

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 799 185**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/436** (2006.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

**A61K 31/675** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014 PCT/JP2014/056416**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14142146**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014 E 14763999 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 2974728**

54 Título: **Agente terapéutico para la disfunción meibomiana**

30 Prioridad:

**13.03.2013 JP 2013050766**

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

**15.12.2020**

73 Titular/es:

**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)  
9-19, Shimoshinjo 3-chome Higashiyodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 533-8651, JP**

72 Inventor/es:

**MIYAKE, HIDEKI;  
ODA, TOMOKO y  
SHII, DAISUKE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 799 185 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Agente terapéutico para la disfunción meibomiana

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden sirolimus para uso en la supresión de la obstrucción de la glándula meibomiana y/o la telangiectasia alrededor de los orificios de la glándula meibomiana.

5 La glándula meibomiana está presente en el tarso, es una glándula sebácea que tiene orificios en los márgenes superior e inferior del párpado, y un lípido secretado por la glándula meibomiana desempeña una variedad de funciones en el ojo externo.

10 En el documento no de patente 1, se ha descrito que entre los pacientes que visitan oftalmología que apelan síntomas como molestias oculares, como una queja principal, la disfunción de la glándula meibomiana (en lo sucesivo, también denominada "MGD") se convierte en una causa de la misma en una importante proporción, y la disminución de la calidad de vida es causada en muchos pacientes.

15 Sin embargo, nunca se ha conocido un método de tratamiento eficaz para la MGD y, sin embargo, en primer lugar, nunca ha estado presente una definición clara para la MGD o los criterios de diagnóstico. Por lo tanto, en los últimos años, hay movimientos mundiales para definir la MGD como una enfermedad independiente y para preparar sus criterios de diagnóstico, y en Japón, la MGD se ha definido como una enfermedad "que es un estado en el que la función de la glándula meibomiana causa anomalía en forma difusa por diversas causas, y está acompañada de molestias oculares crónicas" (véase el documento no de patente 1).

20 Además, en el documento no de patente 1, se ha descrito que la MGD se clasifica en un tipo de secreción disminuida de MGD y un tipo de secreción incrementada de MGD, y en el tipo de secreción disminuida de MGD, también se ha descrito que la secreción de lípidos de la glándula meibomiana se reduce por la obstrucción de los orificios de la glándula meibomiana y similares. Además, en el documento no de patente 1, también se ha descrito que tres de los <1> síntomas subjetivos, tales como molestias oculares, <2> signos/hallazgos sobre anomalías alrededor de los orificios de la glándula meibomiana, como la vasodilatación, y <3> signos/hallazgos sobre la obstrucción en los orificios de la glándula meibomiana son positivos y se diagnostica como una disminución de la secreción de tipo MGD.

25 Incidentalmente, como una enfermedad que genera en la glándula meibomiana, se conoce chalazión, orzuelo interno, etc., además de la MGD, y en el documento no de patente 1, se describe que estas enfermedades son enfermedades tóxicas y son enfermedades diferentes de la MGD en las cuales la glándula meibomiana está obstruida en forma difusa. Además, la MGD a veces causa una evaporación que promueve un tipo de ojo seco, en el documento no de patente 1, se ha descrito que hay un caso en el que no se acompaña el ojo seco dependiendo de la cantidad de líquido lagrimal, un término de la enfermedad o un grado de severidad.

30 En el documento no de patente 2, se ha descrito un método de clasificación de MGD en los EE. UU., y también se ha descrito que el tipo de secreción disminuida de MGD (MGD en estado de bajo suministro) puede clasificarse adicionalmente en dos de "MGD hiposecretora (hiposecreción meibomiana)" y "MGD obstructiva (obstrucción de la glándula meibomiana)". Además, en el documento no de patente 2, se ha sugerido que la MGD es una de las enfermedades que causan blefaritis posterior.

35 Se sabe que el sirolimus (también denominado rapamicina) es un inmunosupresor, y se ha utilizado como preparación oral en los EE. UU., etc. También se ha sabido que un derivado (en adelante denominado a veces "derivado de sirolimus") en que una parte de la estructura de sirolimus ha sido modificada tiene una actividad similar a la del sirolimus, y en el derivado de sirolimus, están contenidos deforolimus, everolimus, temsirolimus, zotarolimus, biolimus, novolimus, etc.

