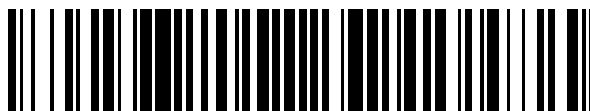


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 303**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2008 E 08776352 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2175858**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento de trastornos del ojo seco**

30 Prioridad:

11.07.2007 US 949216 P
09.06.2008 US 60032

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.11.2014

73 Titular/es:

PFIZER INC. (100.0%)
235 EAST 42ND STREET
NEW YORK, NY 10017, US

72 Inventor/es:

BEALS, CHANNING, RODNEY;
GUKASYAN, HOVHANNES, JOHN;
MA, JINGWEN y
WOLDEMUSSIE, ELIZABETH

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 523 303 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

Composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento de trastornos del ojo seco

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º: 60/949.216 presentada el 11 de julio de 2007 y de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º: 61/060.032 presentada el 9 de junio de 2008, cuyos contenidos se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad.

Antecedentes de la invención

El ojo seco, conocido también de forma genérica como *queratoconjuntivitis sicca*, es un trastorno oftalmológico habitual que afecta a millones de americanos cada año. El ojo seco es una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que da como resultado síntomas de molestias, perturbaciones visuales e inestabilidad de la película lacrimal con daño potencial a la superficie ocular. Va acompañada de un aumento de la osmolaridad de la película lacrimal e inflamación de la superficie ocular.

El ojo seco puede afectar a un individuo con gravedad variable. El ojo seco está particularmente extendido entre las mujeres post-menopáusicas debido a los cambios hormonales que siguen al cese de la fertilidad. En los casos leves, un paciente puede experimentar quemazón, una sensación de sequedad y una irritación persistente tal como la provocada a menudo por pequeños cuerpos alojados entre el párpado y la superficie del ojo. En los casos graves, la visión puede verse afectada sustancialmente. Otras enfermedades, tales como la enfermedad de Sjogren y pemfigoide cicatricial manifiestan complicaciones de ojo seco.

La clasificación etiopatogénica del ojo seco la desarrolló por primera vez en 1995 el National Eye Institute/Industry Dry Eye Workshop y se actualizó adicionalmente en la definición de enero de 2007. *The Ocular Surface*, vol. 5, no. 2, 75-92 (2007). Las clases principales de ojo seco incluyen ojo seco deficiente en lágrimas acuosas y ojo seco evaporativo. El ojo seco deficiente en lágrimas acuosas comprende dos subclases principales, ojo seco con síndrome de Sjogren y ojo seco sin síndrome de Sjogren (deficiencias de las glándulas lacrimales primaria y secundaria, obstrucción de los conductos de las glándulas lacrimales, hiposecreción refleja, bloqueo motor reflejo). El ojo seco evaporativo, resultante de una pérdida de agua excesiva de la superficie ocular expuesta en presencia de una función secretora lacrimal normal, comprende las subclases de causas intrínsecas (disfunción de la glándula meibomiana, apertura del párpado y trastornos del párpado/globo, baja velocidad de parpadeo) y causas extrínsecas (trastornos y enfermedad de la superficie ocular, desgaste de la lente de contacto, conjuntivitis alérgica tal como queratoconjuntivitis vernal).

Aunque parece que el ojo seco puede ser el resultado de numerosas causas patógenas no relacionadas, todas las presentaciones de la complicación comparten un efecto común, que es la degradación de la película lacrimal pre-ocular, que da como resultado la deshidratación de la superficie externa expuesta y muchos de los síntomas indicados anteriormente (Lemp, *Report of the national Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes*, the CLAO Journal, vol. 21, N.º: 4. pág. 221-231 (1995).

Los médicos han adoptado diversos enfoques para el tratamiento de ojo seco. Un enfoque habitual ha sido complementar y estabilizar la película lacrimal ocular usando las denominadas lágrimas artificiales instiladas durante el día. Otros enfoques incluyen el uso de insertos oculares que proporcionan un sustituto de las lágrimas o una estimulación de la producción de lágrimas endógena.

Los ejemplos de enfoque de sustitución de las lágrimas incluyen el uso de soluciones de solución salina isotónica tamponada, soluciones acuosas que contienen polímeros solubles en agua que hacen a las soluciones más viscosas y de esta manera, se derraman menos fácilmente en el ojo. La reconstitución de las lágrimas se intenta también proporcionando uno o más componentes de la película lacrimal tales como fosfolípidos y aceites. Se ha demostrado que las composiciones de fosfolípido son útiles para tratar el ojo seco; véase, por ejemplo McCulley y Shine, *Tear film structure and dry eye*, *Contactologia*, vol. 20(4), pág. 145-9 (1998). Los sistemas de suministro de fármaco fosfolípido que implican fosfolípidos, propulsores y una sustancia activa se conocen también, véase la Patente de Estados Unidos N.º: 5.174.988.

Otro enfoque implica proporcionar sustancias lubricantes en lugar de lágrimas artificiales. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º: 4.818.537 (Guo) divulga el uso de una composición basada en liposoma lubricante y la Patente de Estados Unidos N.º: 5.800.807 (Hu et al.) divulga composiciones que contienen glicerina y propilenglicol para tratar el ojo seco.

Aunque estos enfoques han resultado un cierto éxito, sigue habiendo problemas en el tratamiento de ojo seco independientemente de ello. El uso de sustitutos de las lágrimas, aunque temporalmente eficaces, generalmente requieren una aplicación repetida durante el transcurso de las horas que un paciente pasa despierto. Es habitual que un paciente tenga que aplicar una solución de lágrimas artificiales de diez a veinte veces en el transcurso del día. Dicha tarea no solo es incómoda y consume tiempo, sino que también es potencialmente muy cara. Se ha informado de que los síntomas transitorios de ojo seco asociados con la cirugía refractiva en algunos casos duran de seis semanas a seis meses o más después de la cirugía.

Además de los esfuerzos dirigidos principalmente al alivio de los síntomas asociados con el ojo seco, los procedimientos y composiciones dirigidos al tratamiento de la afección de ojo seco se han buscado también. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º: 5.041.434 (Lubkin) divulga el uso de esteroides sexuales tales como estrógenos conjugados para tratar las afecciones de ojo seco en mujeres post-menopáusicas; la Patente de Estados Unidos N.º: 5.290.572 (MacKeen) divulga el uso de composiciones de ion calcio finamente dividido para estimular la producción de la película lacrimal pre-ocular; y la Patente de Estados Unidos N.º: 4.966.773 (Gressel et al.) divulga el uso de partículas microfinas de uno o más retinoides para normalización del tejido ocular.

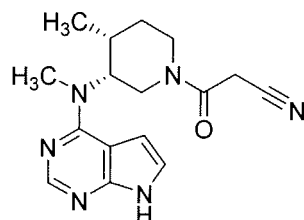
Algunos informes de la bibliografía sugieren que los pacientes que padecen el síndrome de ojo seco muestran desproporcionadamente los contrastes de una inflamación excesiva en los tejidos oculares pertinentes, tales como glándulas lacrimales y meibomiana. Se ha divulgado el uso de diversos compuestos para tratar a los pacientes con

5 *nonpreserved metilprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome, Ophthalmology*, 106(5): 881-816 (1999); Plugfelder et al, Patente de Estados Unidos N.º: 6.153.607]; inhibidores de liberación de citocina (Yanni, J. M.; et al WO 0003705 A1), ciclosporina A [Tauber, J. *Adv. Exp Med. Biol.* 1998, 438, (Lacrimal Gland, Tear Film and Dry Eye Syndromes 2), 969] y 15-HETE (Yanni et al., Patente de Estados Unidos N.º: 5.696.166).

Además del ojo seco, los inhibidores de Jak3 pueden ser útiles en el tratamiento de otros trastornos oculares relacionados con inflamación, incluyendo pero no limitados a, glaucoma, uveítis, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad. Un estudio financiado por el CNIB encontró que los pacientes que tenían el biomarcador inflamatorio, anticardiolipina, tenían cuatro veces más probabilidades de que progresara el glaucoma. Los inhibidores de Jak3 se han sugerido previamente para el tratamiento de diabetes, aunque no aparece ninguna sugerencia para retinopatía diabética en particular. Cetkovic-Cvrle, M. y Uckun, F.M., *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 52(2), 69-82 (2004). Rodrigues encontró que el aislamiento de inmunoglobulinas, proteínas complementarias, citocinas y microglia activada, en células de epitelio pigmentado retiniano (RPE) y drusen proporcionaron evidencia del papel de la inflamación en la degeneración macular relacionada con la edad. Rodrigues E.B., *Ophthalmologica*, 221(3):143-52 (2007).

Sumario de la invención

20 La presente invención se refiere al inhibidor de Jak3 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo (CP0690550), que tiene la estructura:



para su uso en un procedimiento para el tratamiento de ojo seco.

25 En un aspecto de la invención, la administración del inhibidor de Jak3 aumenta significativamente el volumen de producción de lágrimas comparado con el volumen de producción de lágrimas no tratado en el plazo de dos días. En un aspecto adicional de la invención, la administración del inhibidor de Jak3 aumenta el volumen de producción de lágrimas en al menos un 30% sobre la producción de lágrimas inicial en los dos primeros días de administración. En un aspecto adicional, la administración del inhibidor de Jak3 aumenta el volumen de producción de lágrimas en al menos un 50% sobre la producción de lágrimas inicial en los dos primeros días de administración. En un aspecto

30 más de la invención, la administración del inhibidor de Jak3 aumenta el volumen de producción de lágrimas en al menos un 100% sobre el volumen de lágrimas inicial en los dos primeros días de administración. En otra realización, el inhibidor de Jak3 aumenta el volumen de producción de lágrimas a un nivel comparable al de la producción de lágrimas normal. En un aspecto más de esta realización, el inhibidor de Jak3 aumenta el volumen de producción de lágrimas a un nivel comparable al de producción de lágrimas normal en el plazo de 8 días de tratamiento inicial.

35 En otro aspecto de la invención, el inhibidor de Jak3 se administra como mucho dos veces a día (BID). En un aspecto adicional, el inhibidor de Jak 3 se administra una vez al día (QD).

