


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-122629- -00000-0000

 Fecha: 2007-11-20 17:12:49
 Tra. 11 PATENTEIYII
 Act. 411 PRESENTACION

 Dep. 2020 NUECREACION
 Eve: 378 FASENACIONAL
 Folios: 49

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**
SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre: **LABORATOIRES THEA**
 sociedad constituida y existente bajo las
 leyes de Francia.

 Dirección: 12 Rue Louis Blériot,
 Zone industrielle du Brézet,
 63100 Clermont-Ferrand,
 Francia

 Domicilio: Clermont-Ferrand,
 Francia

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☐ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
 Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
 Teléfono: 347 36 11
 Fax: 211 86 50
 E-mail: clientes@cavelier.com
 Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☒ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

 Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1. **Jacques LUYCKX**
 6 Allée des Foisses,
 63122 Ceyrat,
 Francia

 3. **Pablo GOLDSCHMIDT**
 1 Place des Vosges,
 F-75004 Paris,
 Francia

 2. **Frédéric PILOTAZ**
 112 Chemin de la Basse Gorge,
 38410 Vaulnaveys-le-haut,
 Francia

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/000963

 Fecha: 21 de abril de 2006

 Publicación Internacional No. WO 2006/111844 A1

 Fecha: 26 de octubre de 2006

6

Título (54)
**UTILIZACION DE LA ACITROMICINA PARA LA FABRICACION DE UN
MEDICAMENTO DE TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OCULARES**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/7052
A61K47/44 A61P27/02
A61P31/00

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

 SI ☒ NO ☐
FR
22 de abril de 2005
0504069

9

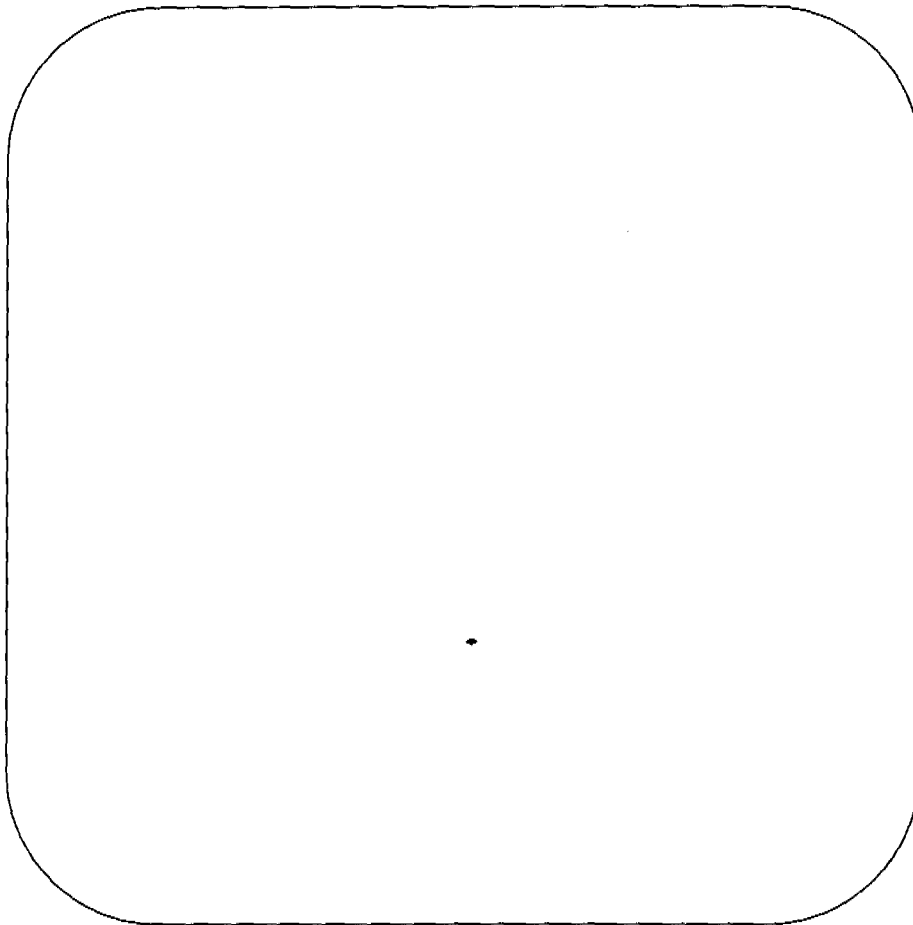
Comprobante de pago No.: 07-91.025
Fecha: 7 de noviembre de 2007

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

3
3**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2006/111844 A1**

Descripción:

Páginas 16 en el idioma original

Páginas 15 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
3. ☒ **Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción del cambio de nombre del inventor
Frédéric PILOTAZ.**
4. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
26 octobre 2006 (26.10.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/111844 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/7052 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/IB2006/000963

(22) Date de dépôt international : 21 avril 2006 (21.04.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0504069 22 avril 2005 (22.04.2005) FR

(71) Déposant : LABORATOIRES, THEA [FR/FR]; 12, rue
Louis Blériot, Zone industrielle du Brézet, F-63100 Cler-
mont-Ferrand (FR).

(72) Inventeurs : LUYCKX Jacques; 6 Allée des Foisses,
F-63122 Ceyrat (FR). PILOTAZ Jacques; 33, Voie
Romaine, F-63400 Charnalieres (FR). GOLDSCHMIDT
Pablo; 1 Place des Vosges, F-75004 Paris (FR).

(74) Mandataires : THIBON, LITTAYE, Annick etc.; Cab-
inet Thibon Littaye, BP 19, F-78164 Marly-le-roi Cedex
(FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF AZITHROMYCIN FOR THE PRODUCTION OF A MEDICAMENT FOR TREATMENT OF OCULAR
INFECTIONS

(54) Titre : UTILISATION DE L'AZITHROMYCINE POUR LA FABRICATION D'UN MEDICAMENT DE TRAITEMENT
DES INFECTIONS OCULAIRES

(57) Abstract: The invention relates to the use of azithromycin for the industrial production of a medicament for treatment of ocular
infections, essentially comprising azithromycin in solution in a pharmaceutically-acceptable medium of medium length straight-
chain fatty acid triglycerides at a concentration of 1 to 2 %, for application twice a day by topical route in each eye for at least four
days.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet l'utilisation de l'azithromycine pour la fabrication industrielle d'un médicament de traitement
des infections oculaires, essentiellement constitué d'azithromycine en solution dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable de
triglycérides d'acides gras à chaîne linéaire de longueur moyenne à la concentration de 1 à 2 %, pour application deux fois par jour
par voie topique dans chaque oeil à traiter pendant moins de quatre jours.

WO 2006/111844 A1

UTILISATION DE L'AZITHROMYCINE POUR LA FABRICATION
D'UN MEDICAMENT DE TRAITEMENT DES INFECTIONS
OCULAIRES

La présente invention concerne l'utilisation de
5 l'azithromycine pour la fabrication d'un médicament destiné au
traitement et/ou à la prévention des infections oculaires. Elle
concerne également un médicament à base d'azithromycine qui se
présente sous une forme correspondant à une cure complète de
traitement des conjonctivites bactériennes, notamment du trachome
10 ou des conjonctivites purulentes.

L'azithromycine, ou N-méthyl-11-aza-10-désoxo-10-dihydro-
érythromycine, est un antibiotique de la classe des macrolides, qui
est connu pour son activité antibactérienne, et notamment pour son
spectre d'activité particulièrement bien adapté pour le traitement des
15 infections de la conjonctive. En effet, la plupart des espèces
pathogènes responsables de ce type d'infections présentent une
sensibilité à cet antibiotique.

En plus des conjonctivites classiques, ou conjonctivites
purulentes, l'azithromycine est particulièrement intéressante pour le
20 traitement des conjonctivites à chlamydia, du fait de la grande
sensibilité de ces bactéries intracellulaires et atypiques à
l'azithromycine. Les conjonctivites à chlamydia, dont la fréquence
est probablement sous-estimée dans les pays occidentaux, se
transmettent soit par contact direct avec des sécrétions génitales
25 contaminées (comme chez le nouveau-né), soit de façon indirecte,
par exemple dans une piscine mal désinfectée. D'autres régions du
monde, notamment dans les pays chauds (Afrique, Asie, Moyen-
Orient), voient sévir de façon hyperendémique le trachome, maladie
infectieuse de l'oeil dont la bactérie responsable est Chlamydia
30 trachomatis. Le trachome est une des causes infectieuses majeures
de cécité et la cause principale de morbidité oculaire. Il est donc
d'un enjeu majeur de pouvoir soigner de façon efficace les
conjonctivites bactériennes, et ce notamment pour le trachome dans
les régions à conditions sanitaires incertaines.

66

véhicule huileux. Le véhicule à utiliser de préférence est essentiellement constitué de triglycérides d'acides gras à chaîne linéaire de longueur moyenne (en abrégé TCM). La concentration en azithromycine est de préférence comprise entre 0,7 et 2 % en poids.

5 La présente invention provient de la découverte du fait que la composition particulière à base d'azithromycine dans la gamme de concentration de 1 à 2 % (exprimé en poids de dihydrate d'azithromycine), et en solution dans un tel véhicule huileux en phase liquide, permet de traiter efficacement les pathologies
10 infectieuses touchant la sphère oculaire en un faible nombre de doses réparties sur une durée de traitement courte, avantageusement inférieure à 4 jours. Il est manifeste que cette particularité est de grande importance pour une mise en oeuvre efficace des traitements dans les régions à risque élevé où les
15 conditions de vie favorisent la contamination, ou sur des populations dont l'éducation ou les pratiques sanitaires laissent à désirer.

Le faible nombre de doses quotidiennes est également un avantage dans les mêmes conditions. Dans la mesure où l'invention conduit à ramener le traitement à des instillations bi-quotidiennes, le
20 risque de négligence et d'oublis est bien moindre, alors en plus qu'un patient qui est guéri au bout de deux ou trois jours, à la rigueur quatre, aura peu tendance à arrêter le traitement de manière prématurée.

Conformément à l'invention, les deux applications par jour,
25 dans chaque oeil nécessitant le traitement, sont de préférence réparties espacées dans la journée, l'une étant notamment pratiquée le matin et l'autre le soir, en respectant un intervalle d'au moins 6 heures entre deux administrations, afin d'obtenir la meilleure efficacité. Chaque application délivre une dose de principe actif
30 thérapeutiquement efficace dans ces conditions.

