

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 647**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/5383** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2010 E 10846644 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2540299**

54 Título: **Gotas oftálmicas para tratar infección ocular que contienen levofloxacino, sal del mismo o solvato del mismo, método de tratamiento de infección ocular, levofloxacino, sal del mismo o solvato del mismo, y su uso**

30 Prioridad:

**25.02.2010 JP 2010040281**

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

**03.05.2016**

73 Titular/es:

**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD (50.0%)  
9-19, Shimoshinjo 3-chome Higashiyodogawa-ku  
Osaka-shi, Osaka 533-8651, JP y  
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**NAGANO, TAKASHI;  
SAKANAKA, KOJI;  
NAKAMURA, MASATSUGU;  
KAWAZU, KOUICHI;  
IBUKI, HAJIME y  
SAKAMOTO, KAYOKO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 568 647 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**

Gotas oftálmicas para tratar infección ocular que contienen levofloxacino, sal del mismo o solvato del mismo, método de tratamiento de infección ocular, levofloxacino, sal del mismo o solvato del mismo, y su uso

**Campo de la técnica**

- 5 La presente invención se refiere a una solución oftálmica para tratar una infección ocular, que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v), en donde la solución oftálmica se usa en forma de una gota de la solución oftálmica instilada por ojo tres veces al día. La presente invención también se refiere a un método para tratar una infección ocular mediante el uso del levofloxacino o la sal del mismo o el solvato del mismo. La presente invención también se refiere a levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo para uso en el tratamiento de la infección ocular. Además, la presente invención también se refiere al uso del levofloxacino o la sal del mismo o el solvato del mismo para la fabricación de un agente para tratar la infección ocular.

**Antecedentes de la técnica.**

- 15 Levofloxacino es uno de los agentes antibacterianos basados en una nueva quinolona que desarrolla la actividad antibacteriana mediante la inhibición de la ADN girasa y topoisomerasa IV, y se ha usado ampliamente. En Japón también se ha usado ampliamente una solución oftálmica de levofloxacino al 0,5% (p/v) (Cravit® solución oftálmica 0,5%) como solución oftálmica antibacteriana que comprende como ingrediente activo levofloxacino, debido al amplio espectro antibacteriano del levofloxacino y su excelente actividad antibacteriana.

- 20 Sin embargo, algunas infecciones oculares no se pueden curar en poco tiempo ni siquiera con la solución oftálmica de levofloxacino al 0,5% (p/v). En tal caso, hay que seguir usando la solución oftálmica de levofloxacino durante un tiempo largo. En años recientes, se ha publicado que el uso a largo plazo de la solución oftálmica de levofloxacino al 0,5% (p/v) conduce a la reaparición de una bacteria resistente. Por ejemplo, según el "Journal of the Eye", 21(11), 1531-1534 (2004) (NPL 1), se ha dado a conocer que, como resultado de una investigación bacteriológica de sacos conjuntivales de pacientes sujetos a instilación a largo plazo, el 24% (6/25) de las cepas clínicas eran resistentes a la nueva quinolona en un grupo de pacientes en el que no se instiló levofloxacino, mientras que el 71% (20/28) de las cepas clínicas eran resistentes a la nueva quinolona en un grupo de pacientes en el que se instiló el levofloxacino al 0,5% (p/v) durante tres meses. Según el "Journal of Japanese Ophthalmological Society", 110(12), 973-983 (2006) (NPL 2), se publicó también que alrededor del 10% de los Staphylococcus aureus sensibles a metilicina aislados clínicamente de un paciente que sufre queratitis bacteriana eran resistentes a levofloxacino.

- 30 Como se describió anteriormente, si la instilación de la solución oftálmica del levofloxacino continúa a largo plazo, hay un riesgo de que una bacteria que causa una infección ocular se vuelva más resistente a levofloxacino y de que la eficacia de levofloxacino contra la infección ocular disminuya en el futuro. Además, se ha creado un círculo vicioso de que a mayor duración de uso de la solución oftálmica de levofloxacino más resistente se vuelve la bacteria a levofloxacino.

- 35 Por tanto, la curación de la infección ocular en un corto plazo mediante la solución oftálmica de levofloxacino la reducción del periodo de exposición de la bacteria causante de la infección ocular a levofloxacino son muy importantes para prevenir la reaparición de la bacteria resistente a levofloxacino, y sucesivamente, garantizar la futura eficacia de la solución oftálmica de levofloxacino para la infección ocular. Sin embargo, aún no está claro en que dosis o posología se debería instilar la solución oftálmica de levofloxacino para curar la infección ocular en un plazo más corto. Además, el cambio en la dosis o posología de la solución oftálmica de levofloxacino puede dar como resultado un incremento de la velocidad de aparición de efectos adversos comparado con la dosis o posología convencional (0,5% (p/v), instilada tres veces al día). Por tanto, cuando se cambia la dosis o posología de la solución oftálmica de levofloxacino, se requiere prevenir la aparición de bacterias resistentes a levofloxacino mediante curación de la infección ocular en un plazo más corto que en la dosis o posología convencional, y no aumentar la velocidad de aparición de efectos adversos en comparación con la dosis o posología convencional.

- 45 PTL 1 divulga una solución oftálmica que comprende levofloxacino a una concentración del 0,3 al 4,0% (p/v) y polialcohol. PTL 1 es, sin embargo, la invención de mejora del efecto antiséptico de la solución oftálmica mediante la mezcla del polialcohol con la solución oftálmica de levofloxacino. PTL 1 tampoco describe ni sugiere en qué dosis o posología se debería instilar la solución oftálmica de levofloxacino para curar la infección ocular en un plazo más corto y prevenir la reaparición de la bacteria resistente.

Lista de citaciones

Bibliografía de Patentes

PTL 1: Patente Japonesa nº de Publicación Nº 2007-526231

Bibliografía No Patentes

NPL 1: Journal of the Eye, 21(11), 1531-1534 (2004)

NPL 2: Journal of Japanese Ophthalmological Society, 110(12), 973-983 (2006)

### Compendio de la invención

Problema a resolver por la invención

- 5 Por lo tanto, con respecto a la solución oftálmica de levofloxacin, una tarea interesante es buscar para la solución oftálmica de levofloxacin una nueva dosis o posología, que cure la infección ocular en un tiempo más corto que a la dosis o posología convencional para prevenir la reaparición de la bacteria resistente a levofloxacin, y no aumente el índice de incidencia de efectos adversos.

### Medios para resolver el problema

- 10 Los inventores de la presente invención realizaron varios estudios usando la solución oftálmica de levofloxacin en varias dosis o posologías. Como resultado de los estudios, los autores de la presente invención encontraron que la conjuntivitis bacteriana se puede curar en un plazo corto y que la velocidad de aparición de efectos adversos no aumenta a una dosis o posología en la que se instila una gota por ojo de la solución oftálmica de levofloxacin del 1,5% (p/v) tres veces al día (aquí en lo sucesivo referida también como "la presente dosis o posología") en  
 15 comparación con una dosis o posología en la que se instila una gota por ojo de la solución oftálmica de levofloxacin del 0,5% (p/v) tres veces al día (aquí en lo sucesivo referida también como "dosis o posología convencional"), y se completó la presente invención. La curación de la infección ocular en un corto plazo conduce al acortamiento de la duración de la exposición de la bacteria causante de la infección ocular a levofloxacin. Por lo tanto, la solución oftálmica de levofloxacin en la presente dosis o posología se espera finalmente que suprima la reaparición de la  
 20 bacteria resistente resultante del largo plazo de uso de la solución oftálmica de levofloxacin en la dosificación o posología convencional.

- Como resultado de un estudio usando como modelo una abrasión de epitelio corneal de conejo, los autores de la presente invención también encontraron que aunque no se ve particularmente una observación anormal en el ojo anterior cuando se instila tres veces al día la solución oftálmica de levofloxacin del 1,5% (p/v), se ve una  
 25 observación anormal y retraso en la curación de una herida del epitelio corneal en el ojo anterior cuando se instila tres veces al día una solución oftálmica de levofloxacin que tiene una concentración del 3,0% (p/v) o mayor. Este descubrimiento sugiere que la frecuencia de la incidencia de efectos adversos se puede incrementar cuando se selecciona la solución oftálmica de levofloxacin que tiene una concentración (dosis) que excede de 1,5% (p/v).