En un aspecto adicional de la invención, la composición se administra por vía tópica al ojo.

40 En otro aspecto de la invención, la cantidad farmacéuticamente eficaz del inhibidor de Jak3 es del 0,0001% a menos del 1,0% (p/p). En un aspecto adicional la cantidad del inhibidor de Jak3 es del 0,0003% a menos del 0,1% (p/p). En otro aspecto de la invención, la cantidad del inhibidor de Jak3 es del 0,0003 al 0,03% (p/p). En aún otro aspecto más la cantidad del inhibidor de Jak3 es del 0,003% al 0,005% (p/p). En aún otro aspecto más, la cantidad del inhibidor de Jak3 es del 0,01% al 0,03% (p/p). En aún otra realización adicional, la cantidad de inhibidor de Jak3 es aproximadamente el 0,003%, 0,005%, 0,01% o 0,03% (p/p).

45 En otro aspecto de la invención, la composición oftálmica tópica comprende adicionalmente un agente de tonicidad y un tampón. En un aún otro aspecto de la invención, el agente de tonicidad es un azúcar sencillo o un alcohol de azúcar. En aún otro aspecto de la invención, el tampón se selecciona entre fosfato o citrato.

50 En otro aspecto mas de la invención, la composición comprende adicionalmente un tensioactivo. En una realización preferida de la invención, el tensioactivo se selecciona entre TritonX114 y tiloxapol. En un aspecto adicional de esta realización, la composición comprende adicionalmente un polímero estabilizador. En un aspecto aún adicional de la invención, el polímero estabilizador es carbómero 974p.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la producción de lágrimas del ratón MRL/lpr ("ratón con ojo seco") frente al ratón C57 de control como se analiza en el Ejemplo 1 a continuación.

La Figura 2 muestra la producción de lágrimas del ratón con ojo seco frente al ratón C57, como cuando se les

administra el inhibidor selectivo de Jak3, 3-((3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo (CP0690550).

La Figura 3 muestra la producción de lágrimas del inhibidor de Jak3 CP0690550 comparado con el compuesto terapéutico Restasis® que conduce a ojo seco.

5 La Figura 4 muestra los efectos de respuesta a dosis de CP690550 al 0,003%, 0,01% y 0,03% (p/p) en el vehículo de la Formulación 1 comparados con los controles normal y de ojo seco.

La Figura 5 muestra los efectos de respuesta a dosis de CP690550 al 0,001% y 0,003% (p/p) en el vehículo de la Formulación 3, comparado con los controles normal y de ojo seco.

10 La Figura 6 muestra los efectos de respuesta a dosis de CP690550 al 0,001%, 0,003% y 0,01% (p/p) en el vehículo de la Formulación 4, comparado con los controles normal y de ojo seco.

La Figura 7 muestra los efectos de respuesta a dosis de CP690550 al 0,003% y 0,01% (p/p) en el vehículo de la Formulación 3 en un modelo de ratón con ojo seco inducido, comparado con controles de ojo normal y vehículo de placebo.

15 La Figura 8 muestra los efectos de respuesta a dosis de CP690550 al 0,003% y 0,005% (p/p) en el vehículo de la Formulación 5 en un modelo de ratón con ojo seco inducido, comparado con controles de ojo normal y vehículo de placebo.

Descripción detallada de la invención

20 De acuerdo con la presente invención, el inhibidor de Janus kinasa-3 (Jak3), se administra a un mamífero que padece de ojo seco y en particular, a un paciente humano que padece de ojo seco. Los inhibidores selectivos de Jak3 de la presente invención en un aspecto tienen selectividad para inhibición de Jak3 respecto a otras proteínas tirosina kinasas, particularmente el miembro de la familia muy relacionado, Jak2. Esto es porque Jak2 controla la señalización a través de los receptores de eritropoyetina (EPO), factor estimulante de colonia de macrófagos (M-CSF), granulocito-macrófago (GM-CSF) y trombopoyetina (TPO). Además la deficiencia de Jak2 es embrionariamente letal debido a una eritropoyesis deficiente. Podría esperarse que la inhibición farmacológica significativa de Jak2 *in vivo* diera como resultado anemia, trombocitopenia y leucopenia. Pesu et al., Immunological Reviews 203, 127-142 (2005). Al nivel enzimático, los inhibidores de Jak3 de la presente invención son al menos 10 veces más potentes contra Jak3 frente a Jak2 y son más de 3000 veces más específicos respecto a otras kinasas.

30 Como se entiende en el contexto clínico, la administración de una cantidad eficaz de un fármaco, compuesto, o composición farmacéutica puede realizarse o no junto con otro fármaco, compuesto, o composición farmacéutica. De esta manera, una "cantidad eficaz" o "dosificación eficaz" puede considerarse en el contexto de administrar uno o más agentes terapéuticos y puede considerarse que un solo agente se da en una cantidad eficaz si, junto con uno o más agentes distintos, se consigue o puede conseguirse un resultado deseable.

35 Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados incluyendo resultados clínicos. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, reducir y/o eliminar los signos de síntomas de ojo seco u otros trastornos que requieren el humedecimiento del ojo.

40 La mayoría de trabajadores clínicos diagnostican y tratan el Síndrome de Ojo Seco basándose solo en los síntomas (JAMA 2001; 286:2114-9). Las respuestas al cuestionario sobre ojo seco de McMonnies & Ho pueden usarse como herramienta para evaluar los síntomas de ojo seco (una puntuación de más de 14,5 es consistente con el diagnóstico de ojo seco). Aún así, el taller del National Eye Institute sobre ojos secos define 'síntomas de molestia ocular' como solo un aspecto de los 'ojos secos'. Un análisis de la deficiencia demostrable de las lágrimas o la posibilidad de una evaporación excesiva de las lágrimas y daño a la superficie expuesta del ojo, pueden proporcionar la confirmación de un diagnóstico de 'ojo seco'.

45 Como se usa en este documento, "aumenta significativamente la producción de lágrimas" se refiere a un aumento estadísticamente significativo (es decir $p < 0,05$) en la producción de lágrimas medida mediante una práctica oftálmica convencional, es decir ensayo de Schirmer o de hilo de rojo de fenol, tiempo de degradación de fluoresceína, o cualquiera de los ensayos descritos a continuación.

50 Los ensayos más habituales para ojo seco son el tiempo de degradación de la película lacrimal, ensayo de Schirmer y tinción con fluoresceína, aunque estos ensayos no son exhaustivos. Los siguientes son ensayos conocidos para ojo seco y el valor de corte al que se consideran fuera de lo normal y e indicativos de ojos secos:

Tabla 1

ENSAYO	Valor de corte fuera de lo normal para el diagnóstico de ojo seco
I de Schirmer	Menor de o igual a 5 mm de humedecimiento durante 5 minutos
Hilo de rojo fenol	Menor de 9 mm
Tiempo de degradación	Menor de o igual a 10 segundos

(continuación)

ENSAYO	Valor de corte fuera de lo normal para el diagnóstico de ojo seco
Tinción con fluoresceína	Mayor de 3 de cada 15
Tinción con rosa de Bengala	Mayor de 3 de cada 18
Osmolaridad de película de lágrimas	Menor de o igual a 312 mOsm/L
Citología de impresión	Mayor de 1
Citología de Brush	Mayor de 1
Lactoferrina de las lágrimas	Menor de o igual a 0,9 µg/ml

Ensayo I de Schirmer

En el ensayo I de Schirmer, se mide la cantidad de lágrimas que se producen en el ojo: las lágrimas se recogen durante aproximadamente 5 minutos o así, para permitir al oftalmólogo determinar si la cantidad producida es suficiente para mantener o no la salud del ojo. Si no se producen muchas lágrimas, después puede diagnosticarse un *ojo seco deficiente en lágrimas*. Si se producen suficientes lágrimas, pero el paciente aún tiene síntomas de molestia ocular, después puede diagnosticarse *ojo seco evaporativo*.

En el ensayo I de Schirmer, se usa una tira de papel de filtro de 35 mm x 5 mm de tamaño para medir la cantidad de lágrimas que se producen durante un periodo de 5 minutos. La tira se pone en la unión de los tercios medio y lateral del párpado inferior con luz ambiente. Se dan instrucciones al paciente para que mire hacia delante y que parpadee normalmente durante el transcurso del ensayo. Un ensayo negativo (humedecimiento de más de 10 mm del papel de filtro en 5 minutos) significa que el paciente produce una cantidad normal de lágrimas. *Los pacientes con ojos secos tienen valores de humedecimiento de menos de 5 mm en 5 minutos.*

Una limitación importante del ensayo de Schirmer es que puede haber una variabilidad considerable en los resultados de los ensayos realizados en momentos diferentes y por diferentes doctores. Su principal utilidad puede ser realmente en el diagnóstico de pacientes con ojos secos graves.

Hay un cierto debate sobre el ensayo I de Schirmer. Cuando una gota para el ojo anestésica NO se usa entonces se cree que este ensayo mide la secreción de lágrimas basal y refleja. Cuando una gota para el ojo anestésica SÍ se usa entonces se cree que este ensayo mide únicamente la secreción de lágrimas básica. Hay una razón convincente para creer que las lágrimas medidas por estos dos procedimientos diferentes pueden no diferenciar suficientemente entre la producción de lágrimas básica y refleja. La mayoría de los trabajadores clínicos realizan este ensayo después de usar gotas para los ojos anestésicas para adormecer el ojo. Sin embargo, el taller del National Eye Institute sobre ojos secos recomienda no usar gotas para los ojos anestésicas antes de realizar este ensayo. El valor de corte es similar se use anestesia o no. Para medir la secreción de lágrimas refleja puede realizarse el ensayo II de Schirmer. El ensayo II de Schirmer se realiza irritando la mucosa nasal con un aplicador con punta de algodón antes de medir la producción de lágrimas.