L'art antérieur à la présente invention ressort principalement de la série de brevets de la demanderesse déjà mentionnés en se référant au WO 02/083178. D'autres références existent qui visent aussi l'azithromycine en tant que principe actif
35 dans les traitements ophtalmiques par voie topique, mais en

combinant l'azithromycine avec des véhicules très différents. On trouve ainsi le document de brevet US 2003/206956, de la société Insite Vision Incorporated, ou le document de brevet EP 0925789, de la société Pfizer Products Inc. Ni dans un cas ni dans l'autre
5 l'azithromycine n'est dissoute, et encore moins dissoute dans un milieu huileux. Elle est sous forme solide en suspension dans un milieu aqueux ou en pommade.

De plus, leurs auteurs prétendent qu'il devrait être possible de se contenter d'un faible nombre de doses de traitement au total
10 pour n'importe quelle valeur de la concentration en azithromycine dans des gammes de concentrations très larges, allant de 0,01 % à 2 ou 2,5 %, mais les exemples qu'ils osent fournir ne vont pas au-delà d'une concentration de 0,5 %, exprimée en dihydrate d'azithromycine. De plus ils n'est indiqué aucun résultat d'essai qui
15 puisse venir à l'appui de l'efficacité du traitement dans ces conditions. Or on a désormais pu constater que les espoirs qu'expriment ces brevets étaient vains et qu'en pratique les compositions en question ne permettent pas de traiter convenablement les infections oculaires sans que le traitement soit
20 poursuivi pendant au moins 5 jours.

De fait, les TCM représentent un constituant essentiel dans la préparation du médicament suivant l'invention, ainsi que la mise en solution de l'azithromycine dans ces triglycérides d'acides gras, qui sont à l'état liquide dans toutes les conditions de température et
25 pression auxquelles le produit peut normalement être exposé. Un autre facteur important pour l'efficacité du médicament et la réussite du traitement dans les conditions visées concerne la concentration du principe actif dans la solution, qui peut être choisie de manière précise, à des valeurs assurant cette efficacité dans des conditions
30 de conservation et de stabilité de la solution satisfaisantes.

C'est ainsi que suivant l'invention, l'azithromycine est avantageusement présente à une concentration restant comprise dans la gamme de 1 à 2 %. Dans des modes de mise en oeuvre de l'invention donnant satisfaction dans la grande majorité des cas
35 d'applications, que ce soit chez l'homme ou chez l'animal, cette

concentration est choisie comprise entre 1 et 1,5 %, notamment comprise entre 1,3 et 1,5 %, et de préférence voisine de 1,5 %, telle qu'exprimée en poids de dihydrate d'azithromycine par rapport au poids total de la composition. Cependant, on a constaté que les résultats observés en médecine vétérinaire chez les animaux tels que le lapin ne sont pas toujours directement transposables à l'homme ou à d'autres races animales comme les ovins ou les bovins. Dans ces derniers cas, et notamment dans le cas du trachome chez l'homme, on préférera souvent avoir recours à une concentration de 1,5 à 2 % en poids, notamment de l'ordre de 1,5 à 1,7 % (en poids de dihydrate d'azithromycine).

Le véhicule choisi pour la mise en solution de l'azithromycine est un liquide huileux, huile grasse présentant un faible degré d'insaturation. Il est facile à appliquer sur l'œil et les troubles de la vision après application sont très nettement minimisés par rapport aux pommades. Son temps de présence dans les larmes et la conjonctive est élevé, en partie car le film huileux qui se forme à la surface de l'œil est peu facilement éliminé par les larmes.

Dans des modes de mise en œuvre préférés de l'invention, le véhicule de type TCM est constitué d'esters d'acides gras saturés à 5 à 18 atomes de carbone, notamment de triglycérides d'acides gras saturés dans lesquels les fonctions alcool du glycérol sont entièrement estérifiées par des acides d'hydrocarbures saturés à chaîne linéaire de longueur moyenne, tels que les acides caprique (acide octanoïque, en C₈) et caprylique (acide décanoïque, en C₁₀).

Dans la pratique, le véhicule utilisé est une huile grasse extraite de l'espèce Cocos Nucifera, raffinée et/ou hydrogénée, qui contient au moins 95% d'acides caprique et/ou caprylique. Ce véhicule, qui est très bien défini chimiquement, offre notamment l'avantage de ne pas être irritant pour l'œil. Il comporte de façon classique 50 à 80% d'acide caprylique, et 20 à 50 % d'acide caprique. Dans des modes de mise en œuvre préférés de l'invention, on utilise un véhicule comportant de 50 à 65 % d'acide caprylique, et de 30 à 45 % d'acide caprique.

En outre, les solutions d'azithromycine dans un tel véhicule

présentent une bonne stabilité, tant sur le plan chimique que physique. En particulier, les médicaments préparés suivant l'invention offrent l'avantage de pouvoir être conservés à température ambiante, y compris lorsque celle-ci est élevée, jusqu'à 5 30°C par exemple, et ceci pendant plusieurs mois, sans qu'on observe de dégradation du principe actif. Ce résultat est obtenu même en l'absence d'agent conservateur dans la solution. Une telle caractéristique est tout à fait avantageuse, et d'autant plus dans le cadre du traitement du trachome, qui sévit dans les pays chauds, 10 puisqu'elle facilite les opérations de stockage et de transport des médicaments obtenus à base de ces solutions. Il n'est pas nécessaire, contrairement à d'autres compositions ophtalmiques antibiotiques, de conserver les médicaments suivant l'invention dans un environnement réfrigéré. Ils peuvent être conservés en toute 15 sécurité à température ambiante, même dans des conditions extérieures de température élevée.

Le médicament fabriqué suivant l'invention est notamment à administrer pendant une période maximale de trois jours. Il est particulièrement avantageux de l'administrer pendant une période de 20 2 jours ou de 3 jours, en application bi-quotidienne par voie topique.

Une durée de traitement aussi courte n'avait jamais été proposée dans l'art antérieur pour un traitement ophtalmique par voie topique, que ce soit pour l'azithromycine ou pour tout autre antibiotique connu à ce jour. Or une telle durée de traitement est 25 particulièrement avantageuse, et cela pour plusieurs raisons.

D'une part, elle réduit les risques d'allergie ou d'irritation liés à des administrations répétées sur de longues durées de traitement. D'autre part, le traitement est facile à mettre en œuvre, car seul un petit nombre d'administrations est au total nécessaire. 30 On réduit ainsi le risque que le traitement soit arrêté trop tôt, ce qui est assez fréquent dans le cas de traitements de longue durée, qui sont plus contraignants à mettre en œuvre. Un traitement court et simple est en outre plus en adéquation avec la vie moderne, que ce soit pour les personnes actives, ou dans le cas du traitement des 35 enfants en collectivité.

De plus, le non respect des posologies, et notamment un arrêt trop précoce du traitement, favorise la sélection de souches bactériennes résistantes à l'antibiotique. Ceci est d'autant plus sensible en milieu hospitalier. L'objectif d'un traitement ophtalmique topique étant de soigner un milieu microbiologiquement contaminé par un ensemble de germes potentiellement pathogènes, on comprend aisément l'importance d'éviter le risque de sélection d'une souche résistante, d'où la nécessité de respecter scrupuleusement la posologie efficace. Un traitement de courte durée, tel que celui proposé par la présente invention, favorise le respect de la posologie prescrite.

Le traitement tel qu'il est proposé par la présente invention possède également les avantages de la voie topique par rapport à un traitement par voie orale. En particulier, il n'est pas besoin de boire pour le mettre en œuvre. Cette caractéristique revêt toute son importance dans le cadre du traitement du trachome, dans les pays chauds où il est fréquent que l'eau soit impure, et où le simple fait de boire pour absorber un médicament peut causer d'autres maladies.

L'efficacité du régime de traitement suivant la présente invention pour le traitement des conjonctivites bactériennes, notamment du trachome ou des conjonctivites purulentes, est de ce fait tout à fait avantageuse, en particulier au regard de l'art antérieur. L'association de l'azithromycine et du véhicule de type TCM dans les conditions prescrites d'une administration deux fois par jour (notamment le matin au lever et le soir au coucher) pendant moins de quatre jours, notamment deux à trois jours, montre une bonne efficacité par rapport aux infections oculaires. Le faible nombre d'administrations conduit à limiter l'usage de l'antibiotique au strict nécessaire à la guérison, ce qui répond aux exigences des autorités sanitaires. En particulier, on choisira une durée de traitement de 3 jours, équivalant à 6 instillations dans l'œil au total (pour chaque oeil malade), pour le traitement curatif des conjonctivites purulentes. Cette durée de traitement peut avantageusement être raccourcie à 2 jours seulement, équivalant à 4 instillations, pour l'éradication du trachome (infection à Chlamydia

trachomatis au niveau oculaire).

Afin d'atteindre un autre objectif de l'invention, concernant la facilité d'utilisation du produit et l'absence d'effets secondaires, l'invention propose un conditionnement du médicament ophtalmique à base d'azithromycine en flaconnage unidose. On entend par là que, suivant les modes de mise en œuvre de l'invention, le produit à administrer dans l'oeil est présenté contenu dans des flacons étanches de faible contenance et que ces flacons contiennent chacun une quantité de médicament suffisante pour chaque application à prescrire, donc notamment suffisante pour convenir à une application dans chacun des deux yeux de l'individu.

Chaque flacon reçoit une quantité de composition suffisante pour s'assurer qu'une dose de principe actif thérapeutiquement efficace sera délivrée dans chaque œil lors de l'instillation. Cette dose étant choisie de préférence d'environ 0,24 mg au minimum par œil, chaque flacon contient par exemple un volume de composition correspondant au moins à deux gouttes, donc notamment un volume compris entre 34 et 100 µl, soit 30 à 96 mg du liquide constitué de la solution d'azithromycine dans les TCM. A titre d'exemple, un flacon peut contenir environ 400 µl de composition, ce qui permet de s'assurer qu'une goutte, d'un volume de l'ordre de 17 à 50 µl, soit 15 à 48 mg, pourra être administrée dans chaque œil. Le flacon unidose est à jeter après l'administration : il est à usage unique.

Une telle présentation apporte de nombreux avantages. Tout d'abord, elle permet de délivrer facilement une dose thérapeutiquement efficace à chaque administration. De plus, en milieu hospitalier, elle évite les risques de contamination inter-malade et intra-malade, en supprimant les risques de contamination par l'embout d'un flacon. Ceci permet, en association avec la bonne stabilité de la composition à température ambiante, d'obtenir des conditions sanitaires d'utilisation optimales. Ceci est d'autant plus avantageux dans le cas d'une utilisation dans les pays chauds.