- Además, los autores de la presente invención realizaron un posterior estudio usando un tejido de la conjuntiva bulbar como modelo de simulación de la concentración. Como resultado del estudio, los inventores de la presente invención encontraron que *Staphylococcus aureus* se vuelve resistente a levofloxacin después de un corto plazo (24 horas) de uso de la solución oftálmica de levofloxacin en la dosis o posología convencional, mientras que esto se evita sorprendentemente casi por completo con la solución oftálmica de levofloxacin en la presente dosis o posología. En otras palabras, la solución oftálmica de levofloxacin en la presente dosis o posología puede impedir directamente  
 35 que la bacteria causante de la infección ocular tal como *Staphylococcus aureus* se haga resistente a levofloxacin, como resultado del corto plazo de uso de la solución oftálmica de levofloxacin en la dosis o posología convencional.

- En otras palabras, la solución oftálmica de levofloxacin en la presente dosis o posología es una solución oftálmica excelente para tratar una infección ocular, que trata la infección ocular en un corto plazo sin incremento de los efectos adversos, e impide eficazmente que una bacteria causante de infección ocular se haga resistente a levofloxacin, como resultado del uso a largo y/o corto plazo de levofloxacin en la dosis o posología convencional.  
 40

Específicamente, la presente invención se dirige a una solución oftálmica para tratar una infección ocular, que comprende como ingrediente activo levofloxacin o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v), en donde la solución oftálmica se usa de forma que se instila una gota en cada ojo de la solución oftálmica tres veces al día.

- 45 Un aspecto de la presente invención se dirige a la solución oftálmica para tratar una infección ocular, que comprende como ingrediente activo levofloxacin o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v), y se usa en la presente dosis o posología, en donde la infección ocular es al menos una infección seleccionada del grupo que consiste en conjuntivitis, blefaritis, dacrioadenitis, orzuelo, e inflamación de la glándula tarsal.

- Otro aspecto de la presente invención se dirige a la solución oftálmica para tratar una infección ocular, que comprende como ingrediente activo levofloxacin o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración de 1,5% (p/v), y usada en la presente dosis o posología, en donde una bacteria causante de la infección ocular es al menos un tipo de bacteria seleccionada del grupo que consiste en el género *Staphylococcus*, género *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, género *Enterococcus*, género *Micrococcus*, género *Moraxella*, género *Corynebacterium*, género *Klebsiella*, género *Enterobacter*, género *Serratia*, género *Proteus*, *Morganella morganii*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aegyptius*, género *Pseudomonas*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, género *Acinetobacter*, y *Propionibacterium acné*, sensible a levofloxacin.  
 55

- 5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a la solución oftálmica para tratar conjuntivitis, que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v), y se usada en la presente dosis o posología, en donde una bacteria causante de la conjuntivitis es del género *Staphylococcus* sensible a levofloxacino. Preferiblemente, la conjuntivitis es conjuntivitis bacteriana, y el género *Staphylococcus* es *Staphylococcus aureus*.
- La presente invención también proporciona un método para tratar una infección ocular, que comprende instilar en un paciente una gota en cada ojo de una solución oftálmica que comprende como un ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v), tres veces al día.
- 10 Otro aspecto de la presente invención se dirige al método para tratar una infección ocular, que comprende instilar una solución oftálmica que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v), en un paciente en la presente dosis o posología, en donde la infección ocular es al menos una infección seleccionada del grupo que consiste en conjuntivitis, blefaritis, dacrioadenitis, orzuelo, e inflamación de la glándula tarsal.
- 15 Otro aspecto de la presente invención se dirige al método para tratar una infección ocular, que comprende instilar una solución oftálmica que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v), en un paciente en la presente dosis o posología en donde una bacteria causante de la infección ocular es al menos un tipo de bacteria seleccionada del grupo que consiste en el género *Staphylococcus*, género *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, género *Enterococcus*, género *Micrococcus*, género *Moraxella*, género *Corynebacterium*, género *Klebsiella*, género *Enterobacter*, género *Serratia*, género *Proteus*, *Morganella morganii*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aegyptius*, género *Pseudomonas*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, género *Acinetobacter*, y *Propionibacterium acné*, sensible a levofloxacino.
- 20 Otro aspecto de la presente invención se dirige al método para tratar una infección ocular, que comprende instilar una solución oftálmica que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v), en un paciente en la presente dosis o posología, en donde la bacteria causante de la infección ocular es del género *Staphylococcus* sensible a levofloxacino.
- 25 Otro aspecto de la presente invención se dirige al método para tratar conjuntivitis, que comprende instilar una solución oftálmica que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v), en un paciente en la presente dosis o posología, en donde una bacteria causante de la conjuntivitis es del género *Staphylococcus* sensible a levofloxacino. Preferiblemente, la conjuntivitis es conjuntivitis bacteriana, y el género *Staphylococcus* es *Staphylococcus aureus*.
- 30 La presente invención también proporciona levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo para uso en el tratamiento de una infección ocular, que comprende instilar una gota en cada ojo de una solución oftálmica que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v) tres veces al día.
- 35 Otro aspecto de la presente invención se dirige a levofloxacino o la sal del mismo o el solvato del mismo para uso en el tratamiento de una infección ocular, que comprende instilar una solución oftálmica que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v) en la presente dosis o posología, en donde la infección ocular es al menos una infección seleccionada del grupo que consiste en conjuntivitis, blefaritis, dacrioadenitis, orzuelo, e inflamación de la glándula tarsal.
- 40 Otro aspecto de la presente invención se dirige a levofloxacino o la sal del mismo o el solvato del mismo para uso en el tratamiento de una infección ocular, que comprende instilar una solución oftálmica que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v) en la presente dosis o posología, en donde una bacteria causante de la infección ocular es al menos un tipo de bacteria seleccionada del grupo que consiste en el género *Staphylococcus*, género *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, género *Enterococcus*, género *Micrococcus*, género *Moraxella*, género *Corynebacterium*, género *Klebsiella*, género *Enterobacter*, género *Serratia*, género *Proteus*, *Morganella morganii*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aegyptius*, género *Pseudomonas*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, género *Acinetobacter*, y *Propionibacterium acné*, sensible a levofloxacino.
- 45 Otro aspecto de la presente invención se dirige a levofloxacino o la sal del mismo o el solvato del mismo para uso en el tratamiento de una infección ocular, que comprende instilar una solución oftálmica que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v) en la presente dosis o posología, en donde una bacteria causante de la infección ocular es del género *Staphylococcus* sensible a levofloxacino.
- 50 Otro aspecto de la presente invención se dirige a levofloxacino o la sal del mismo o el solvato del mismo para uso en el tratamiento de la conjuntivitis, que incluye instilar una solución oftálmica que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v) en la presente dosis o posología, en donde una bacteria causante de la infección ocular es del género *Staphylococcus* sensible a levofloxacino.
- 55 Otro aspecto de la presente invención se dirige a levofloxacino o la sal del mismo o el solvato del mismo para uso en el tratamiento de la conjuntivitis, que incluye instilar una solución oftálmica que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v) en la presente dosis o

posología, en donde una bacteria causante de la conjuntivitis es del género *Staphylococcus* sensible a levofloxacino. Preferiblemente, la conjuntivitis es conjuntivitis bacteriana, y el género *Staphylococcus* es *Staphylococcus aureus*.

5 Además, la presente invención también proporciona el uso de levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo para la fabricación de una solución oftálmica para tratar una infección ocular, que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración de 1,5% (p/v), en donde se instila una gota en cada ojo de la solución oftálmica tres veces al día.

10 Otro aspecto de la presente invención se dirige al uso de levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo para la fabricación de una solución oftálmica para tratar una infección ocular, que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v), e instilada en la presente dosis o posología, en donde la infección ocular es al menos una infección seleccionada del grupo que consiste en conjuntivitis, blefaritis, dacrioadenitis, orzuelo, e inflamación de la glándula tarsal.

15 Otro aspecto de la presente invención se dirige al uso de levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo para la fabricación de una solución oftálmica para tratar una infección ocular, que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v), e instilada en la presente dosis o posología, en donde una bacteria causante de la infección ocular es al menos un tipo de bacteria seleccionada del grupo que consiste en el género *Staphylococcus*, género *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, género *Enterococcus*, género *Micrococcus*, género *Moraxella*, género *Corynebacterium*, género *Klebsiella*, género *Enterobacter*, género *Serratia*, género *Proteus*, *Morganella morganii*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aegyptius*, género *Pseudomonas*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, género *Acinetobacter*, y *Propionibacterium acnés*, sensible a levofloxacino.

20 Otro aspecto de la presente invención se dirige al uso de levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo para la fabricación de una solución oftálmica para tratar una infección ocular, que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v), e instilada en la presente dosis o posología, en donde una bacteria causante de la infección ocular es del género *Staphylococcus* sensible a levofloxacino.