Como alternativa al ensayo de Schirmer I o II, que algunos trabajadores clínicos consideran excesivamente invasivo y de poco valor para ojos secos de leves a moderados, puede usarse el ensayo de hilo con rojo de fenol (Quick Zone®). Se usa un hilo de algodón impregnado con el colorante rojo de fenol. El rojo de fenol es sensible al pH y cambia de amarillo a rojo cuando se humedece con las lágrimas. El extremo rizado de un hilo de 70 mm de longitud se pone en el fórnix conjuntival inferior. Después de 15 segundos, la longitud del cambio de color en el hilo -que indica la longitud del hilo humedecido por las lágrimas- se mide en milímetros. Las longitudes de humedecimiento normalmente deberían estar entre 9 mm y 20 mm. *Los pacientes con ojos secos tienen valores de humedecimiento de menos de 9 mm.*

Tiempo de degradación de lágrimas (BUT)

En pacientes con ojos secos la película lacrimal es inestable y se degrada más rápido. Por lo tanto el tiempo de degradación de lágrimas en pacientes que tienen ojos secos es más corto. El Tiempo de Degradación con Fluoresceína (FBUT) se usa más habitualmente. Una tira de fluoresceína se aplica en el fórnix del párpado inferior y después se retira. Se pide al paciente que parpadee tres veces y después que mire hacia delante, sin parpadear. La película lacrimal se observa en luz filtrada azul cobalto del microscopio de lámpara de hendidura y el tiempo que transcurre entre el último parpadeo y la aparición de la primera degradación en la película lacrimal se registra con un cronómetro (se observa una degradación como una mancha oscura en un fondo azul). *El BUT con fluoresceína de menos de 10 segundos o menor es consistente con ojos secos.*

Para superar las limitaciones provocadas por la invasividad potencial del ensayo FBUT, se han desarrollado procedimientos de Tiempo de Degradación No Invasivos (NIBUT). Se denominan No Invasivos porque no se toca el ojo. Se requieren instrumentos tales como un queratómetro, un queratoscopio manual o un lagrimoscopio para medir NIBUT. Puede observarse también una fase de pre-degradación que precede a la degradación real de la película lacrimal con algunas técnicas. Esta fase de pre-degradación se denomina Tiempo de Reducción de Lágrimas (TRT). La medida se consigue observando la distorsión (III) y/o degradación (NIBUT) de un reflector de queratómetro (la imagen reflejada de la rejilla de un queratómetro). El médico enfoca y visualiza los reflectores ondulados y después registra el tiempo que tarda una imagen reflejada en distorsionarse (TRT) y/o romperse (NIBUT). Las medidas de

NIBUT son mayores que el tiempo de degradación con fluoresceína. *Los valores de NIBUT de menos de 15 segundos son consistentes con los ojos secos.* Se considera que TTT/NIBUT son más respetuosos con el paciente, repetibles y precisos.

5 Como se usa en el presente documento, la administración "conjunta" incluye administración simultánea y/o administración en diferentes momentos. La administración conjunta incluye también la administración como una co-formulación o administración como diferentes composiciones. Como se usa en este documento, la administración conjunta pretende englobar cualquier circunstancia en la que un inhibidor de Jak3 y otro agente se administran a un individuo, lo que puede ocurrir de forma simultánea y/o por separado. Como se ha analizado adicionalmente en este documento, se entiende que un inhibidor de Jak3 y el otro agente pueden administrarse a diferentes frecuencias o intervalos de dosificación. Por ejemplo, el inhibidor de Jak3 puede administrarse diariamente, mientras que el otro agente puede administrarse usando la misma vía de administración o diferentes vías de administración.

10 Un "individuo" (denominado alternativamente también "sujeto") es un mamífero, más preferiblemente un ser humano. Un "mamífero" incluye, pero no se limita a, animales de granja (tales como vacas), animales deportivos, mascotas (tales como gatos, perros, caballos), primates, ratones y ratas.

La expresión "restablecimiento de la producción de lágrimas normal" se refiere al cese de los síntomas de ojo seco como se describe en la práctica oftálmica convencional, tal como una puntuación de respuesta menor de 14,5 en el Cuestionario de Ojo Seco de McMonnies & Ho y/o resultados de ensayo (es decir, de Schirmer, rojo de fenol, fluoresceína etc. como se describen en la Tabla 1) que están en el intervalo variable normal.

20 De acuerdo con los procedimientos de la presente invención, una composición que comprende el inhibidor de Jak3 especificado y un vehículo farmacéuticamente aceptable para administración oftálmica tópica o implantación en el saco conjuntivo o en cámara anterior del ojo se administra a un mamífero que la necesite. Las composiciones se formulan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la vía de administración particular deseada.

25 Generalmente, para composiciones destinadas a administrarlas por vía tópica al ojo en forma de gotas para los ojos o pomadas para los ojos, la cantidad total del inhibidor de Jak3 será de aproximadamente 0,0001 a menos del 1,0% (p/p). Un intervalo preferido de la cantidad del inhibidor de Jak3 es del 0,0003% a menos del 0,1% (p/p), aunque un intervalo aún más preferido de la cantidad del inhibidor de Jak3 es del 0,003 al 0,03% (p/p). Otro intervalo preferido de la cantidad de inhibidor de Jak3 es del 0,005% al 0,05% (p/p) y un intervalo aún más preferido es del 0,01% al 0,03% (p/p).

30 Preferiblemente, las composiciones administradas de acuerdo con la presente invención se formularán en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones y otras formas de dosificación para administración tópica. Generalmente se prefieren las soluciones acuosas, basándose en su facilidad de formulación, así como en una capacidad del paciente para administrar fácilmente dichas composiciones instilando de una a dos gotas de las soluciones en los ojos afectados. Sin embargo, las composiciones pueden ser también suspensiones, geles viscosos o semi-viscosos, u otros tipos de composiciones sólidas o semi-sólidas. Las suspensiones pueden preferirse para inhibidores de Jak3 que son poco solubles en agua.

35 Las composiciones administradas de acuerdo con la presente invención pueden incluir también otros diversos ingredientes, que incluyen pero no se limitan a agentes de tonicidad, tampones, tensioactivos, polímero estabilizador, conservantes, co-disolventes y agentes potenciadores de la viscosidad. Las composiciones farmacéuticas preferidas de la presente invención incluyen el inhibidor con un agente de tonicidad y un tampón. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir opcionalmente adicionalmente un tensioactivo y/o un agente paliativo y/o un polímero estabilizador.

40 Pueden emplearse diversos agentes de tonicidad para ajustar la tonicidad de la composición, preferiblemente a la de las lágrimas naturales para composiciones oftálmicas. Por ejemplo, cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, azúcares sencillos tales como dextrosa, fructosa, galactosa, y/o simplemente polioles tales como los alcoholes de azúcar manitol, sorbitol, xilitol, lactitol, isomaltita, maltitol e hidrolizados de almidón hidrogenado pueden añadirse a la composición para aproximarse a la tonicidad fisiológica. Dicha cantidad de agente de tonicidad variará, dependiendo del agente particular a añadir. En general, sin embargo, las composiciones tendrán un agente de tonicidad en una cantidad suficiente para hacer que la composición final tenga una osmolalidad oftálmicamente aceptable (generalmente de aproximadamente 150-450 mOsm, preferiblemente 250-350 mOsm y lo más preferiblemente de aproximadamente 290 mOsm). En general, los agentes de tonicidad de la invención estarán presentes en el intervalo del 2 al 4% p/p. Los agentes de tonicidad preferidos de la invención incluyen los azúcares sencillos o los alcoholes de azúcar. Una realización particular de la invención es D-manitol.

45 Un sistema de tampón apropiado (por ejemplo, fosfato sódico, acetato sódico, citrato sódico, borato sódico o ácido bórico) podría añadirse a las composiciones para evitar que el pH se modificara en las condiciones de almacenamiento. La concentración particular variará, dependiendo del agente empleado. Preferiblemente, sin embargo, el tampón se elegirá para mantener un pH diana dentro del intervalo de pH 5 a 8 y más preferiblemente a un pH diana de pH 5 a 7.

50 Los tensioactivos pueden emplearse opcionalmente para suministrar mayores concentraciones de inhibidor. La función de los tensioactivos es solubilizar el inhibidor y estabilizar la dispersión de coloide, tal como una solución micelar, microemulsión, emulsión y suspensión. Los ejemplos de tensioactivos que pueden usarse opcionalmente incluyen polisorbato, poloxámero, estearato de poliosil 40, aceite de ricino de polioxilo, tiloxapol, triton y monolaurato de sorbitán. Los tensioactivos preferidos para emplear en la invención tienen un equilibrio hidrófilo/lipófilo "HLB" en el intervalo de 12,4 a 13,2 y son aceptables para uso oftálmico, tales como Triton X114 y tiloxapol.

65 Las composiciones formuladas para el tratamiento de enfermedades y trastornos de tipo ojo seco pueden

comprender también vehículos acuosos diseñados para proporcionar un alivio inmediato y a corto plazo de afecciones de tipo ojo seco. Dichos vehículos pueden formularse como un vehículo de fosfolípido o un vehículo de lágrimas artificiales, o mezclas de ambos. Como se usa en este documento, "vehículo de fosfolípido" y "vehículo de lágrimas artificiales" se refieren a composiciones acuosas que: (i) comprenden uno o más fosfolípidos (en el caso de vehículos de fosfolípido) u otros compuestos, que lubrican, "humedecen", aproximándose a la consistencia de las lágrimas endógenas, ayudan a la acumulación de las lágrimas naturales, o proporcionan de otra manera un alivio temporal de los síntomas y afecciones de ojo seco tras la administración ocular; (ii) son seguras; y (iii) proporcionan el vehículo de administración apropiado para la administración tópica de una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de Jak3 específicos. Los ejemplos de composiciones de lágrimas artificiales útiles como vehículos de lágrimas artificiales incluyen, pero no se limitan a, productos comerciales, tales como Visine Pure Tears®, Visine Tears Natural Tears Formula® (Johnson & Johnson) Tears Naturale®, Tears Naturale II®, Tears Naturale Free®, Bion Tears® (Alcon Laboratories, Inc. Forth Worth, TX.), Refresh Tears®, Refresh Endura®, Refresh Plus® (Allergan Inc.). Los ejemplos de formulaciones de vehículo de fosfolípido incluyen aquellas descritas en las Patentes de Estados Unidos N.ºs: 4.804.539 (Guo et al.), 4.883.658 (Holly), 4.914.088 (Glonek), 5.075.104 (Gressel et al.), 5.278.151 (Korb et al.), 5.294.607 (Glonek et al.), 5.371.108 (Korb et al.), 5.578.586 (Glonek et al.); las patentes anteriores se incorporan a este documento por referencia en tanto que describen composiciones de fosfolípido útiles como vehículos de fosfolípido de la presente invención.