La forme de présentation en flacons unidoses permet également de s'affranchir d'utiliser un agent conservateur dans la

12 12

composition. Ainsi, dans des modes de réalisation préférés de l'invention, le médicament est dépourvu d'agent conservateur, ce qui diminue avantageusement les risques d'irritation oculaire pour les utilisateurs. L'absence de conservateur a en outre comme intérêt de
5 faciliter un conditionnement avantageux du médicament dans des flacons aisément réalisés en matière plastique. Ainsi, suivant des modes de mise en œuvre préférés de l'invention, les flacons unidoses sont individuellement réalisés sous forme d'ampoules en matière plastique formant un embout d'application terminé par un col
10 manuellement fracturable par l'utilisateur.

Le conditionnement sous forme unidose, en association avec le nombre réduit de doses qui est nécessaire au traitement des infections oculaires (de préférence 4 ou 6 selon l'invention), diminue avantageusement les risques de mésusage du produit, puisque
15 toutes les doses sont utilisées pour le traitement. Il est avantageux, d'un point de vue économique, compte tenu du nombre de doses limité.

Dans le même sens le médicament pour le traitement des conjonctivites bactériennes, notamment du trachome ou des
20 conjonctivites purulentes, est avantageusement présenté sous une forme correspondant à un régime complet pour le traitement curatif. Son conditionnement suivant l'invention est avantageusement sous la forme d'une boîte de 4 à 6 flacons unidoses contenant chacun la quantité nécessaire pour pouvoir délivrer 34 à 100 microlitres (soit
25 30 à 96 mg) d'une solution à environ 1,5% en poids de dihydrate d'azithromycine dans un véhicule huileux essentiellement constitué de triglycérides d'acides gras à chaîne linéaire de longueur moyenne. De préférence, aucun conservateur n'est ajouté.

Chaque flacon est avantageusement à usage unique, c'est-à-dire que le contenu excédentaire après chaque application est à
30 jeter et que l'utilisateur ouvrira un nouveau flacon à chaque application, que le traitement prescrit porte sur les deux yeux ou sur un œil seulement. L'ensemble est prévu pour une administration par voie topique dans l'œil à raison de 2 fois par jour pendant 2 ou 3
35 jours. Une durée de 2 jours est suffisante pour le traitement du

trachome.

Le médicament présenté sous un tel conditionnement est particulièrement avantageux dans le cas de circuits de distribution partant d'usines de fabrication respectant des exigences sanitaires strictes pour servir des régions difficiles d'accès ou des populations à habitudes sanitaires relativement négligentes.

L'invention sera maintenant plus avant précisée dans ses caractéristiques préférées et ses résultats avantageux, par la description détaillée de modes de mise en oeuvre particuliers qui font l'objet des exemples ci-après. Sauf stipulation contraire, toutes les grandeurs chiffrées ou autres indications seront exprimées en conformité avec la normalisation internationale d'une part, en quantités massiques d'autre part.

Exemple 1

On réalise une composition ophtalmique à base d'azithromycine à 1,5 % en poids, répondant à la formule suivante :

Dihydrate d'azithromycine :	1,5 g
TCM :	Q.s.p. 100 g

Cette composition ne contient pas d'agent conservateur. Elle est destinée à être conditionnée en flacons unidoses.

Le véhicule huileux utilisé correspond à la définition de la monographie de la Pharmacopée européenne pour une huile grasse raffinée à 95% de triglycérides à chaînes moyennes (TCM) dans lesquels les fonctions alcool du glycérol sont entièrement estérifiées par des acides carboxyliques d'hydrocarbures saturés dont la chaîne est linéaire et de longueur moyenne, à savoir essentiellement l'acide caprique et/ou l'acide caprylique. Dans le mode de mise en oeuvre préféré faisant l'objet du présent exemple, la qualité de triglycérides à chaînes moyennes utilisée comporte de 50 à 65 % d'acide caprylique et de 30 à 45% d'acide caprique.

Une masse de TCM correspondant à 98 % de la masse finale normale est chauffée à 70 °C au bain-marie. La poudre

HA 14

d'azithromycine est dissoute dans les triglycérides sous agitation. L'ensemble est maintenu à 70 °C pendant quelques minutes, puis on laisse refroidir la solution obtenue jusqu'à la température ambiante. On ajuste alors au poids avec le TCM, et on parfait le mélange
5 quelques minutes sous agitation.

L'azithromycine reste en solution après refroidissement, et la solution obtenue est claire et limpide. Elle est soumise à un traitement de stérilisation qui s'effectue par filtration. On procède à température ambiante. La filtration est réalisée sous ambiance
10 stérile, sur un filtre à mailles de 0,2 µm fait d'une membrane de polyéthersulfone. On obtient une vraie solution. Cette solution présente une viscosité de 30 mPa.s (30 cPo à 20 °C). Sa densité est de 0,95. Son indice de réfraction est égal à 1,45. Cette valeur est très proche de celle des larmes, laquelle est égale à 1,33 chez un
15 sujet sain. Il en résulte que le risque de troubler la vue lors de l'instillation de la composition dans l'oeil est minimisé.

Des études de stabilité ont été conduites de la manière suivante. La solution est conservée à l'abri de la lumière dans des conditions de température et d'humidité respectivement de 25°C et
20 60%, à 40 °C et inférieur à 25%. Des échantillons sont prélevés de la solution à différents intervalles de temps et analysés par chromatographie liquide à haute pression afin d'observer la dégradation de l'azithromycine au cours du temps. Les résultats montrent que la solution obtenue reste stable dans le temps, durant
25 une période supérieure à six mois à 40 °C. Il n'est pas besoin de la conserver au réfrigérateur pour assurer sa stabilité.

Dans son conditionnement, la solution est présentée comme restant stable à des températures pouvant aller jusqu'à 30°C, pendant au moins 24 mois.

30 **Exemple 2**

On réalise, de la même manière que pour l'exemple 1, une composition ophtalmique à base d'azithromycine à 1 % en poids répondant à la formule suivante :

+915

Dihydrate d'azithromycine :	1 g
TCM :	Q.s.p. 100 g

Cette composition ne contient pas d'agent conservateur.
Elle est destinée à être conditionnée en flacons unidoses.

5 **Exemple 3**

On réalise, de la même manière que pour l'Exemple 1, une composition ophtalmique à base d'azithromycine à 1,7 % en poids répondant à la formule suivante :

10	Dihydrate d'azithromycine :	1,7 g
	TCM :	Q.s.p. 100 g

Cette composition ne contient pas d'agent conservateur.
Elle est destinée à être conditionnée en flacons unidoses.

Exemple 4

15 Trois études de pharmacocinétique oculaire ont été réalisées chez l'animal. Une goutte, soit au maximum 50 µl ou 48 mg, de la composition de l'exemple 1, a été instillée dans l'œil du lapin soit une seule fois, soit à 2 reprises à 12 heures d'intervalle, soit à 4 reprises réparties à intervalles réguliers sur une durée de 3 jours.

20 Des échantillons ont été prélevés dans le liquide lacrymal, la conjonctive et la cornée, 8h, 12h, 24h, 2 jours, 3 jours et 6 jours après la dernière instillation. Le taux d'azithromycine dans chaque échantillon a été déterminé par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse.

25 Ces trois études ont permis de préciser les éléments suivants :

30 - Après instillation unique de la composition de l'exemple 1, les taux d'azithromycine sont nettement supérieurs à la concentration critique S décrite pour l'azithromycine comme étant nécessaire pour obtenir une efficacité thérapeutique au niveau

oculaire, ce pendant au moins 12 heures dans le film lacrymal, 8 heures dans la conjonctive et 24 heures dans la cornée.

- Après deux instillations effectuées à 12 heures d'intervalle, ces taux sont très supérieurs à la concentration S pendant au moins 24 heures suivant la dernière instillation dans le film lacrymal, pendant 8 heures dans la conjonctive et pendant 24 heures dans la cornée.

- Après quatre instillations réparties sur trois jours, les taux d'azithromycine sont supérieurs à la concentration S pendant encore deux jours après la dernière instillation pour les deux tiers des yeux traités en ce qui concerne le film lacrymal, et la quasi totalité des yeux traités dans la conjonctive. Dans la cornée, les taux sont encore nettement supérieurs à la concentration S 6 jours après la dernière instillation.

En conclusion, l'azithromycine administrée sur l'œil du lapin sous forme de la composition de l'exemple présente une bonne distribution à la surface oculaire et un séjour prolongé, à des taux significatifs, dans les structures superficielles de l'œil qui sont les cibles de l'activité thérapeutique envisagée : film lacrymal, conjonctive, cornée, ceci après un nombre d'instillations réduit réparti sur une courte durée.

La cornée en particulier présente des taux d'azithromycine importants longtemps après la dernière instillation. Elle joue vraisemblablement un rôle de réservoir, dans lequel l'azithromycine se concentre à chaque instillation, et qui relâche progressivement l'azithromycine dans le film lacrymal au cours du temps. Ce rôle de la cornée contribue à l'explication de l'efficacité du traitement réalisé en un faible nombre d'instillations sur une courte durée.

Exemple 5.

Trois études de la toxicologie oculaire de la composition de l'exemple 1 ont été réalisées chez l'animal. Ces études visaient à déterminer les effets de cette composition sur la sensibilité cornéenne chez le lapin, la tolérance oculaire aiguë chez le rat, et la tolérance oculaire après des administrations répétées chez le rat.

- Sensibilité cornéenne chez le lapin : Elle n'a pas été modifiée après administration unique de la composition de l'exemple 1

- Tolérance oculaire aiguë : Les trois compositions des exemples 1, 2 et 3 ont été testées après instillation unique dans l'œil, selon la méthode de Draize. Aucun des traitements n'a provoqué d'irritation oculaire.

- Tolérance oculaire par administrations répétées chez le rat :

Plusieurs études ont été conduites en utilisant les compositions des exemples par instillations deux ou trois fois par jour pendant 28 jours, en comparaison avec un placebo (sérum physiologique) dans le véhicule de la composition de l'exemple 1, instillé 3 fois par jour.

Les résultats ont montré une bonne tolérance systémique des traitements. Au plan oculaire, les instillations multiples des compositions à 1,5 %, 1 % et 1,7 % en dihydrate d'azithromycine ont induit une irritation oculaire à partir de la seconde semaine de traitement seulement (rougeur, chémosis, sécrétions). Les examens histopathologiques oculaires n'ont révélé aucune lésion.

Les résultats des études de toxicologie oculaire ont montré que la composition suivant l'invention :

- a) n'induit pas d'anesthésie cornéenne,
- b) n'est pas irritante,
- c) n'induit pas d'effet secondaire dans les conditions de traitement préconisés, puisque les inconvénients constatés n'apparaissent que pour une instillation trois fois par jour et pas avant la seconde semaine de traitement.

