2-(piperidín-1-il)etoxi]ciclosporina; 3-[2-(4-metilpiperazín-1-il)etoxi]ciclosporina; 3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]ciclosporina; 3-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi]ciclosporina; 3-[2-(3-hidroxi-pirrolidín-1-il)etoxi]ciclosporina; 3-[2-[(4-dimetilamino)piperidín-1-il]etoxi]ciclosporina; 3-[2-(4-hidroxi-piperidín-1-il)etoxi]ciclosporina o 3-[2-(imidazol-1-il)etoxi]ciclosporina.

8.- Un compuesto, sal o solvato para uso para tratar o prevenir una enfermedad ocular, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en las que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en ojo seco, uveítis y

endofalmitis facoanafiláctica.

9.- Un compuesto, sal o solvato para uso para tratar o prevenir una enfermedad ocular, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en las que dicho compuesto, sal o solvato es para ser administrado con un segundo agente eficaz para el tratamiento o prevención de la enfermedad ocular.

5 10.- Un compuesto, sal o solvato para uso para tratar o prevenir una enfermedad ocular, según la reivindicación 9, en la que el segundo agente es un corticosteroide.

10 11.- Un compuesto, sal o solvato para uso para tratar o prevenir una enfermedad ocular, según la reivindicación 10, en la que el coricosteroide es succinato sódico de metilprednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, fluorometolona, acetato de fluorometolona, fosfato sódico de dexametasona, hidroximetilprogesterona, rimexolona, budesónida o pivalato de tixocortol.

12.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o solvato, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para uso para tratar o prevenir una enfermedad ocular.

15 13.- Una composición farmacéutica para uso para tratar o prevenir una enfermedad ocular, según la reivindicación 12, en la que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en ojo seco, uveítis y endofalmitis facoanafiláctica.

14.- Una composición farmacéutica para uso para tratar o prevenir una enfermedad ocular, según la reivindicación 12 o 13, que comprende además un segundo agente eficaz para el tratamiento o prevención de la enfermedad ocular.

20 15.- Una composición farmacéutica para uso para tratar o prevenir una enfermedad ocular, según la reivindicación 14, en la que el segundo agente es un corticosteroide.

16.- Una composición farmacéutica para uso para tratar o prevenir una enfermedad ocular, según la reivindicación 15, en la que el coricosteroide es succinato sódico de metilprednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, fluorometolona, acetato de fluorometolona, fosfato sódico de dexametasona, hidroximetilprogesterona, rimexolona, budesónida o pivalato de tixocortol.