Los compuestos paliativos diseñados para lubricar, "humedecer", aproximarse a la consistencia de las lágrimas endógenas, ayudar a la acumulación de las lágrimas naturales, o proporcionar de otra manera un alivio temporal de los síntomas y afecciones de ojo seco tras la administración ocular del ojo se conocen en la técnica. Dichos agentes paliativos, en algunos casos, pueden servir para una doble función como agente de tonicidad, tal como los polioles monoméricos (glicerol, propilenglicol, etilenglicol). Los compuestos paliativos pueden potenciar la viscosidad de la composición e incluyen, pero no se limitan a: polioles monoméricos, polioles poliméricos, tales como polietilenglicol, hidroxipropilmetil celulosa ("HPMC"), carboxi metilcelulosa sódica, hidroxil propilcelulosa ("HPC"), dextranos, tales como dextrano 70; proteínas solubles en agua, tales como gelatina; y polímeros de vinilo, tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, povidona y carbómeros, tales como, carbómero 941, carbómero 940, carbómero 971P, carbómero 974P.

Los agentes adicionales que pueden añadirse a las composiciones oftálmicas de la presente invención son demulcentes que funcionan como un polímero estabilizador. El polímero estabilizador debe ser un ejemplo iónico/cargado con prioridad para uso ocular tópico, más específicamente un polímero que lleve una carga negativa sobre su superficie que puede presentar un potencial zeta de (-)10-50 mV para estabilidad física y capaz de formar una dispersión en agua (es decir, soluble en agua). Un polímero estabilizador preferido de la invención sería un polielectrolito o polielectrolitos si hay más de uno, de la familia de los poliácridatos reticulados, tales como carbómeros y Pemulen®, específicamente Carbómero 974p (ácido poliacrílico), al 0,1-0,5% p/p. Como se ha indicado anteriormente, los carbómeros pueden funcionar también como un compuesto paliativo.

Pueden añadirse otros compuestos a las composiciones oftálmicas de la presente invención para aumentar la viscosidad del vehículo. Los ejemplos de agentes que potencian la viscosidad incluyen, pero no se limitan a: polisacáridos, tales como ácido hialurónico y sus sales, sulfato de condroitina y sus sales, dextranos, diversos polímeros de la familia de la celulosa; polímeros de vinilo; y polímeros de ácido acrílico. En general, las composiciones de vehículo de fosfolípido o vehículo de lágrimas artificiales presentarán una viscosidad de 1 a 400 centipoises ("cps"). Los productos oftálmicos tópicos se envasan típicamente en forma de multidosis. Por lo tanto se requieren conservantes para evitar la contaminación microbiana durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen: cloruro de benzalconio, clorobutanol, bromuro de benzododecinio, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edentato disódico, ácido sórbico, poliquaternium-1, u otros agentes conocidos por los especialistas en la técnica. Dichos conservantes se emplean típicamente a un nivel del 0,001 al 1,0% p/v. Las composiciones de dosis unitaria de la presente invención serán estériles, pero típicamente no protegidas. Dichas composiciones, por lo tanto, generalmente no contendrán conservantes.

Las composiciones preferidas de la presente invención están destinadas a administración a un paciente humano que padece ojo seco o síntomas de ojo seco. Preferiblemente, dichas composiciones se administrarán por vía tópica. En general, las dosis usadas para los fines descritos anteriormente variarán aunque serán una cantidad eficaz para eliminar o mejorar las afecciones de ojo seco. Generalmente, se administrarán 1-2 gotas de dichas composiciones desde una a varias veces al día. Preferiblemente, dichas composiciones se administrarán una (QD) o dos veces (BID) al día.

En el Ejemplo 2 dado más adelante se proporcionan formulaciones representativas de gotas para los ojos.

Ejemplo 1: 1-{4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-etanona y 3-{(3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-3-oxo-propionitrilo. Procedimiento A: (1-Bencil-4-metil-piperidin-3-il)-metil-amina

A una solución agitada de 1-bencil-4-metil-piperidin-3-ona (2,3 gramos, 11,5 mmol), preparada mediante los procedimientos de Iorio, M.A. y Damia, G., Tetrahedron, 26, 5519 (1970) y Grieco et al., Journal of the American Chemical Society, 107, 1768 (1985), (modificada usando metanol al 5% como un co-disolvente), ambas referencias se incorporan por referencia en su totalidad, disuelta en 23 ml de metilamina 2 M en tetrahidrofurano se le añadieron 1,4 ml (23 mmol) de ácido acético y la mezcla resultante se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxi borohidruro sódico (4,9 gramos, 23 mmol) y la nueva mezcla se agitó a temperatura ambiente en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h, en dicho momento, la reacción se interrumpió tras la adición de hidróxido sódico 1 N (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo después 3 x 80 ml con éter, las fases de éter combinadas se secaron sobre sulfato sódico (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad al vacío dando 1,7 gramos (69%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CLEM: 219,1 (M+1).

Procedimiento B: (1-Bencil-4-metil-piperidin-3-il)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Una solución de 4-cloropirrol[2,3-d]pirimidina (2,4 gramos, 15,9 mmol), preparada por el procedimiento de Davoll, J. Am. Chem. Soc, 82, 131 (1960), que se incorpora por referencia en su totalidad y el producto del Procedimiento A (1,7 gramos, 7,95 mmol) disuelto en 2 equivalentes de trietilamina se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100°C durante 3 días. Después de enfriamiento a temperatura ambiente y de concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; metanol al 3% en diclorometano) dando 1,3 gramos (50%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. CLEM: 336,1 (M+1).

Procedimiento C: Metil-(4-metil-piperidin-3-il)-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Al producto del Procedimiento B (0,7 gramos, 2,19 mmol) disuelto en 15 ml de etanol se le añadieron 1,5 ml de ácido clorhídrico 2 N y la mezcla de reacción se desgasificó mediante purga con nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,5 gramos de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (50% agua) (Aldrich) y la mezcla resultante se agitó (agitador Parr) en una atmósfera de hidrógeno a 0,34 MPa (50 psi) a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción filtrada a través de Celite se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; metanol al 5% en diclorometano) dando 0,48 gramos (90%) del compuesto del título. CLEM: 246,1 (M+1).

Procedimiento D: 1-(4-Metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]1-piperidin-1-il)-etanona

A una solución agitada del producto del Procedimiento C (0,03 gramos, 0,114 mmol) disuelto en 5 ml de diclorometano/piridina 10:1 se le añadió (0,018 gramos, 0,228 mmol) de cloruro de acetilo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió después entre diclorometano y bicarbonato sódico saturado (NaHCO₃). La capa orgánica se lavó de nuevo con NaHCO₃ saturado, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (PTLC) (gel de sílice; metanol al 4% en diclorometano) dando 0,005 mg (15%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. CLEM: 288,1 (M+1).

Procedimiento E: Síntesis de 3-((3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo (CP0690550)

El compuesto del título 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo (CP0690550) se preparó usando una modificación rutinaria de los Procedimientos A-D descritos anteriormente.

Procedimiento F: Preparación de sal citrato de 3-((3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]1-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo

La sal citrato se preparó usando los procedimientos descritos en el documento WO 2007/012953. A un reactor limpio, seco, purgado con nitrógeno de 500 ml se cargaron metil-4-(metil-piperidin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amina (25,0 g, 0,102 mol) y cloruro de metileno (250 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un mínimo de 2,5 horas. A un reactor limpio, seco, purgado con nitrógeno de 1 litro se cargaron ácido cianoacético (18,2 g, 0,214 mol), cloruro de metileno (375 ml) y trietilamina (30,1 ml, 0,214 mol). La mezcla se enfrió a -15-5,0°C durante una hora y se añadió cloruro de trimetilacetilo (25,6 ml, 0,204 mol) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 0°C. La reacción se mantuvo durante un mínimo de 2,5 horas, después la solución de la amina se añadió a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 0°C. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió hidróxido sódico 1 M (125 ml). La capa orgánica se lavó con agua (125 ml). La solución de cloruro de metileno se desplazó con acetona hasta se que alcanzó un volumen de 500 ml y una temperatura de 55-65°C. Se cargó agua (75 ml) a la mezcla mientras se mantenía la temperatura a 55-65°C. Se cargó una solución de ácido cítrico (20,76 g, 0,107 mol) en agua (25,0) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El reactor se agitó durante un mínimo de 5 horas y después los sólidos resultantes se aislaron por filtración y se lavaron con acetona (2 x 75 ml), que se envió al filtro. La sal se cargó en un reactor limpio, seco, purgado con nitrógeno de 1 litro, con etanol 2B (190 ml) y agua (190 ml). La suspensión se calentó a 75-85°C durante un mínimo de 4 horas. La mezcla se enfrió a 20-30°C y se agitó durante 4 horas más. Los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con etanol 2B (190 ml). Después de secar en un horno de vacío a 50°C con una ligera purga de nitrógeno, se aislaron 34,6 g (67,3%) del compuesto del título.

RMN de ¹H (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8,14 (s, 1 H, 7,11) (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 4,96 (c, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,00-3,90 (m, 2 H), 3,80 (m, 2 H), 3,51 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 2,80 (Ab_q, J = 15,6 Hz, 2 H), 2,71 (Ab_q, J = 15,6 Hz, 2 H), 2,52-2,50 (m, cH), 2,45-2,41 (m, 1 H), 1,81 (m, 1 H), 1,69-1,65 (m, 1 H), 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 3 H).