40 En el documento de patente 1, se ha descrito una composición oftálmica que comprende un inhibidor de mTOR tal como sirolimus, everolimus, temsirolimus, etc., un primer tensioactivo que tiene un índice HLB superior a aproximadamente 10 y un segundo tensioactivo que tiene un índice HLB superior a aproximadamente 13. Sin embargo, en el documento de patente 1, nunca se ha descrito si el inhibidor de mTOR tiene un efecto de tratamiento sobre la MGD o no.

45 Además, en el documento de patente 2, se ha sugerido que un derivado de ácido piperólico como la rapamicina puede tratar el trastorno de la visión y, en el trastorno de la visión, están contenidos el carcinoma de glándula meibomiana y el orzuelo interno (orificio interno de la glándula meibomiana). Sin embargo, el carcinoma de la glándula meibomiana es una enfermedad claramente diferente de la MGD y, como se indicó anteriormente, el orzuelo interno es una enfermedad también diferente de MGD.

50 Como se mencionó anteriormente, en los documentos de patente 1 y 2, no hay descripción ni sugerencia sobre si el presente compuesto tiene un efecto de tratamiento sobre MGD o no.

Además, tampoco está claro para los expertos en la técnica si un medicamento que puede tratar el ojo seco o la blefaritis posterior puede prevenir y/o tratar la MGD por sí misma.

5 En este contexto, el documento WO 00/09109 A2 describe composiciones farmacéuticas que comprenden derivados del ácido pipercolico, así como métodos respectivos para tratar un trastorno de la visión, mejorar la visión, tratar el deterioro de la memoria o mejorar el rendimiento de la memoria. Además, el documento WO 2013/126599 A1 describe métodos para diagnosticar la disfunción de la glándula meibomiana, determinar la gravedad de la misma y evaluar la eficacia de un tratamiento respectivo. Además, el documento WO 2014/041071 A1 describe composiciones que comprenden alcanos semifluorados y un compuesto que es sensible o propenso a la oxidación, así como sus usos en oftalmología. Además, el documento WO 2012/142145 A1 describe métodos para prevenir o tratar trastornos de la piel que exhiben telangiectasia, que comprenden la administración de un inhibidor de mTOR. Finalmente, el documento WO 2009/025763 A2 describe composiciones para inhibir la función de IL-1 y métodos respectivos para tratar enfermedades inflamatorias de tejidos oculares y anexiales.

**Documentos de patente**

Documento de patente 1: JP 2010-540682A

Documento de Patente 2: JP 2002-522485A

**Documentos no de patente**

15 Documento no de patente 1: Journal of the Eye, 27(5), 627-631 (2010)

Documento no de patente 2: Investigative Ophthalmology & Visual Science, 52(4), 1930-1937 (2011))

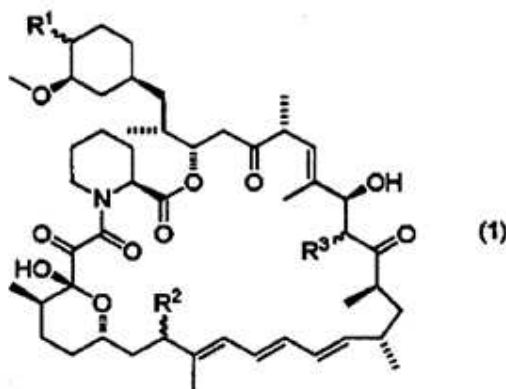
Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente profiláctico y/o terapéutico para la disfunción de la glándula meibomiana (MGD).

La presente invención se refiere a los siguientes artículos:

- 20 1. Una composición farmacéutica que comprende sirolimus a una concentración de 0,01 a 0,5% (p/v) como único ingrediente activo para uso en la supresión de la obstrucción de la glándula meibomiana y/o telangiectasia alrededor de los orificios de la glándula meibomiana, en donde la composición se administra por administración de instilación 1 a 2 veces por día, y en donde una forma de dosificación para la composición es una gota para los ojos.
- 25 2. La composición farmacéutica para uso según el artículo 1, que comprende sirolimus a una concentración de 0,1% (p/v).
- 3. La composición farmacéutica para uso según el artículo 1 o el artículo 2, en donde la obstrucción de la glándula meibomiana y/o la telangiectasia alrededor de los orificios de la glándula meibomiana es una causa de ojo seco.
- 4. La composición farmacéutica para uso según uno cualquiera de los artículos 1 a 3, en donde la gota para ojos es una suspensión o una emulsión.
- 30 5. La composición farmacéutica para usar según uno cualquiera de los artículo 1 a 4, en donde la composición se administra por administración de instilación una vez al día.