Exemple 6

Cinq études cliniques chez l'homme ont été réalisées avec les compositions des exemples 1, 2 et 3 chez l'individu sain. Au total, 260 sujets ont participé à ces essais.

Deux essais ont principalement étudié la tolérance oculaire

des trois compositions par comparaison avec le véhicule seul après administration d'une goutte dans un seul oeil. Trois essais ont étudié la tolérance oculaire, ainsi que la pharmacocinétique lacrymale et conjonctivale, après instillation bilatérale unique ou instillation unilatérale répétée deux fois par jour pendant un ou trois jours.

Ces cinq études ont permis d'établir que chez l'individu sain l'instillation des compositions aux trois concentrations étudiées est bien tolérée par la surface oculaire.

Le symptôme oculaire le plus communément rapporté suite à l'instillation a été la sensation de brûlure et de picotement, commençant dans les 30 minutes après l'instillation et se terminant en quelques minutes ou quelques heures. Dans ces études, les symptômes oculaires observés dans le groupe véhicule ont été similaires. Ceci rend d'autant plus avantageux le fait de limiter, conformément à l'invention, le nombre d'instillations de la composition et la durée de traitement.

Lors de ces études, les trois concentrations testées furent bien tolérées, et il n'a pas été observé de différence cliniquement pertinente entre les groupes de traitement en terme de tolérance après examen ophtalmologique de la surface oculaire. En particulier, dans l'étude par instillations unilatérales répétées, deux fois par jour pendant trois jours, aucun effet indésirable local supplémentaire n'a été observé. Dans tous les cas, aucun effet secondaire systématique imputable au traitement n'a été enregistré.

Par ailleurs, une étude pharmacocinétique sur le sujet sain a été menée sur 91 individus sains recevant une instillation unique d'une dose de la composition à 1,5% en dihydrate d'azithromycine dans chaque oeil, par comparaison avec une composition à 0,5%. Le dosage de l'azithromycine a été effectué dans les larmes prélevées 10 mn, 30 mn, 2h, 4h, 8h, 12h et 24h après l'instillation.

Le collyre à 1,5% se montre très largement supérieur à celui à 0,5%, en termes de valeur et durée de la concentration par rapport à la concentration minimale inhibitrice pour les germes sensibles et pour les germes de sensibilité intermédiaire. Les temps

de maintien des concentrations efficaces sont plus longs pour le collyre à 1,5% en dihydrate d'azithromycine, avec des durées toujours supérieures à 24 heures. De plus, les taux d'azithromycine dans les larmes sont bien inférieurs pour le collyre à 0,5 %. Dans ce
5 dernier cas, l'instillation d'une unique dose est insuffisante pour assurer le maintien d'une concentration thérapeutiquement efficace d'azithromycine dans le film lacrymal pendant quelques heures.

Dans encore une autre étude, 36 sujets sains ont reçu une goutte de composition à 1,5% en dihydrate d'azithromycine,
10 correspondant à une dose, dans un seul œil, deux fois par jour pendant trois jours. L'azithromycine a été dosée dans les larmes prélevées 12 heures après l'instillation de la dernière goutte. Les résultats obtenus ont montré que les taux lacrymaux étaient encore relativement élevés à ce temps tardif.

15 Le nombre d'yeux traités présentant un taux lacrymal d'azithromycine supérieur à 0,5 µg/ml (valeur maximale du seuil critique pour les germes sensibles) ou supérieur à 4 µg/ml (valeur maximale du seuil critique pour les germes de sensibilité intermédiaire), 12 heures après instillation de la dernière goutte de
20 la composition de l'exemple 1, était respectivement de 12 sur 12 et 8 sur 12. Avec le collyre à 1 %, ces mêmes proportions étaient respectivement de 11 sur 12 et 3 sur 12, donc un peu moins favorables.

Les résultats de ces études de pharmacocinétique
25 lacrymale montrent que la posologie de 1 à 2 gouttes, deux fois par jour (matin et soir) pendant 3 jours, de la composition suivant l'invention permet un traitement des infections oculaires bactériennes efficace.

Dans une cinquième étude effectuée également sur 36
30 sujets (3 groupes de 12), on a déterminé les concentrations lacrymales et conjonctivales de l'azithromycine à des temps encore plus tardifs, soit 7 jours (dans les larmes et la conjonctive) et 14 jours (dans la conjonctive) après le début d'un traitement par instillations de 2 gouttes de la composition à 1,5% en dihydrate
35 d'azithromycine pendant un seul jour ou pendant 3 jours consécutifs.

A titre de comparaison, un groupe de sujets recevaient 1 gramme d'azithromycine par voie orale en une seule prise.

Les résultats de ces études font ressortir, suite à l'instillation de la composition suivant l'invention à la posologie de 2
5 fois 1 goutte par jour pendant 3 jours (soit au total environ 2 mg d'azithromycine administrés), des taux conjonctivaux rémanents qui sont encore remarquables 5 jours après l'arrêt des instillations, ce qui assure de l'efficacité de ce régime d'administration, tout en évitant l'inconvénient d'effets secondaires, notamment en terme de
10 toxicité oculaire, et tout en apportant tous les avantages d'un traitement de courte durée.

2121

REVENDICATIONS

1. Utilisation de l'azithromycine pour la fabrication industrielle d'un médicament de traitement des infections oculaires, essentiellement constitué d'azithromycine à la concentration de 1 à 2 % en solution dans un véhicule liquide pharmaceutiquement acceptable de triglycérides d'acides gras à chaîne linéaire de longueur moyenne, pour application deux fois par jour par voie topique dans chaque oeil à traiter pendant moins de quatre jours.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'azithromycine est présente en solution dans les triglycérides d'acides gras à chaîne linéaire de longueur moyenne à une concentration comprise entre 1 et 1,5 % en poids de dihydrate d'azithromycine.
3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'azithromycine est présente en solution dans les triglycérides d'acides gras à chaîne linéaire de longueur moyenne à une concentration comprise entre 1,3 et 1,5 % en poids de dihydrate d'azithromycine.
4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'azithromycine est présente en solution dans les triglycérides d'acides gras à chaîne linéaire de longueur moyenne à une concentration comprise entre 1,5 et 2 % en poids de dihydrate d'azithromycine.
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la fabrication d'un médicament à administrer pendant une période de deux ou trois jours.

Ar

6. Utilisation selon la revendication 5 pour la fabrication d'un médicament pour le traitement du trachome à administrer en quatre instillations d'une dose par oeil réparties sur une période de deux jours.

5 7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la fabrication d'un médicament conditionné en flaconnage unidose.

10 8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour la fabrication d'un médicament ne contenant pas d'agent conservateur.

15 9. Utilisation de l'azithromycine pour la fabrication d'un médicament de traitement des infections oculaires chez l'homme, notamment celles de type trachome, dans lequel l'azithromycine est présente à une concentration comprise entre 1 et 2 % en poids de dihydrate d'azithromycine, notamment comprise entre 1 et 1,5 % en poids de dihydrate d'azithromycine ou entre 1,5 et 2 % en poids de dihydrate d'azithromycine, en solution dans un véhicule constitué de triglycérides d'acides gras à chaîne linéaire de longueur moyenne, ledit médicament étant à administrer en 20 deux applications par jour par voie topique, durant une période de deux jours ou de trois jours.

25 10. Médicament pour le traitement des conjonctivites bactériennes, notamment du trachome, caractérisé en ce qu'il est présenté en boîte de quatre ou six flacons unidoses contenant chacun la quantité nécessaire pour pouvoir délivrer 34 à 100 µl d'une solution de concentration comprise entre 1 et 2 % en poids de dihydrate d'azithromycine, notamment comprise entre 1 et 1,5 % en poids de dihydrate d'azithromycine ou entre 1,5 et 2 % en poids de dihydrate d'azithromycine, dans un véhicule huileux 30 essentiellement constitué de triglycérides d'acides gras à chaîne linéaire de longueur moyenne et dépourvue de conservateur.

23
23

11. Médicament suivant la revendication 10, dans lequel les flacons unidoses sont individuellement réalisés sous forme d'ampoules en matière plastique formant un embout d'application terminé par un col manuellement fracturable.

5 12. Procédé de fabrication d'un médicament de traitement des infections oculaires, caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à mettre en solution de l'azithromycine à la concentration de 1 à 2 % en poids dans un véhicule liquide pharmaceutiquement acceptable de triglycérides d'acides gras à
10 chaîne linéaire de longueur moyenne, et à conditionner la solution obtenue sous forme d'un collyre pour application deux fois par jour par voie topique dans l'œil pendant moins de quatre jours.

15 13. Procédé selon la revendication 12, dans lequel le médicament est conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 9.

20 14. Conditionnement pour un médicament pour le traitement des conjonctivites bactériennes, notamment du trachome, caractérisé en ce qu'il est constitué par une boîte de quatre ou six flacons unidoses recevant chacun la quantité nécessaire pour pouvoir délivrer 34 à 100 µl d'une solution de concentration comprise entre 1 et 2 % en poids de dihydrate d'azithromycine, notamment comprise entre 1 et 1,5 % en poids de dihydrate d'azithromycine ou entre 1,5 et 2 % en poids de dihydrate d'azithromycine, dans un véhicule huileux
25 essentiellement constitué de triglycérides d'acides gras à chaîne linéaire de longueur moyenne et dépourvue de conservateur.

30 15. Conditionnement selon la revendication 14, dans lequel les flacons unidoses sont individuellement réalisés sous forme d'ampoules en matière plastique formant un embout d'application terminé par un col manuellement fracturable.

UTILIZACIÓN DE LA ACITROMICINA PARA LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO DE TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OCULARES

La presente invención se refiere a la utilización de la
5 acitromicina para la fabricación de un medicamento destinado al
tratamiento y/o a la prevención de las infecciones oculares. Se
refiere igualmente a un medicamento a base de acitromicina, que
se presenta en una forma correspondiente a una cura completa de
tratamiento de las conjuntivitis bacterianas, especialmente del
10 tracoma o de las conjuntivitis purulentas.

La acitromicina, o N-metil-11-aza-10-desoxo-10-dihidro-
eritromicina, es un antibiótico de la clase de los macrólidos,
conocido por su actividad antibacteriana, y especialmente por su
espectro de actividad particularmente bien adaptado para el
15 tratamiento de las infecciones de la conjuntiva. En efecto, la
mayoría de las especies patógenas responsables de este tipo de
infecciones, presentan una sensibilidad a este antibiótico.