Procedimiento G: Preparación de la base libre 3-((3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo

La sal citrato de 3-((3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo, preparada como en el Procedimiento F anterior, se trató con hidróxido sódico 1 M en diclorometano dando la base libre correspondiente. La base libre se cristalizó después en metanol y agua para suministrar la forma cristalina de la base libre.

Ejemplo 2: Formulaciones Farmacéuticas

Ejemplo 2a: Formulaciones

La Tabla 2 a continuación ilustra diversas formulaciones farmacéuticas que comprenden el inhibidor CP0690550.

Tabla 2

Código de la formulación	Descripción de la Formulación
Formulación 1	tampón fosfato 50 mM pH 7,4, Tween 80 al 0,05%, NaCl al 0,5%
Formulación 2	tampón fosfato 50 mM pH 7,4, HPMC al 0,36%, glicerina al 0,2%, PEG400 al 1%, NaCl al 0,35%
Formulación 3	tampón fosfato 5 mM pH 7,4, HPMC al 0,36%, glicerina al 0,2%, PEG400 al 1%, Cremofor ELP al 5%, manitol al 4,3%
Formulación 4	tampón citrato 10 mM pH 5,8, manitol al 4,5%
Formulación 5	tampón citrato 10 mM pH 5,8, manitol al 4,2%, HPMC al 0,36%, glicerina al 0,2%
Formulación 6	tiloxapol al 0,3% (tensioactivo, no iónico), Carbopol 974P al 0,5% (estabilizador polimérico, aniónico), D-manitol al 2,25%, tampón fosfato pH 6,5 a una concentración de 50 mM, 230 mOsm/kg
Formulación 7	tiloxapol al 0,3% (tensioactivo, no iónico), Carbopol 974P al 0,1% (estabilizador polimérico, aniónico), D-manitol al 2,25%, tampón fosfato pH 6,5 a una concentración de 50 mM, 230 mOsm/kg

Ejemplo 2b: Preparación

5 Cada una de las formulaciones anteriores 1 a 5 se prepararon de manera que comprendían el inhibidor de Jak3 CP0690550 en tres cantidades de dosificación: 0,001%, 0,003% y 0,01% p/p. La Formulación 5 se preparó también con el inhibidor de Jak3 CP9690550 en la cantidad de 0,005% p/p (véase la Figura 8). Las Formulaciones 6 y 7 se prepararon de manera que comprendían el inhibidor de Jak3 en la cantidad de 0,03% p/p.

10 Las formulaciones anteriores se prepararon añadiendo la cantidad requerida del agente de tonicidad (hipromelosa, o manitol cuando estuviera presente) a un matraz, calentando a aproximadamente 50°C en la mitad del volumen final de tampón (tampón fosfato o citrato como se ha indicado). Después de calentar las cantidades de lotes de inhibidor CP690550, los excipientes adicionales (glicerina, polietilenglicol 400, cuando se indique) se pesaron y disolvieron. La cantidad de lote de la base libre de inhibidor de Jak3 como una solución madre se midió y añadió. Se añadió agua purificada hasta c.s. para el 100%. La mezcla se agitó durante cinco minutos para homogenizarla y después se filtró a través de una membrana de filtro de esterilización en un recipiente estéril. Si fuera necesario, el pH se ajusta mezclando con NaOH 1,0 N.

15 Las Formulaciones 6 y 7 representan composiciones oftálmicas en las que grandes cantidades del inhibidor CP690550 están presentes (0,03% p/p). Además de un agente de tonicidad y tampón, tales formulaciones más concentradas también incluirán un tensioactivo y opcionalmente un polímero estabilizador. Los tensioactivos preferidos de la invención incluyen TritonX114 y tiloxapol. Los polímeros estabilizadores preferidos incluyen el carbómero 974p.

20 La preparación de las Formulaciones 6 y 7 se preparó dispersando el carbómero primero en el tampón que contiene tensioactivo a 10X de su concentración final (por ejemplo, tiloxapol al 3% en tampón fosfato 50 mM a pH 6,5 con D-manitol al 2,5% y Carbómero 974p al 5%). El inhibidor de Jak3 CP690550 se dispersó en el preconcentrado también a 10X de su concentración final. La mezcla se homogeneizó después, obteniéndose la formulación final con una dilución 10x de preconcentrado filtrado en un tampón de ajuste.

25 Ejemplo 3: Efecto del inhibidor selectivo de Jak3 sobre la Producción de Lágrimas en ratones MRL/lpr (Ojo seco)

Para estudiar el nivel de producción de lágrimas con el tiempo, 10 ratones MRL/lpr y 5 de los ratones C57 Black/6 control de edad ajustada a 8 semanas de edad se adquirieron en Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME, USA). La cepa de ratón MRL/lpr tiene una mutación que lo predispone a ojo seco similar al síndrome de Sjogren.

30 El volumen de lágrimas basales se estableció midiendo el volumen de lágrimas 4 veces en una semana para establecer que tenía lugar ojo seco en ratones MRL/lpr frente a ratones C57. La producción de lágrimas se midió con un hilo de algodón (Quick Zone®) sostenido con fórceps y aplicado a la superficie ocular en el cantus lateral durante 15 a 30 segundos. El humedecimiento del hilo se midió en milímetros. Las medidas de producción de lágrimas de ratones MRL/lpr frente a ratones C57 de control se muestran en la Figura 1.

35 Los animales (5-10 ratones/grupo) se trataron con 2 µl bien de vehículo (solución salina tamponada con fosfato, PBS, que contenía Tween 80 al 0,05%) o bien de CP-690550 al 0,1 % (p/p) dos veces al día durante dos semanas. Los ratones C57 recibieron también vehículo. El volumen de lágrimas se midió en los días 2, 3 y 6. El efecto de CP-690550 sobre la producción de lágrimas en ratones MRL/lpr se muestra en la Figura 2.

Como se muestra en la Figura 2, CP0690550 era capaz de aumentar significativamente el volumen de producción

de lágrimas en los 2 primeros días de aplicación. En particular, CP690550 aumentaba el volumen de producción de lágrimas en más del 100% sobre la producción de lágrimas inicial de los ratones con ojo seco en los 2 primeros días de aplicación.

Ejemplo 4: Datos comparativos que comparan CP-690550 con Restasis®

- 5 La medida de lágrimas se realizó usando hilo impregnado con rojo de fenol (Quick Zone®) y la medida basal se realizó antes de cada aplicación de fármaco. Los fármacos o vehículos se aplicaron a 2 µl, dos veces al día.

Se usaron ratones C57black/6 normales tratados con vehículo y MRL/lpr con ojo seco como control normal y control de ojo seco, respectivamente. El vehículo para CP690550 era solución salina tamponada con fosfato, PBS, que contenía Tween 80 al 0,05%.

- 10 El experimento para comparar la eficacia de CP690550 y Restasis® se realizó usando Restasis® (ciclosporina 0,05%) y CP-690550 al 0,01% aplicados dos veces al día durante 30 días. Los animales de control incluían ratones C57black/6 normales y ratones MRL/lpr, tratados con vehículo PBS y ratones MRL/lpr tratados con Refresh Endura® (vehículo para Restasis) (5-10 ratones/grupo). La producción de lágrimas comparativa de CP-690550 y Restasis® se muestra en la Figura 3.

- 15 Como se muestra en la Figura 3, CP690550 tenía una velocidad de respuesta mucho más rápida comparada con Restasis® y mostraba una mejora significativa en el volumen de producción de lágrimas sobre Restasis®.

Además, ambas Figuras 3 y 4 indican que la administración de CP690550 aumentaba en último término el volumen de producción de lágrimas a un nivel comparable al de la producción de lágrimas normal (del 5 al 10% de la producción de lágrimas por ratones C57 "normales").

20 Ejemplo 5: Velocidades de respuesta a dosis de CP690550 en ratones MRL/lpr

- Como en el Ejemplo 4 anterior, se usaron ratones C57black/6 normales tratados con vehículo y ratones MRL/lpr con ojo seco (5-10 ratones/grupo) como control normal y control de ojo seco, respectivamente. Los vehículos para CP690550 fueron las Formulaciones 1, 3 y 4 como se indica en el Ejemplo 2 anterior. El inhibidor de Jak3 CP690550 se aplicó al 0,003% (p/p), 0,1% (p/p) y 0,03% (p/p), según se calcula para concentración de base libre. El tratamiento para la Formulación 1 se realizó durante dos semanas, a 2 µl, dos veces al día. El tratamiento para las Formulaciones 3 y 4 se realizó durante 2 semanas, a 1 µl, una vez al día.

- La Figura 4 ilustra que en el plazo de 8 días, la administración de CP690550 en el vehículo de la Formulación 1 al 0,01% (p/p) dos veces al día aumentaba la producción de lágrimas a un nivel comparable al de producción de lágrimas normal (del 5 al 10% de producción de lágrimas por ratones C57 normales). Análogamente, las Figuras 5 y 6 ilustran velocidades de respuesta a dosis de CP690550 en el vehículo de las Formulaciones 3 y 4. En todas las comparaciones, se muestra mejora significativa en la producción de lágrimas a los 2 días después del tratamiento.

Ejemplo 6: Modelo de Ratón con Ojo Seco Inducido

- Se preparó una inyección que comprendía 2,5 mg/ml de escopolamina (sigma) en solución salina inyectable (1-1,5 ml por animal). En ratones C57 normales (200-250) µl de escopolamina se inyectaron cuatro veces cada 2,5 horas en los cuartos traseros alternativamente. Los ratones se pusieron en jaulas especiales (con agujeros delante y detrás) y se pusieron en una campana. Se pusieron ventiladores delante de cada jaula y se conectaron durante 16 horas durante una noche durante cinco días.

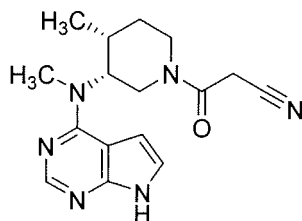
Las medidas se tomaron a diario. Al término de 5 días, todos los animales se consideraron seco-inducidos.