25 Otro aspecto de la presente invención se dirige al uso de levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo para la fabricación de una solución oftálmica para tratar la conjuntivitis, que comprende como ingrediente activo levofloxacino o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración del 1,5% (p/v), e instilada en la presente dosis o posología, en donde una bacteria causante de la conjuntivitis es del género *Staphylococcus* sensible a levofloxacino. Preferiblemente, la conjuntivitis es conjuntivitis bacteriana, y el género *Staphylococcus* es *Staphylococcus aureus*.

### Efectos ventajosos de la invención

35 Como se ve claramente del resultado de un ensayo clínico descrito a continuación, se vio una mejora más significativa a corto plazo en la velocidad de curación de conjuntivitis bacteriana causada por varias bacterias, con la solución oftálmica de levofloxacino en la presente dosis o posología (1,5% (p/v), instilada tres veces al día), que con la solución oftálmica de levofloxacino en la dosis o posología convencional (0,5% (p/v), instilada tres veces al día). Además, aunque la solución oftálmica de levofloxacino en la presente dosis o posología tiene una concentración mayor que la de la solución oftálmica de levofloxacino en la dosis o posología convencional, la velocidad de aparición de efectos adversos no aumenta. La curación de la infección ocular en un corto plazo conduce a un acortamiento de la duración de la exposición de la bacteria causante de la infección ocular a levofloxacino. Además, la solución oftálmica de levofloxacino en la presente dosis o posología se esperaba finalmente que suprimiera la reaparición de la bacteria resistente como resultado del largo plazo de uso de la solución oftálmica de levofloxacino en la dosificación o posología convencional.

40 Como se ve también claramente de un resultado de un ensayo de toxicidad ocular descrito a continuación, cuando se instiló la solución oftálmica de levofloxacino al 1,5% (p/v) tres veces al día, no se vio particularmente una observación anormal en el ojo anterior, mientras que cuando se instiló tres veces al día una solución oftálmica de levofloxacino que tiene una concentración de 3,0% (p/v) o más se vio una observación anormal y retraso en la curación de una herida del epitelio corneal en el ojo anterior. Además, la frecuencia de aparición de efectos adversos pueden aumentar cuando se selecciona la solución oftálmica de levofloxacino que tiene una concentración (dosis) que excede el 1,5% (p/v).

45 Además, como queda claro de los resultados descritos a continuación de un ensayo farmacocinético y un ensayo farmacológico intraocular (modelo de simulación de la concentración del tejido de la conjuntiva bulbar), *Staphylococcus aureus* se hace resistente a levofloxacino después de un corto plazo de uso (24 horas) de la solución oftálmica de levofloxacino en la dosis o posología convencional, mientras que sorprendentemente esto se evitó casi completamente con la solución oftálmica de levofloxacino en la presente dosis o posología. En otras palabras, la solución oftálmica de levofloxacino en la presente dosis o posología puede impedir directamente que la bacteria causante de infección ocular tal como *Staphylococcus aureus*, se haga resistente a levofloxacino, como resultado del uso a corto plazo de la solución oftálmica de levofloxacino en la dosis o posología convencional.

Específicamente, la solución oftálmica de levofloxacinó en la presente dosis o posología puede ser una excelente solución oftálmica para tratar una infección ocular, debido a que la solución oftálmica de levofloxacinó en la presente dosis o posología trata la infección ocular en un corto plazo sin incremento de los efectos adversos, e inhibe eficazmente una bacteria causante de infección ocular que se vuelve resistente a levofloxacinó, como resultado del uso a largo plazo y/o corto plazo de la solución oftálmica de levofloxacinó en la dosis o posología convencional. Además, se proporciona también un método para tratar una infección ocular mediante el uso de levofloxacinó o una sal del mismo o un solvato del mismo, levofloxacinó o una sal del mismo o un solvato del mismo para uso en el tratamiento de la infección ocular, y el uso de levofloxacinó o una sal del mismo o un solvato del mismo para la fabricación de un agente para tratar la infección ocular.

#### 10 Breve descripción de los dibujos

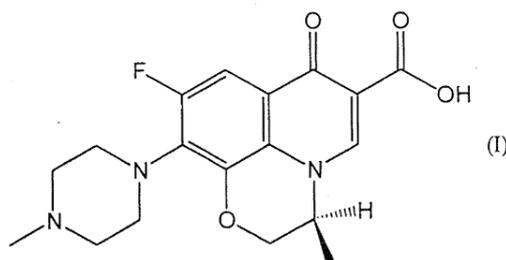
Fig. 1 es una gráfica que muestra un cambio en la concentración de levofloxacinó en la conjuntiva bulbar después de instilar una vez una solución oftálmica de levofloxacinó al 1,5% (p/v), en la que el eje vertical indica la concentración de levofloxacinó en la conjuntiva bulbar (ng/g tejido) y el eje horizontal indica el tiempo después la administración (h).

15 Fig. 2 es una gráfica que muestra una relación entre la concentración de levofloxacinó y el recuento viable de bacterias para un grupo con pretratamiento con levofloxacinó del 1,5% (p/v), un grupo con pretratamiento con 0,5% (p/v), y un grupo sin pretratamiento con levofloxacinó, en la que el eje vertical indica el recuento viable de bacterias (log UFC/mL) y el eje horizontal indica la concentración de levofloxacinó ( $\mu\text{g/mL}$ ).

#### Descripción de las realizaciones

20 Levofloxacinó es un compuesto expresado por la siguiente fórmula (I) química estructural:

[fórmula química 1]



Una sal de levofloxacinó no está particularmente limitada siempre que la sal sea una sal aceptable farmacéuticamente. Ejemplos de la sal incluyen: una sal con ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico; una sal con ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido glucónico, ácido gluco-heptanoico, ácido glucurónico, ácido tereftálico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido hipúrico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido isetiónico, ácido lactobionico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido poligalacturónico, ácido esteárico, ácido tánico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, laurilester sulfato, metilsulfato, ácido naftalenosulfónico, y ácido sulfosalicílico; una sal de amonio cuaternario con bromuro de metilo, yoduro de metilo y similares; una sal con un ion de halógeno tal como ion bromuro, ion cloruro e ion yoduro; una sal con un metal alcalino tal como litio, sodio y potasio; una sal con un metal alcalinotérreo tal como calcio y magnesio; una sal metálica con hierro, zinc y similares; una sal con amonio; una sal con una amina orgánica tal como trietilendiamina, 2-aminoetanol, 2,2-iminobis (etanol), dietanolamina, 1-desoxi-1-(metilamino)-2-D-sorbitol, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, procaína, y N,N-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina; y similares.

Un solvato de levofloxacinó o la sal de mismo no está particularmente limitado siempre que el solvato sea un solvato aceptable farmacéuticamente. Ejemplos del solvato incluyen un hidrato (hemihidrato, monohidrato, dihidrato y similares), un solvato orgánico y similares, y el solvato es preferiblemente un hidrato (hemihidrato, monohidrato o dihidrato).

Cuando un polimorfo cristalino y un grupo de polimorfos cristalinos (sistema de polimorfos cristalinos) están presentes en el levofloxacinó o la sal del mismo o el solvato del mismo, estos polimorfos cristalinos y grupos polimorfos cristalinos (sistema de polimorfos cristalinos) también se incluyen en el alcance de la presente invención. El grupo de polimorfos cristalinos (sistema de polimorfos cristalinos) aquí se refiere a las formas del cristal individual en las respectivas fases cuando la forma cristalina cambia dependiendo de las condiciones y estados (los estados también incluyen el estado formulado) en la fabricación, cristalización, almacenamiento de los cristales y similares, así como en el proceso completo.

El levofloxacin o la sal del mismo o el solvato del mismo según la presente invención es preferiblemente un hidrato, y más preferiblemente un hemihidrato de levofloxacin.

5 El levofloxacin o la sal del mismo o el solvato del mismo se puede fabricar de acuerdo con los métodos descritos en la Patente Japonesa nº de Publicación 3-27534 y la Patente Japonesa nº de Publicación 7-47592. En la presente invención, se puede usar también hidrocloreto de levofloxacin disponible comercialmente (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd. Nº de catálogo: 555-70931 y similares).

En la presente invención, una solución oftálmica de levofloxacin al 1,5% (p/v) (aquí en lo sucesivo también referida como "la presente solución oftálmica") se refiere a una solución oftálmica que comprende como un ingrediente activo levofloxacin (cuerpo libre) o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentración de 1,5% (p/v).

10 La presente solución oftálmica se puede preparar usando una técnica ampliamente utilizada y usando aditivos aceptables farmacéuticamente según sea necesario.