Además de las conjuntivitis clásicas, o conjuntivitis
purulentas, la acitromicina es particularmente interesante para el
20 tratamiento de las conjuntivitis por clamidia, debido a la gran
sensibilidad de estas bacterias intracelulares y atípicas a la
acitromicina. Las conjuntivitis por clamidia, cuya frecuencia está
probablemente subestimada en los países occidentales, se
transmiten, bien por contacto directo con secreciones genitales
25 contaminadas (como en el recién nacido), bien de forma indirecta,
por ejemplo en una piscina mal desinfectada. En otras regiones
del mundo, especialmente en los países cálidos (África, Asia,
Oriente Medio) prolifera de forma hiperdinámica el tracoma,
enfermedad infecciosa del ojo, cuya bacteria responsable es
30 *Chlamidia Tracomatis*. El tracoma es una de las causas infecciosas
principales de ceguera y la causa principal de morbilidad ocular.
Es por lo tanto una apuesta principal poder tratar eficazmente
las conjuntivitis bacterianas, y esto especialmente para el
tracoma en las regiones de condiciones sanitarias inciertas.

35 un vehículo oleoso. El vehículo a utilizar, preferentemente, está
esencialmente compuesto por triglicéridos de ácidos de cadena
lineal de longitud media (abreviado TCM). La concentración en

25/28

acitromicina está preferentemente comprendida entre un 0,7 y un 2% en peso.

La presente invención procede del descubrimiento de que la composición particular a base de acitromicina en la gama de concentración de 1 a 2% (expresado en peso de dihidrato de acitromicina) y en solución en un vehículo oleoso de este tipo en fase líquida, permite tratar eficazmente las patologías infecciosas que afectan a la esfera ocular en un reducido número de dosis repartidas en un corto período de tratamiento, ventajosamente inferior a 4 días. Es manifiesto que esta particularidad es de gran importancia para una realización eficaz de los tratamientos en las regiones con elevado riesgo, donde las condiciones de vida favorecen la contaminación, o en poblaciones cuya educación o prácticas sanitarias dejan mucho que desear.

El reducido número de dosis diarias es igualmente una ventaja en las mismas condiciones. En la medida en que la invención conduce a llevar el tratamiento a instilaciones dos veces al día, el riesgo de negligencia y olvido es bastante menor, y un paciente que se ha curado al cabo de dos o tres días, como máximo cuatro, tendrá poca tendencia a detener el tratamiento de manera prematura.

Conforme a la invención, las dos aplicaciones diarias en cada ojo que necesite el tratamiento, están preferentemente repartidas espaciadas durante el día, una por la mañana y otra por la noche, respetando un intervalo de al menos 6 horas entre dos administraciones, con el fin de obtener una mayor eficacia. Cada aplicación suministra una dosis de principio activo terapéuticamente eficaz en esas condiciones.

El arte previo a la presente invención resulta principalmente de la serie de patentes de la solicitante ya mencionadas refiriéndose al WO 02/083178. Existen otras referencias que se refieren también a la acitromicina, en tanto que principio activo en los tratamientos oftálmicos por vía tópica, pero combinando la acitromicina con vehículos muy diferentes. Se encuentra así el documento de patente US 2003/206956 de la sociedad Insite Vision Incorporated, o el documento de patente EP 0925789 de la sociedad Pfizer Products Inc. Ni en un caso ni en el otro la acitromicina es disuelta, y menos en un medio oleoso.

Se encuentra en forma sólida en suspensión en un medio acuoso o en pomada.

Además, sus autores pretenden que debería ser posible conformarse con un reducido número de dosis de tratamiento en total para cualquier valor de la concentración en acitromicina en 5 unas gamas de concentración muy amplias, que van del 0,01 % al 2 ó 2,5%, pero los ejemplos que proporcionan no van más allá de una concentración del 0,5 %, expresada en dihidrato de acitromicina. Además no se indica ningún resultado de pruebas 10 que pueda sostener la eficacia del tratamiento en esas condiciones. Ahora bien, se ha podido constatar que las esperanzas que expresan esas patentes eran vanas, y que en la práctica las composiciones en cuestión no permiten tratar de forma adecuada las infecciones oculares sin que el tratamiento 15 deba proseguirse durante, al menos, 5 días.

De hecho, los TCM representan un componente esencial en la preparación del medicamento según la invención, así como la puesta en solución de la acitromicina en esos triglicéridos de ácidos grasos, que se encuentran en estado líquido en todas las 20 condiciones de temperatura y presión a las que el producto puede ser expuesto normalmente. Otro factor importante para la eficacia del medicamento y el éxito del tratamiento en las condiciones consideradas, se refiere a la concentración del principio activo en la solución, que puede ser elegida de manera precisa, con valores 25 que aseguren esta eficacia en condiciones satisfactorias de conservación y estabilidad de la solución

Es así que según la invención, la acitromicina está ventajosamente presente en una concentración comprendida en la gama de 1 al 2 %. En los modos de realización de la invención 30 que proporcionan satisfacción en la gran mayoría de los casos de aplicaciones, independientemente de que se realice en personas o animales, esta concentración se elige de manera que esté comprendida entre 1 y 1,5 %, , especialmente comprendida entre 1,3 y 1,5 %, y preferentemente cercana al 1,5 %, tal como se 35 expresa en peso de dihidrato de acitromicina con respecto al peso total de la composición. No obstante, se ha constatado que los resultados observados en medicina veterinaria en los animales, como el conejo, no son directamente transferibles al hombre o a otras especies animales como los ovinos o los bovinos. En estos

últimos casos, y especialmente en el caso del tracoma en el hombre, se preferirá a menudo recurrir a una concentración de 1,5 a 2 % en peso, concretamente del orden del 1,5 al 1,7 % (peso de dihidrato de acitromicina).

5 El vehículo elegido para la puesta en solución de la acitromicina es un líquido oleoso graso que presenta un bajo grado de insaturación. Es fácil de aplicar en el ojo, y los problemas de visión tras la aplicación son muy claramente minimizados con respecto a las pomadas. Su periodo de
10 presencia en las lágrimas y la conjuntiva es elevado, en parte porque la película oleosa que se forma en la superficie del ojo no es fácilmente eliminada por las lágrimas.

En los modos de realización preferidos de la invención, el vehículo de tipo TCM se compone de ésteres de ácidos grasos
15 saturados de 5 a 18 átomos de carbono, concretamente de triglicéridos de ácidos grasos saturados en los que las funciones de alcohol del glicerol son completamente esterificadas por ácidos de hidrocarburos saturados de cadena lineal de longitud media, tales como los ácidos cáprico (ácido octanoico, en C₈) y
20 caprílico (ácido decanoico, en C₁₀).

En la práctica, el vehículo utilizado es un aceite graso extraído de la especie Cocos Nucifera, refinado y/o hidrogenado, que contiene como mínimo un 95% de ácidos cáprico y/o caprílico. Este vehículo, muy bien definido químicamente, ofrece
25 la ventaja de no ser irritante para el ojo. Contiene de forma clásica de un 50 a un 80% de ácido caprílico, y de un 20 a un 50% de ácido cáprico. En estos modos de realización preferidos de la invención, se utiliza un vehículo que contiene de un 50 a un 65% de ácido caprílico, y de un 30 a un 45% de ácido cáprico.

30 Además, las soluciones de acitromicina en un vehículo de este tipo presentan una buena estabilidad, tanto a nivel químico como físico. En particular, los medicamentos preparados según la invención ofrecen la ventaja de poder ser conservados a temperatura ambiente, incluso cuando ésta sea elevada, hasta
35 30°C por ejemplo, y esto durante varios meses, sin que se observe degradación del principio activo. Este resultado se obtiene incluso en ausencia de agentes conservantes en la solución. Semejante característica es muy ventajosa, sobre todo

en el marco del tratamiento del tracoma, que prolifera en los países cálidos, puesto que facilita las operaciones de almacenamiento y transporte de los medicamentos obtenidos a base de estas soluciones. No es necesario, contrariamente a
5 otras composiciones oftálmicas antibióticas, conservar los medicamentos según la invención en un ambiente refrigerado. Se pueden conservar con total seguridad a temperatura ambiente, incluso en condiciones de temperaturas elevadas.

El medicamento fabricado según la invención se debe
10 administrar durante un período máximo de tres días. Resulta particularmente ventajoso administrarlo durante un período de 2 ó 3 días, en aplicación de dos veces al día por vía tópica.

En el arte previo, nunca anteriormente se había
propuesto un período de tratamiento tan corto para un tratamiento
15 oftálmico por vía tópica, ya sea para la acitromicina o para cualquier otro antibiótico conocido actualmente. Ahora bien, una duración de tratamiento así es particularmente ventajosa por varias razones.

Por un lado, reduce los riesgos de alergia o irritación
20 relacionados a unas administraciones repetidas en largos períodos de tratamiento. Por otro lado, el tratamiento es fácil de realizar, ya que únicamente se necesita un reducido número de administraciones. De este modo, se reduce el riesgo de que el tratamiento sea suspendido demasiado pronto, lo cual es bastante
25 frecuente en caso de los tratamientos de larga duración, cuya realización es más dificultosa. Además, un tratamiento corto y sencillo se adecua más a la vida moderna, ya sea para las personas activas, como en el caso del tratamiento de niños en colectividad.

Además, el incumplimiento de las posologías,
30 especialmente una interrupción demasiado precoz del tratamiento, favorece la selección de cepas bacterianas resistentes al antibiótico. Esto es especialmente importante en medios hospitalarios. Puesto que el objetivo de un tratamiento oftálmico
35 es tratar un medio microbiológicamente contaminado por un conjunto de gérmenes potencialmente patógenos, resulta fácil comprender la importancia de evitar el riesgo de selección de una cepa resistente. De ahí la necesidad de respetar rigurosamente la

posología eficaz. Un tratamiento de corta duración, como el propuesto por la presente invención, favorece el cumplimiento de la posología prescrita.

El tratamiento, tal como lo propone la presente invención, posee asimismo las ventajas de la vía tópica con respecto a un tratamiento por vía oral. En particular, no es necesario beber para realizarlo. Esta característica reviste toda su importancia en el marco del tratamiento del tracoma, en los países cálidos donde el agua con frecuencia es impura, y donde el simple hecho de beber para absorber un medicamento puede causar otras enfermedades.