- 40 Como en los Ejemplos 4 y 5 anteriores, los animales se trataron con fármaco o vehículo a 1 µl, una vez al día durante 2 semanas. Los ratones C57 black/6 tratados con vehículo y los ratones seco-inducidos (5-10 ratones/grupo) se trataron con las Formulaciones 3 y 5 según se prepararon en el Ejemplo 2 anterior. Las Figuras 7 y 8 ilustran que un aumento significativo en la producción de lágrimas se mostraba a los 2 días de tratamiento. Después de 4 días de tratamiento, las formulaciones que comprenden el 0,01% (p/p) de inhibidor CP690550 en la Formulación 3 y el 0,003% de inhibidor CP690550 en la Formulación 5 se aproximaron a los valores de producción de lágrimas normales.

- La presente invención se ha descrito por referencia a ciertas realizaciones preferidas; sin embargo, debe entenderse que puede realizarse en otras formas o variaciones específicas de la misma sin alejarse de sus características especiales o esenciales. Se considera, por lo tanto, que las realizaciones descritas anteriormente son ilustrativas en todos los sentidos y no restrictivas, estando indicado el alcance de la invención por las reivindicaciones adjuntas en vez de que por la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica tópica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de Jak3 que tiene la estructura:



5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. La composición oftálmica de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un agente de tonicidad y un tampón seleccionado de fosfato o citrato.

3. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende adicionalmente un tensioactivo.

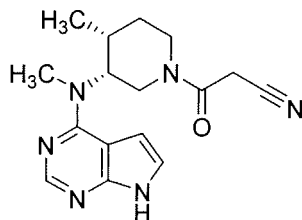
10 4. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 3 en la que el tensioactivo es tiloxapol.

5. La composición oftálmica de la reivindicación 1 en la que en la que la cantidad farmacéuticamente efectiva del inhibidor de Jak3 es del 0,0001 a menos del 0,1% (p/p).

6. La composición oftálmica de la reivindicación 1 en la que en la que la cantidad farmacéuticamente efectiva del inhibidor de Jak3 es del 0,003 a menos del 0,03% (p/p).

15 7. La composición oftálmica de la reivindicación 1 en la que en la que la cantidad farmacéuticamente efectiva del inhibidor de Jak3 es del 0,01 al 0,03% (p/p).

8. El inhibidor de Jak3 que tiene la estructura:



20 o la composición oftálmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un procedimiento de tratamiento del ojo seco.

9. El inhibidor de Jak3 de la reivindicación 8 o la composición oftálmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para usar en el procedimiento de la reivindicación 8 en el que el procedimiento aumenta significativamente el volumen de producción de lágrimas comparado con la producción de lágrimas no tratada en el plazo de dos días.

25 10. El inhibidor de Jak3 de la reivindicación 8 o la composición oftálmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para usar en el procedimiento de la reivindicación 8, en el que el procedimiento aumenta el volumen de producción de lágrimas en al menos el 50% por encima de la producción de lágrimas inicial en el plazo de dos días.

30 11. El inhibidor de Jak3 de la reivindicación 8 o la composición oftálmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para usar en el procedimiento de la reivindicación 8, en el que el procedimiento aumenta el volumen de producción de lágrimas a un nivel comparable al de producción de lágrimas normal.

12. El inhibidor de Jak3 de la reivindicación 8 o la composición oftálmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para usar en el procedimiento de la reivindicación 8, en el que el inhibidor de Jak3 se administra como máximo dos veces al día (BID).

35 13. El inhibidor de Jak3 de la reivindicación 8 o la composición oftálmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para usar en el procedimiento de la reivindicación 8, en el que el inhibidor de Jak3 se administra diariamente (OD).

FIG. 1

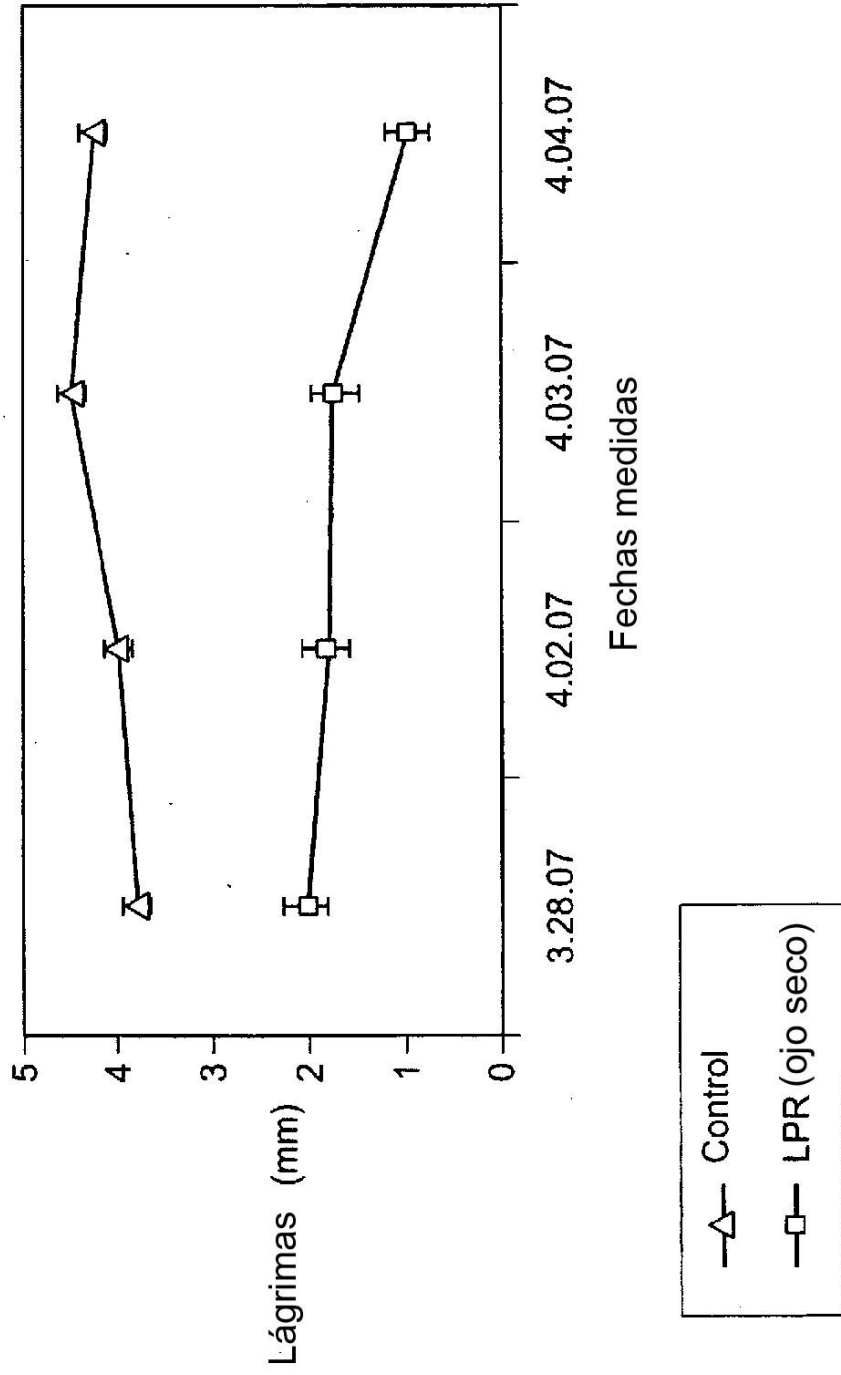
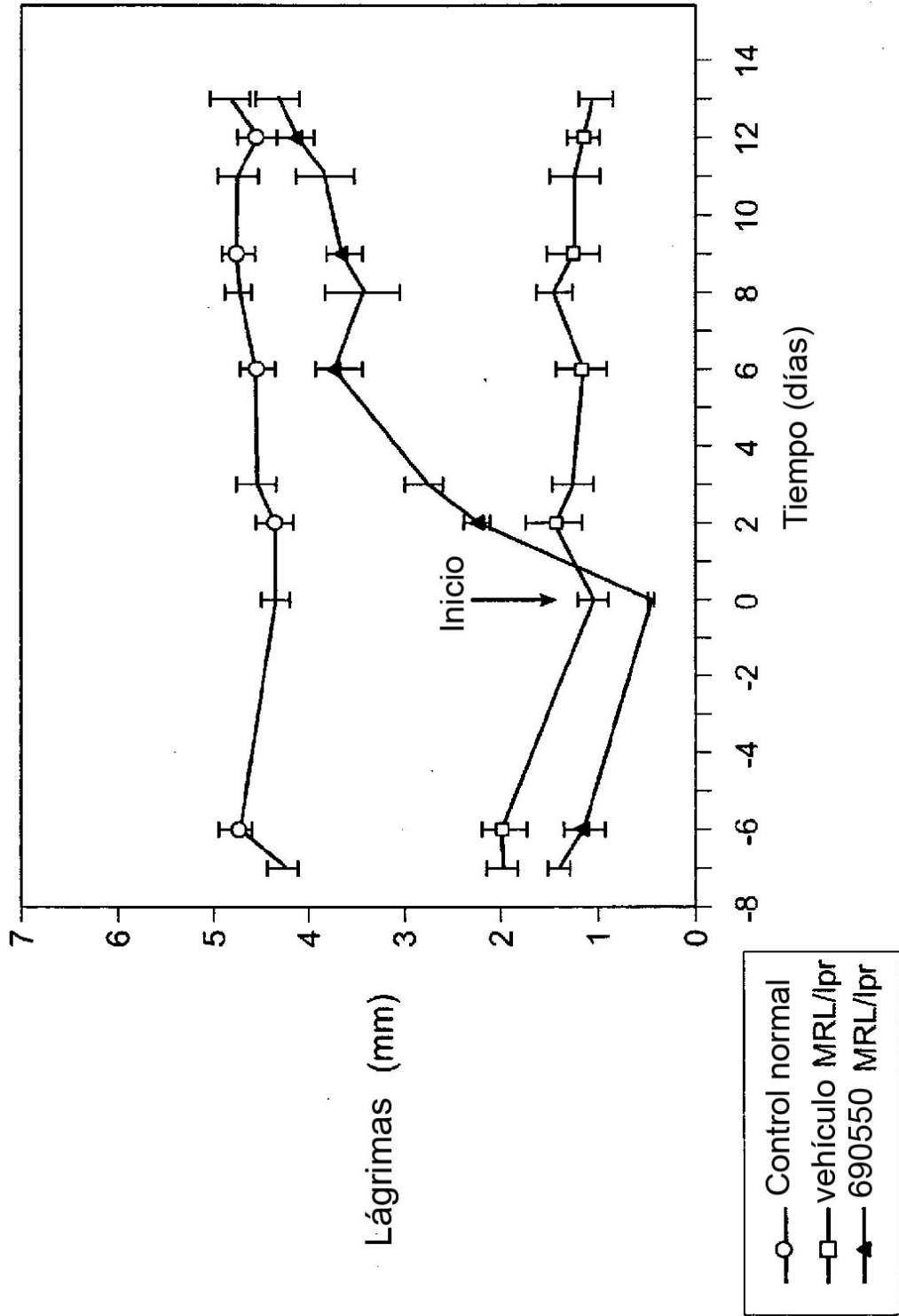