15 La presente solución oftálmica se puede preparar seleccionando y utilizando: por ejemplo, un agente de tonicidad tal como cloruro sódico y glicerina concentrada; un regulador de pH tal como ácido clorhídrico e hidróxido sódico; un agente tampón tal como fosfato sódico y acetato sódico; un tensioactivo tal como polioxietileno sorbitán monooleato, polioxil 40 estearato de polioxietileno y aceite de ricino hidrogenado; un agente estabilizante tal como citrato sódico y edetato sódico; un conservante tal como cloruro de benzalconio y parabeno; y similares según sea necesario. La presente solución oftálmica puede tener un pH dentro de un intervalo aceptable para productos farmacológicos oftálmicos, y por lo general preferiblemente tienen un pH de 4 a 8.

20 En la presente invención, la instilación de "una gota" de la presente solución oftalmológica usualmente se refiere a la instilación de 10 a 60 µL de la presente solución oftálmica.

En la presente invención, la instilación de la presente solución oftálmica "tres veces al día" se refiere a la instilación de la presente solución oftálmica tres veces dentro de las 24 horas, y preferiblemente se refiere a la instilación una vez por la mañana, a mediodía y a la noche.

25 En la presente invención, ejemplos de una infección ocular incluyen conjuntivitis, queratitis, blefaritis, dacrioadenitis, canaliculitis lagrimal, inflamación de la glándula tarsal, orzuelo, endoftalmitis y similares.

30 En la presente invención, ejemplos específicos de conjuntivitis pueden incluir conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis catarral, conjuntivitis purulenta, conjuntivitis pseudomembranosa, flictenula y similares. Ejemplos específicos de queratitis pueden incluir queratitis bacteriana, úlcera corneal, flictenula corneal y similares. Ejemplos específicos de blefaritis pueden incluir blefaritis marginal, dermatitis palpebral, blefaritis angular, blefaritis estafilocócica, blefaritis seborreica y similares. Ejemplos específicos de dacrioadenitis pueden incluir dacrioadenitis aguda, dacrioadenitis crónica, dacrioadenitis del recién nacido y similares. Ejemplos específicos de orzuelo pueden incluir orzuelo externo, orzuelo interno y similares. Ejemplos específicos de endoftalmitis pueden incluir endoftalmitis bacteriana, endoftalmitis después de cirugía intraocular, y similares.

35 En la presente invención, la conjuntivitis bacteriana incluye conjuntivitis bacteriana aguda y conjuntivitis bacteriana crónica, y la inflamación de la glándula tarsal incluye meibomitis. La cirugía intraocular en la presente invención incluye cirugía de catarata, cirugía de glaucoma, cirugía vitreoretinal y similares.

40 La infección ocular para la que se usa preferiblemente la solución oftálmica de levofloxacin en la presente dosis o posología es al menos una infección seleccionada del grupo que consiste de conjuntivitis, blefaritis, dacrioadenitis, orzuelo, e inflamación de la glándula tarsal, y más preferiblemente conjuntivitis, y además preferiblemente conjuntivitis bacteriana.

45 Ejemplos de una bacteria causante de la infección ocular en la presente invención pueden incluir, por ejemplo, el género de Staphylococcus, género Streptococcus, Streptococcus pneumoniae, género Enterococcus, género Micrococcus, género Moraxella, género Corynebacterium, género Klebsiella, género Enterobacter, género Serratia, género Proteus, Morganella morganii, Haemophilus influenzae, Haemophilus aegyptius, género Pseudomonas, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, género Acinetobacter, y Propionibacterium acnes, Neisseria gonorrhoeae, género Bacillus, género Clostridium, género Comamonas y similares, sensibles a levofloxacin.

50 En la presente invención, ejemplos específicos del género Staphylococcus pueden incluir Staphylococcus aureus, Staphylococcus Negativo a Coagulasa y similares. Ejemplos específicos del género Streptococcus pueden incluir Streptococcus α-hemolíticos, Streptococcus β-hemolíticos, Streptococcus γ-hemolíticos, Streptococcus del Grupo A, Streptococcus del Grupo B, Streptococcus del Grupo C, Streptococcus del Grupo D, Streptococcus del Grupo E, Streptococcus del Grupo F, Streptococcus del Grupo G, Streptococcus del Grupo H, Streptococcus del Grupo K, Streptococcus del Grupo L, Streptococcus del Grupo M, Streptococcus del Grupo N, Streptococcus del Grupo O, Streptococcus del Grupo P, Streptococcus del Grupo Q, Streptococcus del Grupo R, Streptococcus del Grupo S, y Streptococcus del Grupo T. Ejemplos específicos del género Enterococcus pueden incluir Enterococcus faecalis, Enterococcus durans y similares. Ejemplos específicos del género Micrococcus pueden incluir Micrococcus lylae y

similares. Ejemplos específicos del género *Moraxella* pueden incluir *Moraxella Branhamella catarrhalis*, *Moraxella-Axenfeld bacillus* (incluyendo *Moraxella lacunata*, *Moraxella liquefaciens*, y *Moraxella bovis*) y similares. Ejemplos específicos del género *Corynebacterium* pueden incluir especies de *Corynebacterium* (que incluyen *Corynebacterium ne bacterium diptheriae*, *Corynebacterium pseudodiphthericum* y *Corynebacterium xerosis*) y similares. Ejemplos específicos del género *Klebsiella* pueden incluir *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella terrigena*, *Klebsiella planticola* y similares. Ejemplos específicos del género *Enterobacter* pueden incluir *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae* y similares. Ejemplos específicos del género *Serratia* pueden incluir *Serratia marcescens* y similares. Ejemplos específicos del género *Proteus* pueden incluir *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* y similares. Ejemplos específicos del género *Pseudomonas* pueden incluir *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas vesicularis*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas chlororaphis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas pickettii*, *Pseudomonas putida* y similares. Ejemplos específicos del género *Acinetobacter* pueden incluir *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii* y similares. Ejemplos específicos del género *Bacillus* pueden incluir *Bacillus cereus* y similares. Ejemplos específicos del género *Clostridium* pueden incluir *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani* y similares. Ejemplos específicos del género *Comamonas* pueden incluir *Comamonas acidovorans* y similares.

En la presente invención, el *Staphylococcus aureus* incluye *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (MSSA) y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), y el *Staphylococcus epidermidis* incluye *Staphylococcus epidermidis* sensible a meticilina (MSSE) y *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina (MRSE). Además, en la presente invención, el *Staphylococcus Coagulosa Negativo* incluye *S.capitis*, *S.caprae*, *S.haemolyticus*, *S.hominis*, *S.lugdunensis*, *S.sciuri*, *S.simulans*, y *S.warneri*, y el género *Streptococcus* incluye *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus equisimilis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus morbillorum*, *Streptococcus oralis*, y *Streptococcus pyogenes*.

En la presente invención, "sensible a levofloxacino" significa que su cepa está sujeta a esterilización o bacteriostasis suficiente para levofloxacino que tiene una concentración clínica normalmente usada.

La infección ocular para la que se usa la solución oftálmica de levofloxacino en la presente dosis o posología es preferiblemente una infección ocular causada por al menos un tipo de bacteria seleccionada del grupo que consiste en el género *Staphylococcus*, género *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, género *Enterococcus*, género *Micrococcus*, género *Moraxella*, género *Corynebacterium*, género *Klebsiella*, género *Enterobacter*, género *Serratia*, género *Proteus*, *Morganella morgani*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aegyptius*, género *Pseudomonas*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, género *Acinetobacter*, y *Propionibacterium acnes*, sensibles a levofloxacino, y más preferiblemente una infección ocular causada por el género *Staphylococcus* sensible a levofloxacino, y aún más preferiblemente una infección ocular causada por *Staphylococcus aureus* sensible a levofloxacino, y el más preferiblemente una infección ocular causada por MSSA sensible a levofloxacino.

En la presente invención, la solución oftálmica para tratar una infección ocular incluye no sólo una solución oftálmica para tratar la infección ocular sino también una solución oftálmica para prevenir las infecciones oculares. Hay que señalar que la prevención de las infecciones oculares en la presente invención incluye terapia aséptica en un período oftalmológico perioperatorio.

Los resultados del estudio clínico, el ensayo de toxicidad ocular, el ensayo farmacocinético intraocular, y el ensayo farmacológico así como los ejemplos de preparación se describirán a continuación. Estos ejemplos son para un mejor entendimiento de la presente invención, y no limitan el alcance de la presente invención.