Por esta razón, la eficacia del régimen de tratamiento según la presente invención para el tratamiento de las conjuntivitis bacterianas, concretamente del tracoma o de las conjuntivitis purulentas, es muy ventajosa, en particular con respecto al arte previo. La combinación de la acitromicina y del vehículo de tipo TCM en las condiciones prescritas de una administración dos veces al día (concretamente por la mañana al levantarse y por la noche al acostarse) durante menos de cuatro días, concretamente de dos a tres días, muestra una buena eficacia en las infecciones oculares. El reducido número de administraciones permite limitar la utilización del antibiótico a lo estrictamente necesario para la curación, lo que responde a las exigencias de las autoridades sanitarias. En particular, se elegirá una duración de tratamiento de 3 días, equivalente a 6 instilaciones en el ojo en total (para cada ojo enfermo), para el tratamiento curativo de las conjuntivitis purulentas. Esta duración de tratamiento se puede acortar ventajosamente a solamente 2 días, equivalente a 4 instilaciones, para la erradicación del tracoma (infección por *Clamidia Tracomatis* a nivel ocular).

Con el fin de alcanzar otro objetivo de la invención, respecto a la facilidad de utilización del producto y la ausencia de efectos secundarios, la invención propone un envase del medicamento oftálmico a base de acitromicina en frascos monodosis. Se entiende por ello que, según los modos de realización de la invención, el producto a administrar en el ojo se presenta en frascos estancos de contenido reducido, y que estos frascos contienen cada uno una cantidad de medicamento suficiente para cada aplicación a prescribir, por tanto suficiente

para convenir a una aplicación en cada uno de los dos ojos del individuo.

Cada frasco recibe una cantidad de composición suficiente para garantizar que una dosis de principio activo terapéuticamente eficaz se suministre en cada ojo durante la instilación. Dado que esta dosis se elige preferentemente en 0,24 mg como mínimo por ojo, cada frasco contiene por ejemplo un volumen de composición correspondiente al menos a dos gotas, es decir un volumen comprendido entre 34 y 100 μ l, es decir de 30 a 96 mg del líquido compuesto de la solución de acitromicina en los TCM. A título de ejemplo, un frasco puede contener aproximadamente 400 μ l de composición, lo que permite garantizar que una gota, de un volumen del orden de 17 a 50 μ l, es decir 15 a 48 mg, se pueda administrar en cada ojo. El frasco monodosis se debe desechar tras la administración: es de uso único.

Este tipo de presentación aporta numerosas ventajas. En primer lugar, permite suministrar fácilmente una dosis terapéuticamente eficaz en cada administración. Además, en medios hospitalarios, evita los riesgos de contaminación inter-enfermo e intra-enfermo, eliminando los riesgos de contaminación por la boquilla de un frasco. Esto permite, en combinación con la buena estabilidad de la composición a temperatura ambiente, obtener unas óptimas condiciones sanitarias de utilización. Esto es más ventajoso aún en caso de utilización en los países cálidos.

La forma de presentación en frascos monodosis permite asimismo evitar la utilización de un agente conservante en la composición. Así, en los modos de realización preferida de la invención, el medicamento está desprovisto de agente conservante, lo que disminuye ventajosamente los riesgos de irritación ocular para los usuarios. La ausencia de conservante presenta además el interés de facilitar un envasado ventajoso del medicamento en frascos cuya fabricación es sencilla a base de material plástico. Así, según los modos de realización preferidos de la invención, los frascos monodosis se realizan individualmente en forma de ampollas en material plástico que forma una boquilla de aplicación acabado en un cuello, que el usuario puede romper con la mano.

371

El envasado en forma de monodosis, en combinación con el reducido número de dosis que se necesita para el tratamiento de las infecciones oculares (preferentemente 4 ó 6 según la invención), disminuye ventajosamente los riesgos de hacer un mal uso del producto, ya que todas las dosis se utilizan para el tratamiento. Es ventajoso desde el punto de vista económico, teniendo en cuenta el reducido número de dosis.

En el mismo sentido el medicamento para el tratamiento de las conjuntivitis bacterianas, especialmente del tracoma o de las conjuntivitis purulentas, se presenta ventajosamente en una forma correspondiente a un régimen completo para el tratamiento curativo. Su envase según la invención tiene la forma de una caja de 4 a 6 frascos monodosis que contiene cada uno la cantidad necesaria para poder suministrar de 34 a 100 microlitros (es decir de 30 a 96 mg) de una solución aproximadamente al 1,5% en peso de dihidrato de acitromicina en un vehículo oleoso esencialmente compuesto de triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media. Preferentemente no se añade ningún conservante.

Cada frasco es ventajosamente de uso único, esto significa que el contenido excedentario tras cada aplicación se debe desechar y que el usuario abrirá un nuevo frasco para cada aplicación, que el tratamiento prescrito se refiere a ambos ojos o un solo ojo. El conjunto está previsto para una administración por vía tópica en el ojo 2 veces al día durante 2 ó 3 días. Un período de 2 días es suficiente para el tratamiento del tracoma.

El medicamento presentado en un envase de este tipo es particularmente ventajoso en caso de circuitos de distribución que parten de plantas de fabricación que respetan unas exigencias sanitarias estrictas para servir regiones de difícil acceso o pueblos con unas costumbres sanitarias relativamente descuidadas.

A continuación, se precisarán las características preferidas y los resultados ventajosos de la invención, mediante la descripción detallada de los modos de aplicación particulares que constituyen el objeto de los siguientes ejemplos. Salvo

estipulación en contrario, todos los valores cuantificados u otras indicaciones se expresarán de conformidad con la normalización internacional por una parte, en cantidades másicas por la otra.

Ejemplo 1

- 5 Se realiza una composición oftálmica a base de acitromicina al 1,5 % en peso, conforme a la siguiente fórmula:

Dihidrato de acitromicina :	1,5 g
TCM :	Q.s.p. 100 g

- 10 Esta composición no contiene agentes conservantes. Está destinada a ser envasada en frascos monodosis.

- 15 El vehículo oleoso utilizado corresponde a la definición de la monografía de la Farmacopea Europea para un aceite graso refinado al 95% de triglicéridos de cadena media (TCM) en las que las funciones de alcohol del glicerol son completamente esterificadas por unos ácidos carboxílicos de hidrocarburos saturados cuya cadena es lineal y de longitud media, a saber esencialmente el ácido cáprico y/o el ácido caprílico. En el modo de realización preferido objeto del presente ejemplo, la calidad de triglicéridos de cadena media utilizada contiene de 50 a 65 % de
- 20 ácido caprílico y de 30 a 45% de ácido cáprico.

- 25 Una masa de TCM correspondiente al 98% de la masa final normal se calienta a 70 °C al baño María. El polvo de acitromicina se disuelve en los triglicéridos bajo agitación. El conjunto se mantiene a 70 °C durante unos minutos, a continuación se deja enfriar la solución obtenida hasta la temperatura ambiente. Entonces se ajusta en peso con el TCM, y se perfecciona la mezcla durante unos minutos bajo agitación.

- 30 La acitromicina permanece en solución tras el enfriamiento, y la solución obtenida es clara y límpida. Se somete a un tratamiento de esterilización que se realiza por filtrado. Se procede a temperatura ambiente. El filtrado se realiza en ambiente estéril, con un filtro de mallas de 0,2 µm fabricado de una membrana de polietersulfona. Se obtiene una verdadera solución. Esta solución presenta una viscosidad de 30 mPa.s (30
- 35 cPo a 20 °C). Su densidad es de 0,95. Su índice de refracción es igual a 1,45. Este valor es muy cercano del de las lágrimas, el

33
37

cual es igual a 1,33 en un sujeto sano. De ahí que se minimice el riesgo de alterar la visión en el momento de la instilación de la composición en el ojo.

Los estudios de estabilidad se han realizado de la siguiente manera: La solución se guarda al abrigo de la luz en unas condiciones de temperatura y humedad de 25°C y 60% a 40 °C e inferior al 25% respectivamente. Se obtienen muestras de la solución con diferentes intervalos de tiempo, y se analizan por cromatografía de líquidos a alta presión con el fin de observar la degradación de la acitromicina a lo largo del tiempo. Los resultados demuestran que la solución obtenida permanece estable en el tiempo, durante un período superior a seis meses a 40 °C. No es necesario conservarla en el frigorífico para garantizar su estabilidad.

En su envase, la solución se presenta como estable a unas temperaturas que pueden llegar hasta 30°C, durante al menos 24 meses.

Ejemplo 2

Se realiza, de la misma forma que para el ejemplo 1, una composición oftálmica a base de acitromicina al 1 % en peso conforme a la siguiente fórmula:

Dihidrato de acitromicina :	1 g
TCM :	Q.s.p. 100 g

Esta composición no contiene agente conservante. Está destinada a ser envasada en frascos monodosis.

Ejemplo 3

Se realiza, de la misma forma que para el Ejemplo 1, una composición oftálmica a base de acitromicina al 1,7 % en peso conforme a la siguiente fórmula:

Dihidrato de acitromicina :	1,7 g
TCM :	Q.s.p. 100 g

Esta composición no contiene agente conservante. Está destinada a ser envasada en frascos monodosis.

Ejemplo 4

Se han realizado tres estudios de farmacocinética ocular en animales. Una gota, como máximo 50 μ l ó 48 mg, de la composición del ejemplo 1, ha sido instilada en el ojo del conejo una sola vez, o 2 veces con un intervalo de 12 horas, o 4 veces con intervalos regulares en un período de 3 días.

Se han sacado muestras del líquido lagrimal, la conjuntiva y la córnea, 8h, 12h, 24h, 2 días, 3 días y 6 días después de la última instilación. El índice de acitromicina en cada muestra ha sido determinado por cromatografía de líquidos de alta eficacia combinada con la espectrometría de masas.

Estos tres estudios han permitido precisar los siguientes elementos:

- Tras la instilación única de la composición del ejemplo 1, los índices de acitromicina son claramente superiores a la concentración crítica S descrita para la acitromicina como necesaria para obtener una eficacia terapéutica a nivel ocular, ello durante al menos 12 horas en la película lagrimal, 8 horas en la conjuntiva y 24 horas en la córnea.

- Tras dos instilaciones realizadas con un intervalo de 12 horas, estos índices son muy superiores a la concentración S durante al menos 24 horas después de la última instilación en la película lagrimal, durante 8 horas en la conjuntiva y durante 24 horas en la córnea.

- Tras cuatro instilaciones repartidas en tres días, los índices de acitromicina son superiores a la concentración S durante dos días después de la última instilación para las dos terceras partes de los ojos tratados respecto a la película lagrimal, y la casi totalidad de los ojos tratados en la conjuntiva. En la córnea, los índices son aún claramente superiores a la concentración S 6 días después de la última instilación.

En conclusión, la acitromicina administrada en el ojo del conejo en forma de la composición del ejemplo presenta una óptima distribución en la superficie ocular y una permanencia prolongada, con unos índices significativos, en las estructuras superficiales del ojo que son los objetivos de la actividad

terapéutica prevista: película lagrimal, conjuntiva, córnea, ello tras un número reducido de instilaciones repartidas en un período corto.