FIG. 2



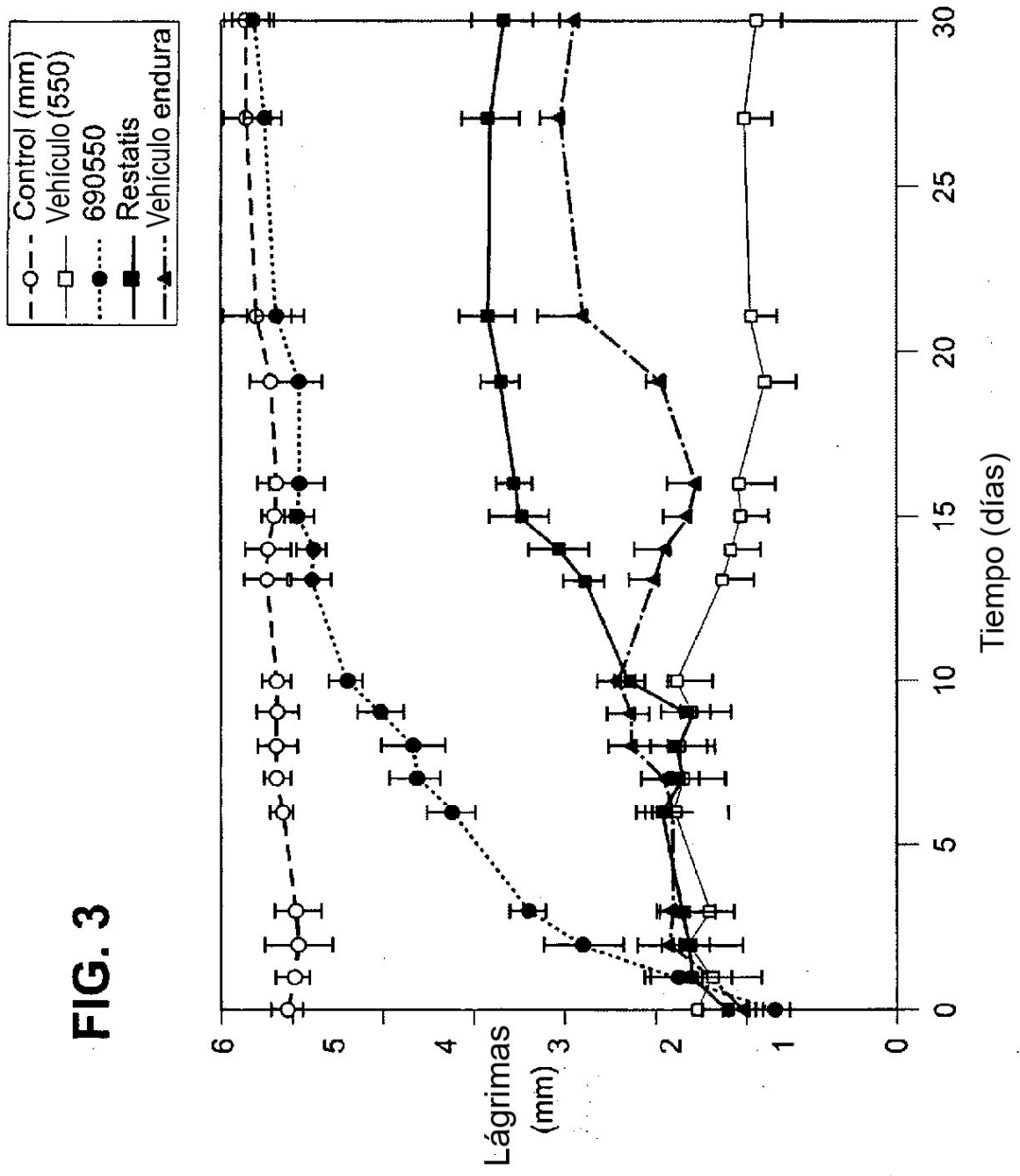


FIG. 4

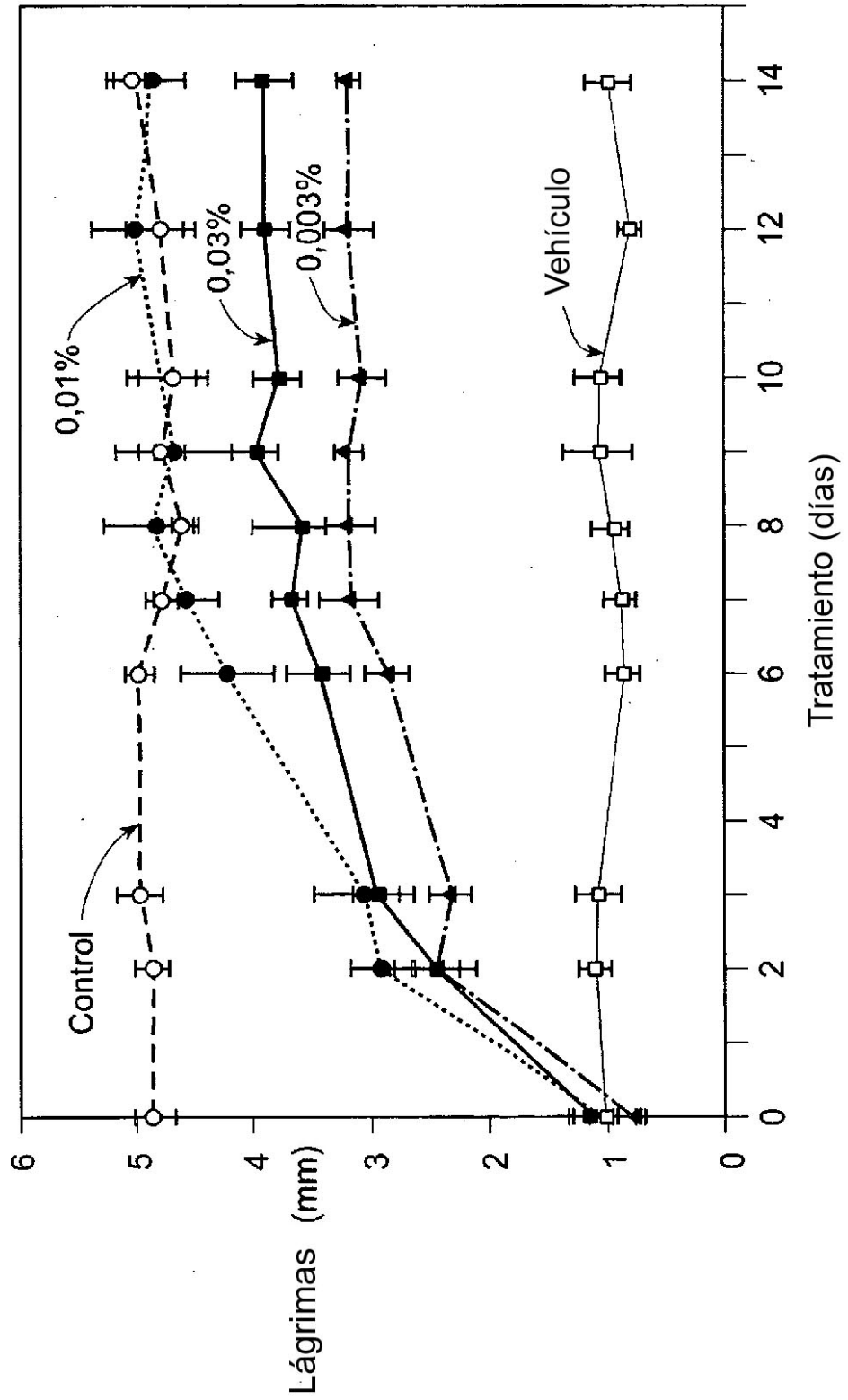


FIG. 5