Ejemplo

[Estudio Clínico]

El estudio clínico descrito a continuación se realizó para comparar y estudiar influencias (eficacia y seguridad) ejercidas sobre la conjuntivitis bacteriana mediante un grupo en el que se instiló una solución oftálmica de levofloxacino al 1,5% (p/v) tres veces al día en la presente dosis o posología y en un grupo en el que se instiló una solución oftálmica de levofloxacino al 0,5% (p/v) tres veces al día en la dosis o posología convencional.

(Método para preparar la Solución Oftálmica)

Se prepararon la solución oftálmica de levofloxacino al 1,5% (p/v) y la solución oftálmica de levofloxacino 0,5% (p/v) usando la técnica normalmente utilizada mediante la disolución de hemihidrato de levofloxacino en agua y añadiendo un agente de tonicidad (glicerina) y un regulador del pH (pH: de 6,1 a 6,9).

(Programa del estudio)

Durante un máximo de 14 días, se instiló una gota de la solución oftálmica de levofloxacino al 1,5 % o la solución oftálmica de levofloxacino al 0,5% (p/v) tres veces al día en un paciente que sufre de conjuntivitis bacteriana. En el primer día de la instilación, y a los 3 días, 7 días y 14 días después del día de comienzo de la instilación, que fueron datos de referencia, se investigaron el grado de descarga ocular (secreción ocular) e hiperemia del paciente así como otros síntomas subjetivos y observaciones objetivas, y se realizó un ensayo bacteriano para evaluar el número

de días hasta que desaparece la bacteria (bacteria estimada como causante de la infección ocular), y se estudiaron la eficacia y la seguridad de la solución oftálmica de levofloxacino en la presente dosis o posología.

(Método para investigar los Síntomas Subjetivos y Observaciones Objetivas)

- 5 Se realizó una investigación sobre la descarga ocular (secreción ocular) e hiperemia mediante puntuación según la Tabla 1 de a continuación. También se realizó una investigación por puntuación acerca de otros síntomas subjetivos y observaciones objetivas tales como edema, inflamación de párpado, dolor ocular, fotofobia, y lagrimeo, en el que se estipuló 0 puntos en el caso donde no se vio ningún síntoma u observación, y se estipularon 3 puntos en el caso donde se vio el síntoma u observación más severo (se estipularon 0 puntos, 0,5 puntos, 2 puntos, ó 3 puntos dependiendo de cómo era de severo el síntoma u observación).

10 [Tabla 1]

punto	criterio de juicio
Descarga ocular (secreción ocular)	0 puntos: sin observación 0,5 puntos: pocas observaciones 1 punto: la descarga ocular se vio sólo en la porción del lado. 2 puntos: La descarga del ojo se vio en la conjuntiva del párpado. 3: La descarga del ojo es claramente visible a simple vista sin girar la conjuntiva.
hiperemia	0 puntos: sin observación 0,5 puntos: pocas observaciones 1 punto: Se vio un ligero grado de vasodilatación 2 puntos: Se vio un grado moderado de vasodilatación 3 puntos: Se vio un alto grado de vasodilatación

(Método para el Ensayo Bacteriano)

Se tomó un ejemplar de un sitio infectado y se realizó un ensayo de sensibilidad e identificación por separación de la bacteria utilizando un método ampliamente usado.

15 (Evaluación de la Eficacia)

- 20 El siguiente caso se juzgó como “curación a corto plazo”: la bacteria (bacteria estimada como la causante de la infección ocular) detectada en el primer día de la instilación (primer día de observación) desapareció en o antes del día de observación (segundo día de observación) que fue 3 días después del día de comienzo de la instilación, y un síntoma juzgado como un síntoma principal por el médico encargado, de descarga ocular (secreción ocular) e hiperemia, desapareció en un día de observación (tercer día de observación) que eran 7 días después del día de comienzo de la instilación (la puntuación fue 0). Sin embargo, el siguiente caso se juzgó como “curación a corto plazo”: la puntuación total de síntomas subjetivos y observaciones objetivas (aquí en lo sucesivo, referidos colectivamente como “síntomas subjetivos y objetivos”) que incluyen descarga ocular (secreción ocular) e hiperemia como resultado de la investigación por puntuación en el tercer día de observación excedían un ¼ de la puntuación total de los síntomas subjetivos y objetivos en el día de comienzo de la instilación.
- 25

Tabla 2]

Bacteria causante de la infección ocular		Grupo en el que se instiló solución oftálmica de levofloxacino 1,5% tres veces al día		Grupo en el que se instiló solución oftálmica de levofloxacino 0,5% tres veces al día	
		Índice de curación a corto tiempo (%)	Número total de casos	Índice de curación a corto tiempo (%)	Número total de casos
Staphylococcus aureus	MSSA	97,1	34	56,5	23
	MRSA	100	1	33,3	3
Staphylococcus epidermidis		94,3	53	74,4	78
Streptococcus pneumoniae		80,0	25	52,9	17
Enterococcus faecalis		100	4	83,3	6
Corynebacterium especies		85,1	74	65,2	23
Klebsiella oxytoca		100	2	100	1
Enterobacter aerogenes		100	1	0	2
Serratia marcescens		100	1	66,7	3
Proteus mirabilis		100	1	0	1
Comamonas acidovorans		100	3	50,0	2
Haemophilus influenzae		94,1	17	85,7	7
Propionibacterium acnes		76,9	13	40,0	25

(Evaluación de Seguridad)

- 5 Entre todos los casos de aparición o empeoramiento de todos los síntomas subjetivos observados después de la administración de la solución oftálmica de levofloxacin, así como entre todos los casos de aparición o empeoramiento de las observaciones objetivas juzgadas como perjudiciales médicamente por el médico encargado, se definieron como efectos adversos aquellos que no pudieron negarse claramente que tenían una relación causa-efecto con la solución oftálmica de levofloxacin. Los pacientes a quienes se instiló la solución oftálmica de levofloxacin al 1,5% (p/v) o la solución oftálmica de levofloxacin al 0,5% (p/v) una vez fueron todos sometidos a la evaluación de seguridad incluso cuando los pacientes no fueron sometidos a la evaluación de eficacia debido al temprano abandono del ensayo y similares.

[Tabla 3]

Bacteria causante de la infección ocular	Grupo en el que se instiló solución oftálmica de levofloxacino 1,5% tres veces al día		Grupo en el que se instiló solución oftálmica de levofloxacino 0,5% tres veces al día	
	Índice de aparición de efectos adversos(%)	Número total de casos	Índice de aparición de efectos adversos(%)	Número total de casos
Staphylococcus aureus	0	34	4,0	25
	0	1	0	4
	0	55	2,3	87
Staphylococcus epidermidis	0	25	0	17
Streptococcus pneumoniae	0	4	0	6
Enterococcus faecalis	1,4	74	0	23
Corynebacterium especies	0	2	0	1
Klebsiella oxytoca	0	1	0	2
Enterobacter aerogenes	0	1	33,3	3
Seirratia marcescens	0	1	0	1
Proteus mirabilis	0	3	0	2
Comamonas acidovorans	10,5	19	0	7
Haemophilus influenzae	0	13	0	26
Propionibacterium acnes				

## (Resultado del Ensayo)

Como se muestra en la Tabla 2, se vio una remarcable mejora a corto plazo en el índice de curación para conjuntivitis bacteriana en el grupo de instilación en la presente dosis o posología [la solución oftálmica de levofloxacino 1,5% (p/v) se instiló tres veces al día], y se obtuvo una alta tasa de curación a corto plazo del 75% o más para todas las conjuntivitis bacterianas causadas por la bacteria causante de infección ocular ensayada, como se comparó con el grupo de instilación en la dosis o posología convencional [se instiló tres veces al día la solución oftálmica de levofloxacino 0,5% (p/v)]. Particularmente cuando la bacteria causante de la infección fue MSSA o MRSA, la tasa de curación a corto plazo para la conjuntivitis bacteriana en la dosis presente o posología fue de 97,1% o del 100% respectivamente, que era significativamente mejor comparada con la tasa de curación a corto plazo en la dosis o posología convencional (56,5% ó 33,3%).

A continuación, como se muestra en la Tabla 3, no se vio una diferencia sustancial en la tasa de aparición de efectos adversos entre el grupo de instilación en la presente dosis o posología y el grupo de instilación en la dosis o posología convencional. Es notable que la solución oftálmica de levofloxacino en la presente dosis o posología es igual a la solución oftálmica de levofloxacino en la dosis o posología convencional en términos de la tasa de aparición de efectos adversos aunque la concentración (1,5% (p/v)) de la solución oftálmica de levofloxacino en la presente dosis o posología es mayor que la concentración (0,5% (p/v)) en la dosis o posología convencional.