La córnea en particular presenta unos índices de acitromicina importantes durante mucho tiempo después de la última instilación. Probablemente juega un papel de depósito, en el que la acitromicina se concentra a cada instilación, y que libera progresivamente la acitromicina a la película lagrimal a lo largo del tiempo. Este papel de la córnea contribuye a la explicación de la eficacia del tratamiento realizado en un número reducido de instilaciones en un período corto.

Ejemplo 5

Se han realizado tres estudios de toxicología ocular de la composición del ejemplo 1 en animales. Estos estudios tenían la finalidad de determinar los efectos de esta composición sobre la sensibilidad corneana en el conejo, la tolerancia ocular aguda en ratas, y la tolerancia ocular tras unas administraciones repetidas en ratas.

- Sensibilidad corneana en el conejo: No se ha modificado tras una administración única de la composición del ejemplo 1.

- Tolerancia ocular aguda: Las tres composiciones de los ejemplos 1, 2 y 3 han sido probadas tras una instilación única en el ojo, según el método de Draize. Ninguno de los tratamientos ha provocado irritación ocular.

- Tolerancia ocular por administraciones repetidas en ratas:

Se han realizado varios estudios utilizando las composiciones de los ejemplos por instilaciones a razón de dos o tres veces al día durante 28 días, en comparación con un placebo (suero fisiológico) en el vehículo de la composición del ejemplo 1, instilado 3 veces al día.

Los resultados han demostrado una buena tolerancia sistémica de los tratamientos. A nivel ocular, las instilaciones múltiples de las composiciones al 1,5 %, 1 % y 1,7% en dihidrato de acitromicina han inducido una irritación ocular solamente a

partir de la segunda semana de tratamiento (enrojecimiento, quemosis, secreciones). Los exámenes histopatológicos oculares no han revelado ninguna lesión.

Los resultados de los estudios de toxicología ocular han
5 demostrado que la composición según la invención:

- a) no induce anestesia corneana,
- b) no es irritante,
- c) no induce efectos secundarios en las condiciones de
tratamiento recomendadas, puesto que los inconvenientes
10 constatados únicamente aparecen en el caso de una instilación
tres veces al día y no antes de la segunda semana de
tratamiento.

Ejemplo 6

Se han realizado cinco estudios clínicos en personas con
15 las composiciones de los ejemplos 1, 2 y 3 en individuos sanos.
En total, han participado en estas pruebas 260 sujetos.

Dos pruebas han estudiado principalmente la tolerancia
ocular de las tres composiciones en comparación con el vehículo
solo tras la administración de una gota en un solo ojo. Tres
20 pruebas han estudiado la tolerancia ocular, así como la
farmacocinética lagrimal y conjuntival, tras la instilación bilateral
única o instilación unilateral repetida dos veces al día durante
uno o tres días.

Estos cinco estudios han permitido establecer que en
25 individuos sanos la instilación de las composiciones a las tres
concentraciones estudiadas es bien tolerada por la superficie
ocular.

El síntoma ocular más comúnmente observado tras la
instilación ha sido la sensación de ardor y de picor, que comienza
30 a los 30 minutos de la instilación y termina en algunos minutos o
algunas horas. En estos estudios, los síntomas oculares
observados en el grupo vehículo han sido similares. Esto hace
aún más ventajoso el hecho de limitar, conforme a la invención, el
número de instilaciones de la composición y la duración del
35 tratamiento.

En estos estudios, las tres concentraciones probadas han sido bien toleradas, y no se ha observado diferencia clínicamente pertinente entre los grupos de tratamiento en términos de tolerancia tras un examen oftalmológico de la superficie ocular.

5 En particular, en el estudio por instilaciones unilaterales repetidas, dos veces al día durante tres días, no se ha observado ningún efecto indeseable local suplementario. En cualquier caso, no se ha registrado ningún efecto secundario sistémico imputable al tratamiento.

10 Por otro lado, se ha realizado un estudio farmacocinético en sujetos sanos en 91 individuos sanos que han recibido una instilación única de una dosis de la composición al 1,5% en dihidrato de acitromicina en cada ojo, en comparación con una
15 composición al 0,5%. La dosificación de la acitromicina se ha realizado en las lágrimas extraídas 10 min., 30 min., 2h, 4h, 8h, 12h y 24h después de la instilación.

El colirio al 1,5% se muestra ampliamente superior al colirio al 0,5%, en términos de valor y duración de la concentración con respecto a la concentración mínima inhibidora
20 para los gérmenes sensibles y para los gérmenes de sensibilidad intermedia. Los períodos de permanencia de las concentraciones eficaces son más largos para el colirio al 1,5% en dihidrato de acitromicina, con unas duraciones siempre superiores a 24 horas. Además, los índices de acitromicina en las lágrimas son muy
25 inferiores para el colirio al 0,5 %. En este último caso, la instilación de una dosis única es insuficiente para garantizar el mantenimiento de una concentración terapéuticamente eficaz de acitromicina en la película lagrimal durante algunas horas.

En otro estudio, 36 sujetos sanos han recibido una gota
30 de composición al 1,5% en dihidrato de acitromicina, correspondiente a una dosis, en un solo ojo, dos veces al día durante tres días. La acitromicina ha sido dosificada en lágrimas extraídas 12 horas después de la instilación de la última gota. Los resultados obtenidos han demostrado que los índices
35 lagrimales eran aún relativamente elevados en ese momento tan tardío.

El número de ojos tratados que han presentado un índice lagrimal de acitromicina superior al 0,5 µg/ml (valor máximo del

umbral crítico para los gérmenes sensibles) o superior al 4 µg/ml (valor máximo del umbral crítico para los gérmenes de sensibilidad intermedia), 12 horas después de la instilación de la última gota de la composición del ejemplo 1, era de 12 de 12 y 8 de 12 respectivamente. Con el colirio al 1 %, estas mismas proporciones eran 11 de 12 y de 3 de 12 respectivamente, es decir un poco menos favorables.

Los resultados de estos estudios de farmacocinética lagrimal demuestran que la posología de 1 a 2 gotas, dos veces al día (por la mañana y por la noche) durante 3 días, de la composición según la invención permite un tratamiento eficaz de las infecciones oculares bacterianas.

En un quinto estudio realizado igualmente en 36 sujetos (3 grupos de 12), se han determinado las concentraciones lagrimales y conjuntivales de la acitromicina en momentos aún más tardíos, es decir 7 días (en las lágrimas y la conjuntiva) y 14 días (en la conjuntiva) después del inicio de un tratamiento por instilaciones de 2 gotas de la composición al 1,5% en dihidrato de acitromicina) durante un solo día o durante 3 días consecutivos. Como comparación, un grupo de sujetos recibía 1 gramo de acitromicina por vía oral en una sola toma.

Los resultados de estos estudios arrojan, tras la instilación de la composición según la invención con la posología de 2 veces 1 gota al día durante 3 días (es decir en total aprox. 2 mg de acitromicina administrados), unos índices conjuntivales remanentes que aún son importantes 5 días después de la suspensión de las instilaciones, lo que garantiza la eficacia de este régimen de administración, evitando el inconveniente de efectos secundarios, especialmente en términos de toxicidad ocular, y aportando todas las ventajas de un tratamiento de corta duración.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de la acitromicina para la fabricación industrial de un medicamento de tratamiento de las infecciones oculares, esencialmente compuesto de acitromicina con la concentración de 1 al 2 % en solución en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable de triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media, para aplicación dos veces al día por vía tópica en cada ojo a tratar durante menos de cuatro días.
- 10 2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada en que la acitromicina está presente en solución en los triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media a una concentración comprendida entre 1 y 1,5 % en peso de dihidrato de acitromicina.
- 15 3. Utilización según la reivindicación 2, caracterizada en que la acitromicina está presente en solución en los triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media a una concentración comprendida en 1,3 y 1,5 % en peso de dihidrato de acitromicina.
- 20 4. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada en que la acitromicina está presente en solución en los triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media a una concentración comprendida entre el 1,5 y el 2% en peso de dihidrato de acitromicina.
- 25 5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento a administrar durante un período de 2 ó 3 días.
- 30 6. Utilización según la reivindicación 5, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del tracoma a administrar en cuatro instilaciones, de una dosis por ojo, repartidas en un período de dos días.

4040

7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la fabricación de un medicamento envasado en frasco monodosis.

5 8. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de un medicamento que no contenga agentes conservantes.

10 9. Utilización de la acitromicina para la fabricación de un medicamento de tratamiento de las infecciones oculares en la persona, especialmente las de tipo tracoma, en el cual la acitromicina está presente a una concentración comprendida entre 1 y 2 % en peso de dihidrato de acitromicina, especialmente comprendida entre 1 y 1,5 % en peso de dihidrato de acitromicina, o entre 1,5 y 2% en peso de dihidrato de acitromicina, en solución en un vehículo compuesto de 15 triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media, y dicho medicamento se debe administrar en dos aplicaciones al día por vía tópica, durante un período de dos o tres días.

20 10. Medicamento para el tratamiento de las conjuntivitis bacterianas, especialmente el tracoma, caracterizado en que se presenta en cajas de cuatro o seis frascos monodosis, contenido cada uno la cantidad necesaria para poder suministrar de 34 a 100 µl de una solución de concentración comprendida entre 1 y 2% en peso de dihidrato de acitromicina, 25 especialmente comprendida entre 1 y 1,5% en peso de dihidrato de acitromicina, o entre 1,5 y 2% en peso de dihidrato de acitromicina, en un vehículo oleoso esencialmente compuesto de triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media y sin conservantes.

30 11. Medicamento según la reivindicación 10, en el cual los frascos monodosis están individualmente realizados en forma de ampollas en material plástico que forma una boquilla de aplicación acabada en un cuello que se puede romper con la mano.

12. Procedimiento de fabricación de un medicamento de tratamiento de las infecciones oculares, caracterizado en que consiste esencialmente en poner en solución de acitromicina a la concentración del 1 al 2% en peso, en un
5 vehículo líquido, farmacéuticamente aceptable de triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media, y envasar la solución obtenida en forma de un colirio para aplicación dos veces al día por vía tópica en el ojo durante menos de cuatro días.