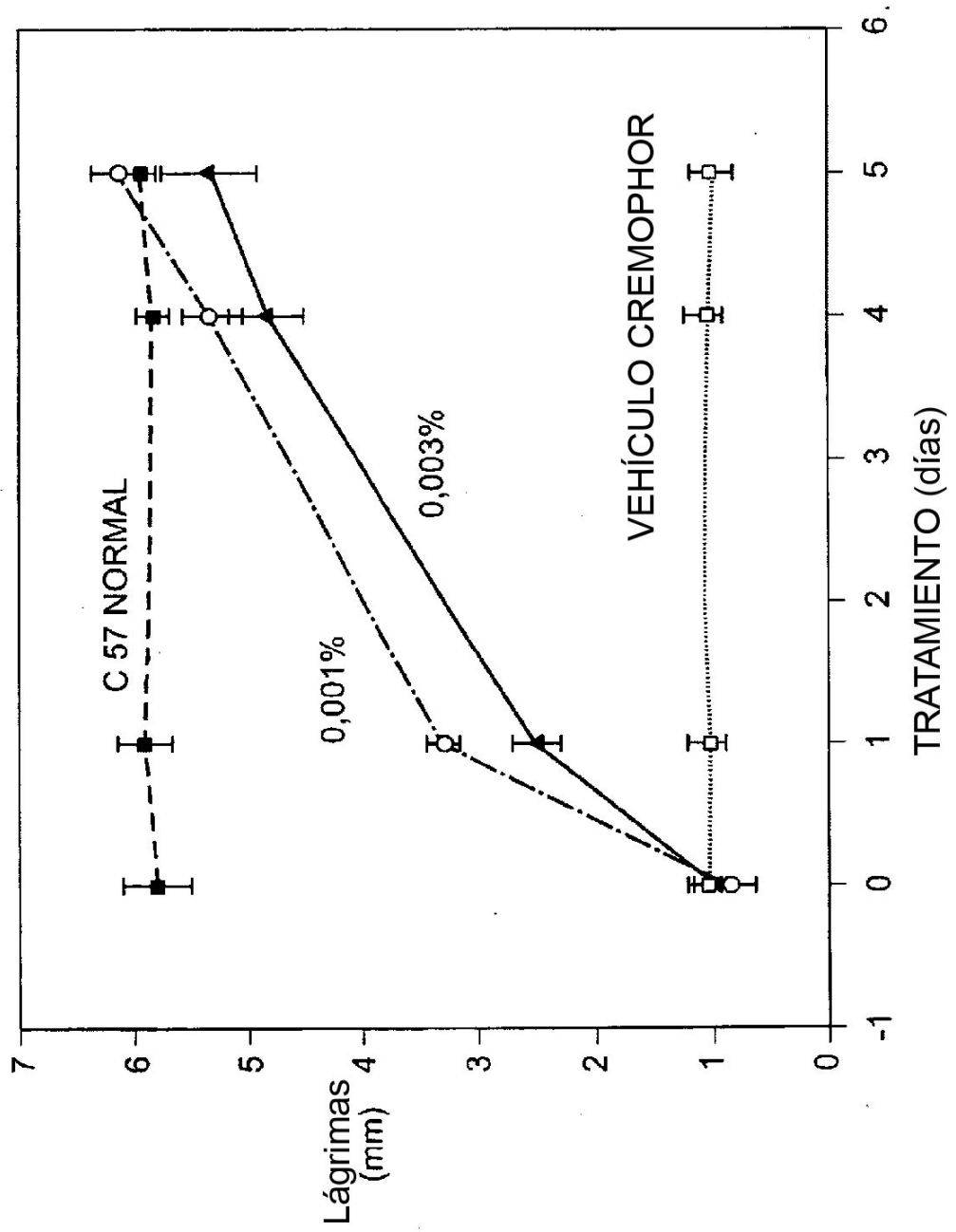


FIG. 6

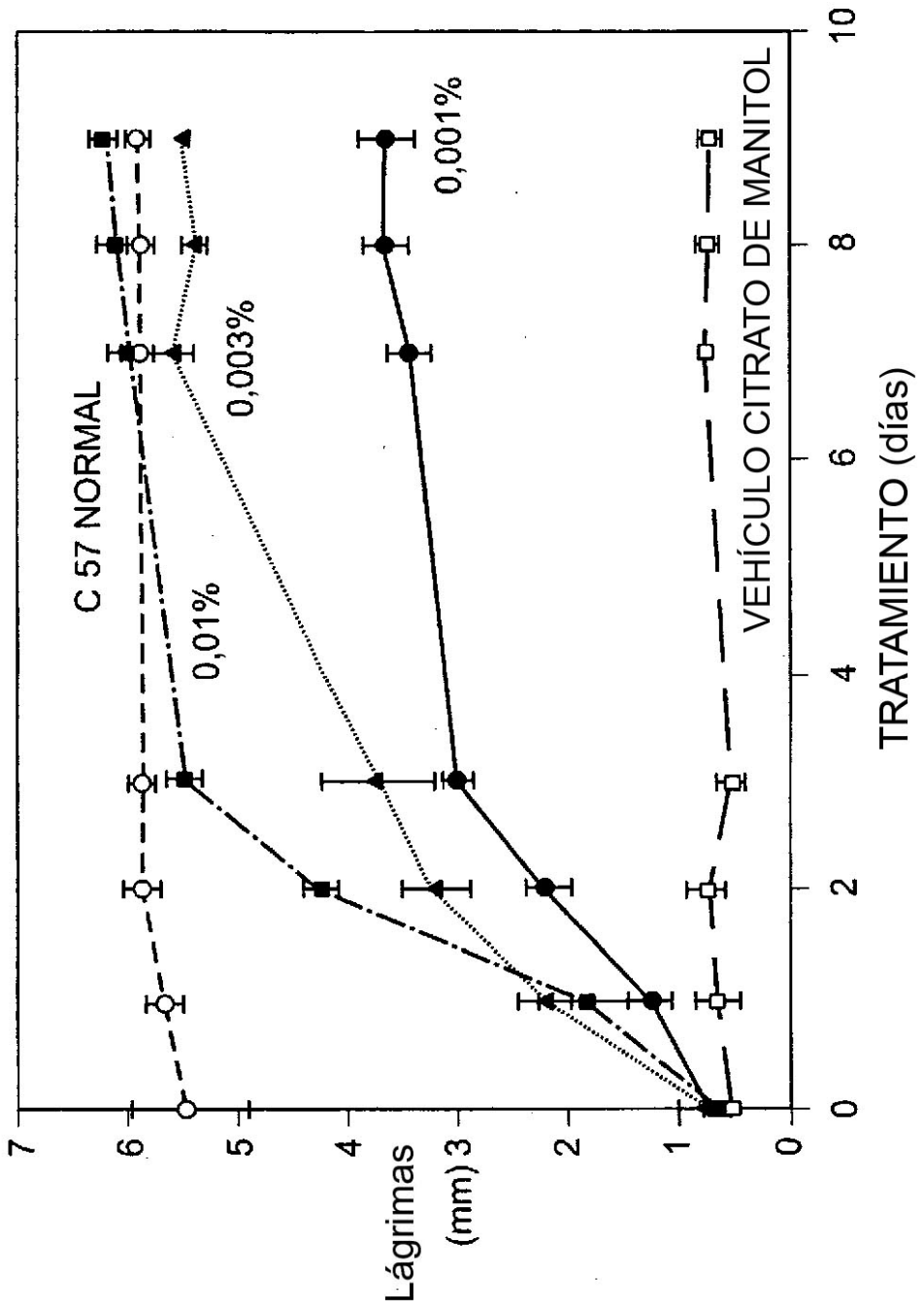


FIG. 7

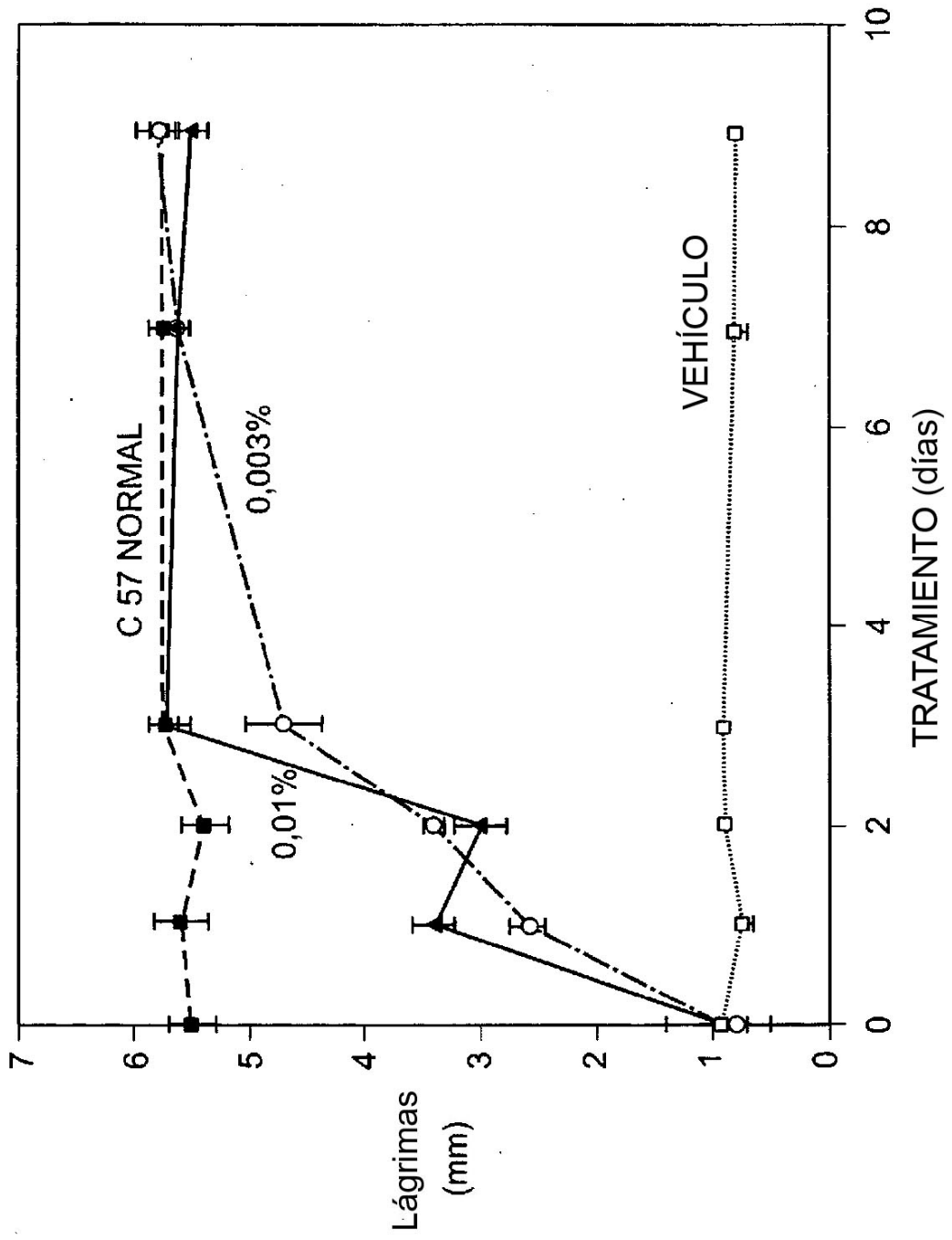


FIG. 8