## (Discusión)

El resultado del ensayo clínico sugirió que la solución oftálmica de levofloxacino en la presente dosis o posología era capaz de curar las infecciones oculares tipificadas por conjuntivitis bacterianas en un tiempo más corto que la solución oftálmica de levofloxacino en la dosis o posología convencional, y la solución oftálmica de levofloxacino en la presente dosis o posología era igual a la solución oftálmica de levofloxacino en la dosis o posología convencional en términos del índice de aparición de efectos adversos.

Además, la curación de la infección ocular en un corto plazo conduce al acortamiento de la duración de exposición de la bacteria causante de la infección ocular a levofloxacino. Además, la solución oftálmica de levofloxacino en la presente dosis o posología se esperaba finalmente que suprimiera la aparición de la resistencia bacteriana resultante del uso a largo plazo de la solución oftálmica de levofloxacino en la dosis o posología convencional.

## [Ensayo de Toxicidad Ocular]

Usando como modelo una abrasión de epitelio corneal de conejo, se realizó un estudio para determinar si la solución oftálmica de levofloxacino en la presente dosis o posología y la solución oftálmica de levofloxacino a una dosis o posología excediendo la presente dosis o posología causaba retraso en la curación de la herida del epitelio corneal y otras anomalías en el ojo anterior.

## (Método para Preparar la Solución Oftálmica)

Se prepararon soluciones oftálmicas de levofloxacino 1,5% (p/v), 3,0% (p/v) y 6,0 % (p/v) (pH: de 6,1 a 6,9) disolviendo hemidrato de levofloxacino en agua y añadiendo un agente de tonicidad (glicerina) y un regulador de pH, y se usaron en el presente ensayo, en el que se usó como un vehículo una solución oftálmica que no contiene levofloxacino.

## (Método para la Fabricación del Modelo de Abrasión Epitelial Corneal de Conejo)

Usando conejos macho, se fabricó el modelo de abrasión de epitelio corneal de acuerdo con un método por Cintron et al. (Ophthalmic Res., 11, 90-96 (1979)).

## 40 (Método para Administrar el Fármaco)

Se instiló en los conejos el vehículo o la solución oftálmica de levofloxacino 1,5% (p/v), al 3,0% (p/v) o al 6,0% (p/v) tres veces en un día en que se proporcionó el tratamiento de la abrasión corneal, así como tres veces al día el día después de proporcionar tratamiento en la abrasión corneal, respectivamente (es decir, la solución oftálmica se instiló tres veces al día durante dos días). La cantidad de solución oftálmica instilada cada vez fue de 50 µL por ojo.

## 45 (Método del Ensayo)

Se tomó una fotografía del lado de la herida del epitelio corneal inmediatamente después de la abrasión corneal, y los conejos se dividieron en un grupo vehículo así como en un grupo de instilación de levofloxacino al 1,5% (p/v), un grupo de instilación de levofloxacino al 3,0% (p/v) y un grupo de instilación de levofloxacino al 6,0% (p/v) (cuatro ejemplos y ocho ojos por cada grupo) y se instiló la solución oftálmica como se describió anteriormente. Se tomó de nuevo una fotografía del lado de la herida del epitelio corneal a las 24 y 48 horas después de la abrasión. Además, se realizaron observaciones del ojo anterior (tales como opacidad corneal e hiperemia) antes del tratamiento de la abrasión corneal y antes del comienzo de la toma de una fotografía a las 24 y 48 horas después de la abrasión. La tabla 4 muestra síntomas en el ojo anterior en cada grupo 24 y 48 horas después de la abrasión. Cabe señalar que la razón del área de la herida del epitelio corneal se calculó en los respectivos tiempos de observación (24 y 48

horas después de la abrasión) de acuerdo con la siguiente ecuación, siendo la razón del área de la herida del epitelio corneal del 100% inmediatamente después de la abrasión.

[ecuación 1]

$$5 \quad \text{razón del área de la herida del epitelio corneal (\%)} = (\text{área de la herida en cada tiempo de observación} / \text{área de la herida inmediatamente después de la abrasión}) \times 100$$

(Resultado)

10 La tabla 4 muestra los síntomas en el ojo anterior en cada grupo a las 24 y 48 horas después de la abrasión. El texto entre paréntesis en la tabla indica (el número de ojos con observación/el número total de ojos). Como se muestra en la Tabla 4, incluso cuando se instiló la solución oftálmica de levofloxacino 1,5% (p/v) tres veces al día, no se vio observación anormal en los síntomas en los ojos anteriores de los conejos sometidos a abrasión corneal. Por otro lado, cuando se instiló tres veces al día la solución oftálmica de levofloxacino 3,0% (p/v), se vio hiperemia en todos los ejemplos (en 8 ojos de los 8 ojos) 48 horas después de la abrasión corneal. Además, cuando se instiló tres veces al día la solución oftálmica de levofloxacino 6,0% (p/v), se vieron hiperemia (en 7 ojos de los 8 ojos), inflamación del párpado (en 4 ojos de los 8 ojos) y secreción ocular (en 2 ojos de los 8 ojos) 24 horas después de la abrasión corneal, y se vieron hiperemia (en 8 ojos de los 8 ojos) y opacidad corneal (en 5 ojos de los 8 ojos) 48 horas después de la abrasión.

[Tabla 4]

grupo	24 horas después de la abrasión	48 horas después de la abrasión
grupo vehículo	sin observación anormal (8 ojos/8 ojos)	
grupo de instilación de levofloxacino 1,5% (p/v)	sin observación anormal (8 ojos/8 ojos)	
grupo de instilación de levofloxacino 3,0% (p/v)	sin observación anormal (8 ojos/8 ojos)	hiperemia (8 ojos/8 ojos)
grupo de instilación de levofloxacino 6,0% (p/v)	hiperemia (7 ojos/8 ojos) inflamación de párpado (4 ojos/8 ojos) secreción ocular (2 ojos/8 ojos)	hiperemia (8 ojos/8 ojos) opacidad corneal (5 ojos/8 ojos)

20 Además, como queda claro de la Tabla 5 que muestra la razón del área de la herida del epitelio corneal en cada grupo, cuando las soluciones oftálmicas de levofloxacino al 1,5% (p/v) y al 3,0% (p/v) se instilaron tres veces al día, no se vio un incremento de la razón del área de la herida del epitelio corneal a las 24 ni a las 48 horas después de la abrasión corneal. Por otro lado, cuando se instiló la solución oftálmica de levofloxacino 6,0% (p/v) tres veces al día, se vio un remarcable incremento en la razón del área de la herida del epitelio corneal.

[Tabla 5]

grupo	razón del área de la herida (%)	
	24 horas después de la abrasión	48 horas después de la abrasión
grupo vehículo	54,5	9,5
grupo de instilación de levofloxacino 1,5% (p/v)	57,2	7,7
grupo de instilación de levofloxacino 3,0% (p/v)	56,7	7,0
grupo de instilación de levofloxacino 6,0% (p/v)	89,3	13,9

25

(Discusión)

5 Basado en lo anterior, cuando una solución oftálmica de levofloxacinó al 1,5% (p/v) se instiló tres veces al día, no se vio ninguna observación anormal ni retraso en la curación de la herida del epitelio corneal en el ojo anterior. Por otro lado, se sugirió que cuando la solución oftálmica de levofloxacinó que tiene una concentración del 3,0% (p/v) o mayor se instiló tres veces al día, se vio una observación anormal del ojo anterior, y cuando se instiló una solución de levofloxacinó al 6,0% (p/v) tres veces al día, se vio retraso en la curación de la herida del epitelio corneal. Por tanto, se sugirió que cuando se seleccionó la solución oftálmica de levofloxacinó que tiene una concentración (dosis) que excede el 1,5% (p/v), la frecuencia en la aparición de los efectos adversos podía aumentar.

[Ensayo Farmacocinético Intraocular]

10 Para evaluar la farmacocinética intraocular de la solución oftálmica de levofloxacinó 1,5% (p/v) y de la solución oftálmica de levofloxacinó 0,5% (p/v) después de la instilación, se realizó un ensayo farmacocinético intraocular cuando se instiló la solución oftálmica que tiene cada concentración usando los conejos.

(Método para Preparar la Solución Oftálmica)

(1) solución oftálmica de levofloxacinó 1,5% (p/v)

15 La solución oftálmica de levofloxacinó 1,5% (p/v) se preparó utilizando la técnica ampliamente utilizada, disolviendo levofloxacinó hemihidrato en agua y añadiendo un agente tonificante (glicerina) y un regulador del pH (pH: 6,1 a 6,9).