Los presentes inventores han estudiado intensamente para buscar un agente profiláctico y/o terapéutico para la disfunción de la glándula meibomiana (MGD), y como resultado, han encontrado que un compuesto representado por la fórmula (1):

[Fórmula 2]



35 en donde

- 5 R<sup>1</sup> representa un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, grupo hidroximetoxi, grupo etoxi, grupo 1-hidroxietoxi, grupo 2-hidroxietoxi, grupo 2-metoxietoxi, grupo 2-etoxietoxi, un grupo formiloxi, un grupo carboxioxi, un grupo acetoxi, un grupo hidroxiacetoxi, un grupo propioniloxi, un grupo 2-hidroxipropioniloxi, un grupo 3-hidroxipropioniloxi, un grupo 2-metilpropioniloxi, un grupo 2-(hidroximetil)-propioniloxi, un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propioniloxi, un grupo 2,2-dimetilpropioniloxi, un grupo 2-(hidroximetil)-2-metilpropioniloxi, un grupo 2,2-bis(hidroximetil)propioniloxi, un grupo metilfosfinoiloxi, un grupo dimetilfosfinoiloxi o un grupo 1H-tetrazol-1-ilo;
- R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo mercapto o un grupo metililo;
- R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo metoxi;
- una línea ondulada representa que el átomo de carbono unido a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> puede tomar la configuración de S o R,
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede reducir una cantidad de obstrucciones en los orificios de la glándula meibomiana, y el compuesto de la fórmula (1) mencionada anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un efecto de tratamiento sobre la MGD y suprime la obstrucción de la glándula meibomiana.
- Es decir, en la presente memoria se describe un agente profiláctico y/o terapéutico para la disfunción de la glándula meibomiana (MGD), que comprende el compuesto de la fórmula (1) mencionada anteriormente (el presente compuesto) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo (en lo sucesivo, a veces denominado "el presente agente").
- 15 Un compuesto descrito en la presente memoria es un compuesto, en la fórmula (1) mencionada anteriormente, en donde R<sup>1</sup> representa un grupo hidroxilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo 2-etoxietoxi, un grupo 2,2-bis(hidroximetil)propioniloxi, un grupo dimetilfosfinoiloxi o un grupo 1H-tetrazol-1-ilo; R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi o un grupo metililo; y R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 Además, el presente compuesto es preferiblemente un compuesto, en la fórmula (1) mencionada anteriormente, en donde R<sup>1</sup> representa un grupo hidroxilo o un grupo dimetilfosfinoiloxi; R<sup>2</sup> representa un grupo metoxi; R<sup>3</sup> representa un grupo metoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 Además, un compuesto descrito en la presente memoria es sirolimus, deforolimus, everolimus, temsirolimus, zotarolimus, biolimus, novolimus, 7-epi-rapamicina, 7-tiometil-rapamicina, 7-epi-tiometil-rapamicina, 7-demetoxi-rapamicina, 32-demetoxi-rapamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables, particularmente preferiblemente sirolimus, deforolimus o una sal de los mismos.
- 30 Además, una forma de administración del presente agente es preferiblemente la administración por instilación o la administración a la piel del párpado.
- Además, una forma de dosificación del presente agente es preferiblemente una gota para los ojos, una pomada oftálmica o una pomada (excluyendo una pomada oftálmica), y las características de la gota para los ojos es preferiblemente una suspensión o una emulsión.
- 35 Además, se describe en la presente memoria una composición para suprimir la obstrucción de la glándula meibomiana que comprende el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo (en lo sucesivo, a veces denominado "la presente composición").
- El ingrediente activo de la presente composición es sirolimus, o una sal del mismo.
- 40 Además, se describe en la presente memoria una composición farmacéutica para la profilaxis y/o el tratamiento de la disfunción de la glándula meibomiana (MGD) que comprende el compuesto de la fórmula (1) mencionada anteriormente (el presente compuesto) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un aditivo farmacéuticamente aceptable.
- Además, se describe en la presente memoria el compuesto de la fórmula (1) mencionada anteriormente (el presente compuesto) para uso en la supresión de la obstrucción de la glándula meibomiana.
- 45 Además, se describe en la presente memoria el compuesto de la fórmula (1) mencionada anteriormente (el presente compuesto) para uso en la supresión de telangiectasia alrededor de los orificios de la glándula meibomiana.
- Además, se describe en la presente memoria el compuesto de la fórmula (1) mencionada anteriormente (el presente compuesto) para uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la disfunción de la glándula meibomiana (MGD).
- Además, se describe en la presente memoria el uso del compuesto de la fórmula (1) mencionada anteriormente (el presente compuesto) para la fabricación de una composición para suprimir la obstrucción de la glándula meibomiana.