10 13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el cual el medicamento es conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

14. Envase para un medicamento para el tratamiento de las conjuntivitis bacterianas, especialmente el tracoma,
15 caracterizado en que se compone de una caja de cuatro o seis frascos monodosis, conteniendo cada uno la cantidad necesaria para poder suministrar de 34 a 100 µl de una solución de concentración comprendida entre 1 y 2% en peso de dihidrato de acitromicina, especialmente comprendida entre 1 y 1,5 % en
20 peso de dihidrato de acitromicina, o entre 1,5 y 2% en peso de dihidrato de acitromicina, en un vehículo oleoso esencialmente compuesto de triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media y sin conservantes.

15 15. Envase según la reivindicación 14, en el cual los frascos monodosis están individualmente realizados en forma de ampollas en material plástico que forma una boquilla de aplicación acabada en un cuello que se puede romper con la mano.

A2 42

PATENTE DE INVENCION

UTILIZACION DE LA ACITROMICINA PARA LA FABRICACION DE UN MEDICAMENTO DE TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OCULARES

5

Solicitante : LABORATOIRES THEA

Inventores : Jacques LUYCKX
Frédéric PILOTAZ
Pablo GOLDSCHMIDT

10

Resumen

La invención tiene como objeto el uso de la acitromicina para la fabricación industrial de un medicamento de tratamiento de las infecciones oculares, compuesto esencialmente de acitromicina en solución en un vehículo farmacéuticamente aceptable de triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media con una concentración de 1 a 2 % para aplicación dos veces al día por vía tópica en cada ojo, a tratar durante menos de cuatro días.

20

AB
43

poder tratar eficazmente las conjuntivitis bacterianas, y esto especialmente para el tracoma en las regiones de condiciones sanitarias inciertas.

El documento WO 02/083178, publicado por los presentes
5 inventores, describe composiciones oftálmicas para aplicación tópica a base de acitromina en tanto que principio activo. La molécula de acitromicina se encuentra presente en solución en un vehículo oleoso. El vehículo a utilizar, preferentemente, está esencialmente compuesto por triglicéridos de ácidos de cadena
10 lineal de longitud media (abreviado TCM). La concentración en acitromicina está preferentemente comprendida entre un 0,7 y un 2% en peso.

La presente invención procede del descubrimiento de que la composición particular a base de acitromicina en la gama de
15 concentración de 1 a 2% (expresado en peso de dihidrato de acitromicina) y en solución en un vehículo oleoso de este tipo en fase líquida, permite tratar eficazmente las patologías infecciosas que afectan a la esfera ocular en un reducido número de dosis repartidas en un corto período de tratamiento, ventajosamente
20 inferior a 4 días. Es manifiesto que esta particularidad es de gran importancia para una realización eficaz de los tratamientos en las regiones con elevado riesgo, donde las condiciones de vida favorecen la contaminación, o en poblaciones cuya educación o prácticas sanitarias dejan mucho que desear.

25 El reducido número de dosis diarias es igualmente una ventaja en las mismas condiciones. En la medida en que la invención conduce a llevar el tratamiento a instilaciones dos veces al día, el riesgo de negligencia y olvido es bastante menor, y un paciente que se ha curado al cabo de dos o tres días, como
30 máximo cuatro, tendrá poca tendencia a detener el tratamiento de manera prematura.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/000963

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/7052 A61K47/44 A61P31/00 A61P31/04 A61P27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/197340 A1 (LUYCKX JACQUES ET AL) 7 October 2004 (2004-10-07) cited in the application page 1, paragraphs 1,4,7 page 2, paragraphs 13,17,22 page 3, paragraphs 24,28-30	1-5,7-9, 12,13
Y	examples 1,11 page 7, paragraphs 79,80; claims 6,7	10,11, 14,15
Y	US 2003/206956 A1 (DAWSON CHANDLER R ET AL) 6 November 2003 (2003-11-06) page 1, paragraphs 3,12-14 page 3, paragraph 22-24 claims 9,27,29	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 2006

Date of mailing of the international search report

03/08/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

HOUYVET, C

45
45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2006/000963

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003/143259 A1 (ROY SAMIR ET AL) 31 July 2003 (2003-07-31) page 1, paragraphs 1,9 page 2, paragraphs 12,13 page 3, paragraph 35 page 4, paragraph 41 page 5, paragraphs 42,44 page 6, paragraph 51	1-15
Y	EP 0 925 789 A (PFIZER PRODUCTS INC) 30 June 1999 (1999-06-30) page 2, paragraphs 1,3-6,8	1-15

46
46

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2006/000963

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004197340 A1	07-10-2004	BR 0208367 A CA 2443728 A1 CN 1496270 A CZ 20032771 A3 EG 23169 A EP 1377316 A1 FR 2823441 A1 WO 02083178 A1 HR 20030907 A2 HU 0303864 A2 JP 2004526763 T MA 27005 A1 MX PA03009349 A PL 363538 A1 ZA 200307718 A	09-03-2004 24-10-2002 12-05-2004 14-01-2004 30-06-2004 07-01-2004 18-10-2002 24-10-2002 29-02-2004 01-03-2004 02-09-2004 20-12-2004 12-11-2004 29-11-2004 02-09-2004
US 2003206956 A1	06-11-2003	US 2003143259 A1	31-07-2003
US 2003143259 A1	31-07-2003	US 2003206956 A1	06-11-2003
EP 0925789 A	30-06-1999	AT 271390 T BR 9805318 A CA 2254682 A1 DE 69825128 D1 DE 69825128 T2 ES 2221127 T3 JP 11240838 A PT 925789 T	15-08-2004 11-04-2000 02-06-1999 26-08-2004 28-07-2005 16-12-2004 07-09-1999 29-10-2004

Reçu le
Receipt acknowledged

- 6 SEP. 2007

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT Cab. THIBON-LITTAYE
B.P. 19 F - 78160 MARLY LE ROI

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

THIBON, LITTAYE, Annick
Cabinet Thibon Littaye
BP 19
F-78164 Marly-le-roi Cedex
FRANCE

Date d'expédition (jour-mois-année)
28 août 2007 (28.08.2007)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
TH16-011B WO

Demande internationale n°
PCT/IB2006/000963

NOTIFICATION IMPORTANTE

Date du dépôt international (jour-mois-année)
21 avril 2006 (21.04.2006)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☐ le déposant ☒ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse

PILOTAZ Jacques
33, Voie Romaine
F-63400 Chamalieres
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

Domicile (nom de l'Etat)

n° de téléphone

n° de télécopieur

n° de téléimprimeur

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne ☒ le nom ☐ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse

PILOTAZ, Frédéric
33, Voie Romaine
F-63400 Chamalieres
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

Domicile (nom de l'Etat)

n° de téléphone

n° de télécopieur

n° de téléimprimeur

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☐ à l'office récepteur ☒ aux offices désignés concernés
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale ☐ aux offices élus concernés
☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international ☐ autre destinataire :

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé

Sayegh Nadine

n° de télécopieur +41 22 910 06 10

e-mail ro.ib@wipo.int

n° de téléphone +41 22 338 86 79

43
A8

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 0504069 22/04/2005 FR		(51) Int Cl: A61K 31/7052 (71) Solicitante(s) LABORATOIRES THEA (72) Inventor(es) JACQUES LUYCKX Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 22/11/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21/04/2006 No. de solicitud PCT/IB2006/000963		(87) Publicación internacional Fecha: 26/10/2006 N° publicación: WO 2006/111844 A1	
(54) Título: UTILIZACION DE LA ACITROMICINA PARA LA FABRICACION DE UN MEDICAMENTO DE TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OCULARES.			

Reivindicación(es):

1. Utilización de la acitromicina para la fabricación industrial de un medicamento de tratamiento de las infecciones oculares, esencialmente compuesto de acitromicina con la concentración de 1 al 2 % en solución en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable de triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media, para aplicación dos veces al día por vía tópica en cada ojo a tratar durante menos de cuatro días.

2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada en que la acitromicina está presente en solución en los triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media a una concentración comprendida entre 1 y 1,5 % en peso de dihidrato de acitromicina.

3 Utilización según la reivindicación 2, caracterizada en que la acitromicina está presente en solución en los triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media a una concentración comprendida en 1,3 y 1,5 % en peso de dihidrato de acitromicina.

4. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada en que la acitromicina está presente en solución en los triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media a una concentración comprendida entre 1,5 y el 2% en peso de dihidrato de acitromicina.

5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento a administrar durante un periodo de 2 ó 3 días.

6. Utilización según la reivindicación 5, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del tracoma a administrar en cuatro instalaciones, de una dosis por ojo, repartidas en un periodo de dos días.

7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la fabricación de un medicamento envasado en frasco monodosis.

8. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de un medicamento que no contenga agentes conservantes.

9. Utilización de la acitromicina para la fabricación de un medicamento de tratamiento de las infecciones oculares en la persona, especialmente las de tipo tracoma, en el cual la acitromicina está presente a una concentración comprendida entre 1 y 2 % en peso de dihidrato de acitromicina, especialmente comprendida entre 1 y 1,5 % en peso de dihidrato de acitromicina, en solución en un vehículo compuesto de triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media, y dicho medicamento se debe administrar en dos aplicaciones al día por vía tópica, durante un periodo de dos o tres días.

10. Medicamento para el tratamiento de las conjuntivitis bacterianas, especialmente el tracoma, caracterizado en que se presenta en cajas de cuatro o seis frascos monodosis, contenido cada uno la cantidad necesaria para poder suministrar de 34 a 100 µl de una solución de concentración comprendida entre 1 y 2 % en peso de dihidrato de acitromicina, especialmente comprendida entre 1 y 1,5 % en peso de dihidrato de acitromicina, o entre 1,5 y 2 % en peso de dihidrato de acitromicina, en un vehículo oleoso esencialmente compuesto de triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media y sin conservante.

49
49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-122629- -00000-0000

Fecha: 2007-11-20 17:12:49 Dep: 2020 NULCRLACIONE
Tps: 11 PATENTEDY: Evt: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 91,025
FECHA : NOVIEMBRE 7 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48825373	07/11/2007	48,438,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

001016189.-841-001-4



No. 07-122629- -00000-0000

Fecha: 2007-11-20 17:12:49

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Eve

For



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [4]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

20 NOV. 2007

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

51

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

REFERENCIA	Radicación No.	7 122629
	Solicitud internacional	PCT/IB2006/000963
	Fecha inicio fase nacional	22/11/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

16743

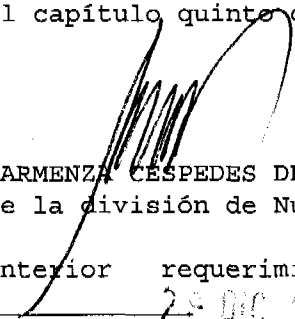
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad XXXXXXXXXXXX, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 28 DIC 2007
adpall