(2) solución oftálmica de levofloxacinó 0,5% (p/v)

Se usó la solución oftálmica al 0,5% comercialmente disponible Cravit® (fabricada por Santen Pharmaceutical Co., Ltd.).

20 (Método del ensayo)

Se instilaron 50 µL de la solución oftálmica de levofloxacinó 1,5% (p/v) en el ojo derecho del conejo una vez (conejo blanco macho japonés, cinco o seis ejemplares por cada grupo) y se instilaron 50 µL de la solución oftálmica de levofloxacinó 0,5% (p/v) una vez en el ojo izquierdo. Para retirar la conjuntiva bulbar, se sacrificaron los conejos a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6 y 8 horas después de la instilación, y se midió la concentración de levofloxacinó en la conjuntiva bulbar utilizando una cromatografía líquida de alta eficacia.

[Tabla 6]

tiempo después de la instilación (hr)	concentración de levofloxacinó en la conjuntiva bulbar (ng/g tejido)	
	instilación de levofloxacinó 1,5% (p/v)	instilación de levofloxacinó 0,5% (p/v)
0,25	14668	3189
0,5	11854	2486
1	1854	545
2	733	414
4	88	95
6	126	38
8	70	76

(Resultado del Ensayo y Discusión)

30 La Tabla 6 y la Fig. 1 muestran un cambio en la concentración de levofloxacinó en la conjuntiva bulbar después de que se instiló una vez la solución oftálmica de levofloxacinó al 1,5% (p/v) o la solución oftálmica de levofloxacinó al 0,5% (p/v). Basado en el resultado del ensayo, se puede confirmar que para la solución oftálmica de levofloxacinó al 1,5% (p/v) y para la solución oftálmica de levofloxacinó al 0,5% (p/v), la concentración en la conjuntiva bulbar 8 horas después de la administración fue bastante más baja que la concentración en la conjuntiva bulbar en el tiempo inicial después de la administración. Además, se consideró que la concentración de levofloxacinó en la conjuntiva bulbar aumentó incluso fuertemente cuando se instilaron estas soluciones tres veces al día en intervalos de ocho horas.

[Ensayo Farmacológico]

5 Utilizando como modelo de simulación la concentración del tejido de la conjuntiva bulbar, se realizaron la comparación y el estudio para evaluar si aparecía resistencia bacteriana, o no, después de que se instilara la solución oftálmica de levofloxacino 1,5% (p/v) tres veces al día en la presente dosis o posología y de que se instilara la solución oftálmica de levofloxacino 0,5% (p/v) tres al día en la dosis o posología convencional.

(Aislamiento de las Cepas Clínicas)

MSSA (MIC=0,5µg/mL con respecto a levafloxacino) se aisló de un paciente que sufría de una infección ocular externa.

(Método del Ensayo)

- 10 Se estimaron las propiedades farmacocinéticas de levofloxacino en la conjuntiva bulbar dentro de las 24 horas después de que se instilara tres veces al día la solución de levofloxacino al 1,5% (p/v) y la solución oftálmica de levofloxacino al 0,5% (p/v), a partir de las propiedades farmacocinéticas de levofloxacino en la conjuntiva bulbar después de la instilación de levofloxacino, que se obtuvieron en el ensayo farmacocinético intraocular. (Tabla 6 y Fig. 1). Se recreó un cambio en la concentración de los mismos en un sistema de cultivo in vitro (los ng/g de la
- 15 concentración de tejido se convirtieron a µg/mL) para provocar que el levofloxacino actuara sobre el MSSA durante 24 horas. Específicamente, durante un período de tiempo que se muestra en la Tabla 7, se sumergió un bloque de agar (alrededor de 0,5 a 1x10<sup>8</sup> UFC/mL) que contiene MSSA en un caldo Mueller Hinton que contiene levofloxacino en una concentración que se muestra en la Tabla 7, y el bloque de agar se trasladó a los caldos de Mueller Hinton que contienen levofloxacino de una manera gradual en el orden mostrado en la tabla.
- 20 Después de repetir esta operación tres veces (después del tratamiento con levofloxacino durante un total de 24 horas), se recolectó una cepa del bloque de agar y se fabricaron series diez veces más diluidas a partir de una dilución 10<sup>1</sup> a una dilución 10<sup>6</sup> usando suero fisiológico. Se repartieron 50 µL de los respectivos líquidos bacterianos sin diluir y 50 µL de los respectivos líquidos bacterianos diluidos mediante goteo en los agares de Mueller Hinton que contienen 0,5, 1, 2, 4 y 8 µg/mL de levofloxacino o a un agar Mueller Hinton que no contiene levofloxacino, y se dejó
- 25 estar durante 15 minutos aproximadamente. Posteriormente, se realizó una incubación aeróbica de un frotis de Conradi que se llevó a cabo a 35°C durante dos días (tres ejemplos para cada grupo). Después de la incubación, se midieron el número de colonias maduras para calcular la bacteria viable por 1 mL, y se realizó un análisis de la población. Se ejecutó el procedimiento similar en un líquido bacteriano sin pretratamiento con levofloxacino.

[Tabla 7]

instilación de levofloxacino 0,5% (p/v) (concentración estimada en el tejido de la conjuntiva bulbar de 0 a 8 horas después de la instilación)												
concentración de acción (µg/mL)	0,80	3,19	2,65	1,99	1,20	0,72	0,48	0,33	0,20	0,13	0,08	0,06
tiempo de acción (min)	10	10	10	10	10	10	60	40	40	40	40	200
instilación de levofloxacino 1,5% (p/v) (concentración estimada en el tejido de la conjuntiva bulbar de 0 a 8 horas después de la instilación)												
concentración de acción (µg/mL)	3,67	14,7	12,5	9,12	4,91	2,65	1,51	0,95	0,58	0,34	0,20	0,12
tiempo de acción (min)	10	10	10	10	10	10	30	30	30	30	30	30
												240

## (Resultado del Ensayo)

Como queda claro de la Fig. 2, para MSSA pretratada con levofloxacinó que tiene una concentración que corresponde a la concentración en el tejido de la conjuntiva cuando se instiló la solución oftálmica de levofloxacinó al 1,5% (p/v) tres veces al día (la presente dosis o posología), no se formaron incluso en un medio de cultivo que contiene 0,5 µg/mL de levofloxacinó y esta MSSA no se volvió resistente a levofloxacinó, similarmente al caso sin pretratamiento con levofloxacinó. Por otro lado, para MSSA pretratada con levofloxacinó que tiene una concentración que corresponde a la concentración en el tejido de la conjuntiva, cuando se instiló la solución oftálmica de levofloxacinó al 0,5% (p/v) tres veces al día (dosis o posología convencional), se confirmó que se formaron colonias incluso en un medio de cultivo que contiene 8 µg/mL de levofloxacinó y que esta MSSA se volvió altamente resistente a levofloxacinó.

## (Discusión)

Basado en el resultado del ensayo farmacológico (modelo de simulación de la concentración del tejido de la conjuntiva bulbar), se sugirió que la solución oftálmica de levofloxacinó en la dosis o posología convencional causó que la MSSA se convirtiera en resistente a levofloxacinó 24 horas después de la instilación, mientras que se previno casi completamente en la solución oftálmica de levofloxacinó en la presente dosis o posología. En otras palabras, la solución oftálmica de levofloxacinó en la presente dosis o posología inhibe directamente a la bacteria causante de la infección ocular, de convertirse en resistente a levofloxacinó, especialmente del género *Staphylococcus* tipificado por MSSA (*Staphylococcus aureus*), que resulta del corto plazo de uso de la solución oftálmica de levofloxacinó en la dosis o posología convencional.

Por lo tanto, resumiendo los resultados obtenidos del estudio clínico mencionado y el presente ensayo farmacológico (modelo de simulación de la concentración del tejido de la conjuntiva bulbar), la solución oftálmica de levofloxacinó en la presente dosis o posología puede ser una excelente solución oftálmica para tratar una infección ocular, que trata la infección ocular en un corto tiempo sin aumentar los efectos adversos, e inhibe eficazmente la bacteria que causa la infección ocular de convertirse en resistente a levofloxacinó, que resulta del largo plazo y/o corto plazo de uso de la solución oftálmica de levofloxacinó en la dosis o posología convencional.

## [Ejemplo de Preparación]

Se describirá más específicamente un agente farmacéutico según la presente invención con referencia a ejemplos de preparación. La presente invención, sin embargo, no está limitada a estos ejemplos de preparación.