Además, se describe en la presente memoria el uso del compuesto de la fórmula (1) mencionada anteriormente (el presente compuesto) para la fabricación de una composición para suprimir la telangiectasia alrededor de los orificios de la glándula meibomiana.

5 Además, se describe en la presente memoria un uso del compuesto de la fórmula (1) mencionada anteriormente (el presente compuesto) para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la disfunción de la glándula meibomiana (MGD).

Además, se describe en la presente memoria un método para suprimir la obstrucción de la glándula meibomiana, que comprende administrar el compuesto de la fórmula (1) mencionada anteriormente (el presente compuesto) a un ser humano o un animal.

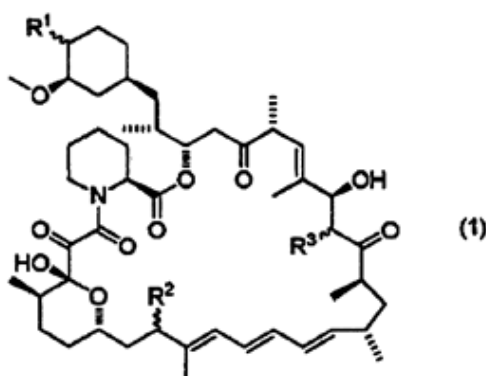
10 Además, se describe en la presente memoria un método para suprimir la telangiectasia alrededor de los orificios de la glándula meibomiana, que comprende administrar el compuesto de la fórmula (1) mencionada anteriormente (el presente compuesto) a un ser humano o un animal.

15 Aún además, se describe en la presente memoria un método para la profilaxis y/o el tratamiento de la disfunción de la glándula meibomiana (MGD), que comprende administrar el compuesto de la fórmula (1) mencionada anteriormente (el presente compuesto) a un ser humano o un animal.

El compuesto de la fórmula (1) mencionada anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil como agente profiláctico y/o terapéutico para la disfunción de la glándula meibomiana (MGD).

(A) Un compuesto descrito en la presente memoria es un compuesto en el que los grupos respectivos son los grupos que se muestran a continuación en el compuesto representado por la fórmula (1):

[Fórmula 3]



20 (A1) R<sup>1</sup> representa un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo hidroximetoxi, un grupo etoxi, un grupo 1-hidroxietoxi, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo 2-metoxietoxi, un grupo 2-etoxietoxi, un grupo formiloxi, un grupo carboxioxi, un grupo acetoxi, un grupo hidroxiacetoxi, un grupo propioniloxi, un grupo 2-hidroxipropioniloxi, un grupo 3-hidroxipropioniloxi, un grupo 2-metilpropioniloxi, un grupo 2-(hidroximetil)propioniloxi, un grupo 3-hidroximetilpropioniloxi, un grupo 2,2-dimetilpropioniloxi, un grupo 2-(hidroximetil)-2-metilpropioniloxi, un grupo 2,2-bis(hidroximetil)propioniloxi, un grupo metilfosfinoiloxi, un grupo dimetilfosfinoiloxi o un grupo 1H-tetrazol-1-ilo;

25 (A2) R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo mercapto, un grupo metiltio, un grupo fenilo, un grupo 2,4,6-trihidroxifenilo o un grupo 2,4,6-trimetoxifenilo; y

(A3) R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo metoxi.

30 Es decir, el compuesto es un material en el que el grupo respectivo enumerado en (A1), (A2) y (A3) mencionados anteriormente se combinan en el compuesto representado por la fórmula (1) mencionada anteriormente.

(B) Como ejemplo del compuesto, puede mencionarse un compuesto en donde los grupos respectivos son los grupos mostrados a continuación en el compuesto representado por la fórmula (1) mencionada anteriormente.