Ejemplo 1 de Formulación: solución oftálmica (1,5% (p/v))

En 100 ml:

Levofloxacinó hemihidrato	1500 mg
Cloruro sódico	900 mg
Agua estéril purificada	c.s.p

La mencionada solución oftálmica se puede preparar añadiendo levofloxacinó hemihidrato y los otros ingredientes mencionados en el agua estéril purificada, y mezclando suficientemente los mismos.

Ejemplo 2 de Formulación: solución oftálmica (1,5% (p/v))

En 100 ml:

Levofloxacinó (libre)	1500 mg
Glicerina concentrada	2600 mg
Agua estéril purificada	c.s.p

La mencionada solución oftálmica se puede preparar añadiendo el levofloxacinó (libre) y los otros ingredientes mencionados en el agua estéril purificada, y mezclando suficientemente los mismos.

**Aplicabilidad industrial**

La solución oftálmica de levofloxacinó en la presente dosis o posología tiene característica, para curar una infección ocular en un tiempo más corto que la solución oftálmica en la dosis o posología convencional, y no aumenta la tasa de aparición de efectos adversos. La curación de la infección ocular en un corto tiempo conduce al acortamiento de la exposición de la bacteria causante de la infección ocular a levofloxacinó. Además, la solución oftálmica en la presente dosis o posología se espera que suprima finalmente la aparición de la resistencia bacteriana resultante del largo plazo de uso de la solución oftálmica de levofloxacinó en la dosis o posología convencional. Además, la solución oftálmica de levofloxacinó en la presente dosis o posología puede inhibir directamente que la bacteria

5 causante de la infección ocular tal como *Staphylococcus aureus* se vuelva resistente a levofloxacino, que resulta del corto plazo de uso de la solución oftálmica de levofloxacino en la dosis o posología convencional. En otras palabras, la solución oftálmica de levofloxacino en la presente dosis o posología es una excelente solución oftálmica para tratar una infección ocular, que trata la infección ocular en un corto tiempo sin incrementar los efectos adversos, e inhibe eficazmente que la bacteria causante de la infección ocular se vuelva resistente a levofloxacino, que resulta del largo y/o corto plazo de uso de la solución oftálmica de levofloxacino en la dosis o posología convencional.

10 Debe entenderse que las realizaciones y ejemplos aquí divulgados son ilustrativos y no limitativos en ningún aspecto. El alcance de la presente invención se define mediante los términos de las reivindicaciones, más que por la descripción anterior, y se intenta incluir cualquier modificación dentro del alcance y significado equivalente para los términos de las reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Levofloxacin o una sal del mismo o un solvato del mismo para uso en el tratamiento de una infecci3n ocular, que comprende instilar una gota por ojo de una soluci3n oft3lmica que comprende como un ingrediente activo levofloxacin o una sal del mismo o un solvato del mismo a una concentraci3n de 1,5% (p/v) tres veces al d3a, en donde la infecci3n ocular es al menos una infecci3n seleccionada del grupo que consiste de conjuntivitis, blefaritis, dacrioadenitis, orzuelo, e inflamaci3n de la gl3ndula tarsal.
2. El levofloxacin o la sal del mismo o el solvato del mismo seg3n la reivindicaci3n 1, en donde la infecci3n ocular es conjuntivitis.
- 10 3. El levofloxacin o la sal del mismo o el solvato del mismo seg3n la reivindicaci3n 1 3 2, en donde una bacteria causante de la infecci3n ocular es al menos un tipo de bacteria seleccionada del grupo que consiste en el g3nero Staphylococcus, g3nero Streptococcus, Streptococcus pneumoniae, g3nero Enterococcus, g3nero Micrococcus, g3nero Moraxella, g3nero Corynebacterium, g3nero Klebsiella, g3nero Enterobacter, g3nero Serratia, g3nero Proteus, Morganella morganii, Haemophilus influenzae, Haemophilus aegyptius, g3nero Pseudomonas, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, g3nero Acinetobacter, y Propionibacterium acn3s, sensibles a levofloxacin.
- 15 4. El levofloxacin o la sal del mismo o el solvato del mismo seg3n la reivindicaci3n 1 3 2, en donde una bacteria causante de la infecci3n ocular es del g3nero Staphylococcus sensible a levofloxacin.
- 20 5. El levofloxacin o la sal del mismo o el solvato del mismo seg3n la reivindicaci3n 1, en donde la infecci3n ocular es conjuntivitis, y una bacteria causante de la infecci3n ocular es del g3nero Staphylococcus sensible a levofloxacin.
6. El levofloxacin o la sal del mismo o el solvato del mismo seg3n la reivindicaci3n 5, en donde la conjuntivitis es conjuntivitis bacteriana, y el g3nero Staphylococcus es Staphylococcus aureus.
- 25 7. Uso del levofloxacin o una sal del mismo o un solvato del mismo para la fabricaci3n de una soluci3n oft3lmica para tratar una infecci3n ocular, que comprende como un ingrediente activo levofloxacin o una sal del mismo a una concentraci3n de 1,5% (p/v), en donde se instila una gota en cada ojo de la soluci3n oft3lmica tres veces al d3a, en donde la infecci3n ocular es al menos una infecci3n seleccionada del grupo que consiste de conjuntivitis, blefaritis, dacrioadenitis, orzuelo, e inflamaci3n de la gl3ndula tarsal.
8. El uso seg3n la reivindicaci3n 7, en donde la infecci3n ocular es conjuntivitis.
- 30 9. El uso seg3n la reivindicaci3n 7 u 8, en donde una bacteria causante de la infecci3n ocular es al menos un tipo de bacteria seleccionada del grupo que consiste en el g3nero Staphylococcus, g3nero Streptococcus, Streptococcus pneumoniae, g3nero Enterococcus, g3nero Micrococcus, g3nero Moraxella, g3nero Corynebacterium, g3nero Klebsiella, g3nero Enterobacter, g3nero Serratia, g3nero Proteus, Morganella morganii, Haemophilus influenzae, Haemophilus aegyptius, g3nero Pseudomonas, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, g3nero Acinetobacter, y Propionibacterium acn3s, sensibles a levofloxacin.
- 35 10. El uso seg3n la reivindicaci3n 7 u 8, en donde una bacteria causante de la infecci3n ocular es del g3nero Staphylococcus sensible a levofloxacin.
11. El uso seg3n la reivindicaci3n 7, en donde la infecci3n ocular es conjuntivitis, y una bacteria causante de la infecci3n ocular es del g3nero Staphylococcus sensible a levofloxacin.
- 40 12. El uso seg3n la reivindicaci3n 11, en donde la conjuntivitis es conjuntivitis bacteriana, y el g3nero Staphylococcus es Staphylococcus aureus.

FIG.1

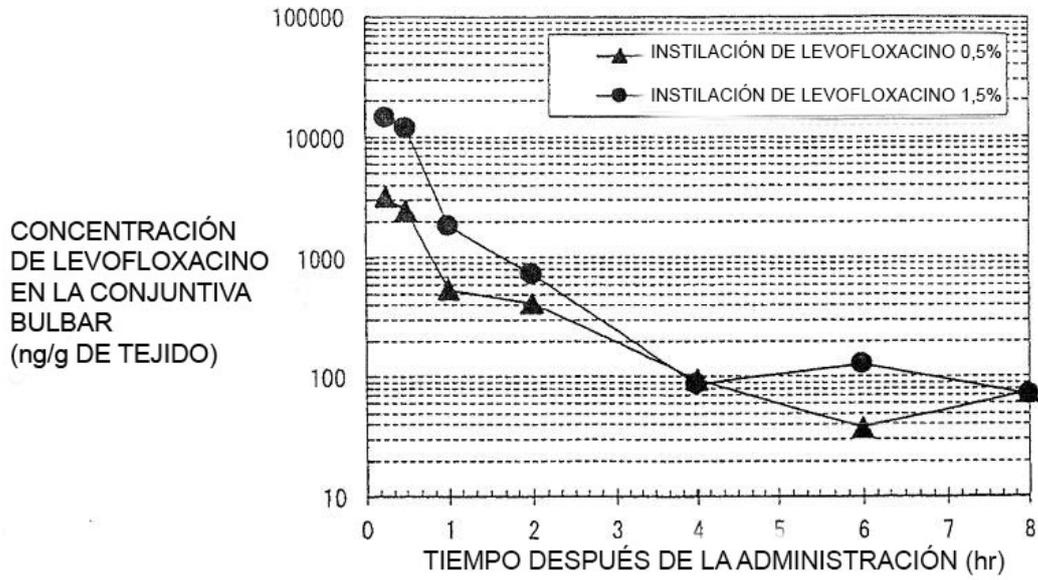


FIG.2