35 (B1) R<sup>1</sup> representa un grupo hidroxilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo 2-etoxietoxi, un grupo 2,2-bis(hidroximetil)propioniloxi, un grupo dimetilfosfinoiloxi o un grupo 1H-tetrazol-1-ilo;

(B2) R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo metiltio o un grupo 2,4,6-trimetoxifenilo; y

(B3) R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi.

Es decir, un ejemplo preferido del presente compuesto es un material en el que el grupo respectivo enumerado en (B1), (B2) y (B3) mencionados anteriormente se combinan en la fórmula (1) mencionada anteriormente.

(C) Como otro ejemplo del compuesto, puede mencionarse un compuesto en el que los grupos respectivos son grupos mencionados a continuación en la fórmula (1) mencionada anteriormente.

5 (C1) R<sup>1</sup> representa un grupo hidroxilo, un grupo 2-hidroxiecto, un grupo 2-etoxiecto, un grupo 2,2-bis(hidroxiectil)propionilocto o un grupo dimetilfosfinocto;

(C2) R<sup>2</sup> representa un grupo metocti;

(C3) R<sup>3</sup> representa un grupo metocti;

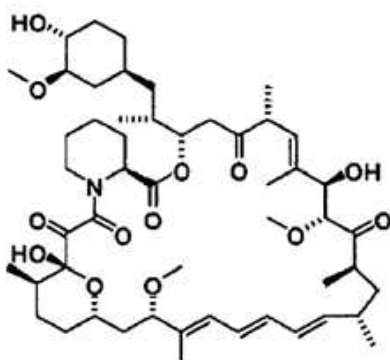
10 Es decir, un ejemplo del compuesto es un material en el que los grupos respectivos enumerados en (C1), (C2) y (C3) mencionados anteriormente se combinan en el compuesto representado por la fórmula (1) mencionada anteriormente.

En la fórmula (1) mencionada anteriormente, una línea ondudada representa que el átomo de carbono unido a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> puede tomar la configuración de S o R, y el átomo de carbono unido a R<sup>1</sup> preferiblemente tiene una configuración R, y cuando R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> no es un átomo de hidrógeno, el átomo de carbono unido a R<sup>2</sup> preferiblemente tiene una configuración S, y el átomo de carbono unido a R<sup>3</sup> preferiblemente tiene una configuración R.

15 Los ejemplos específicos del compuesto según la fórmula descrita son los siguientes:

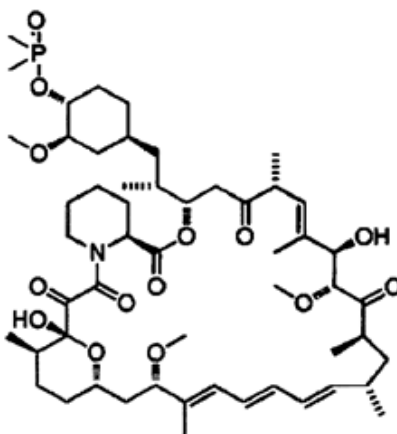
- Sirolimus

[Fórmula 4]



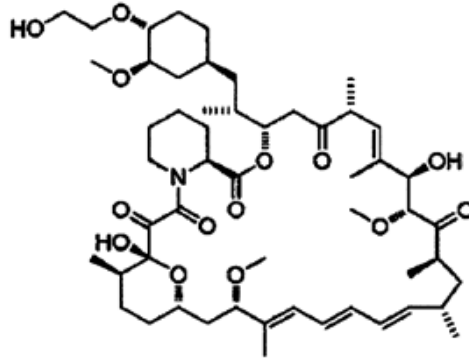
- Deforolimus

[Fórmula 5]



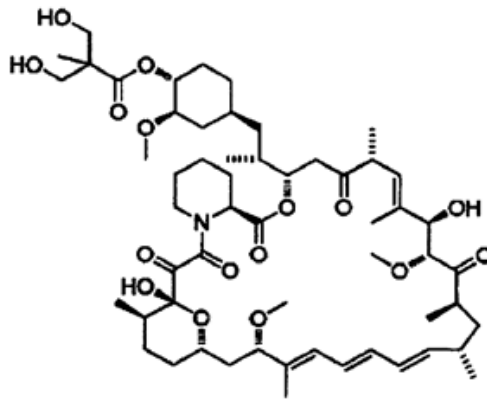
- Everolimus

[Fórmula 6]



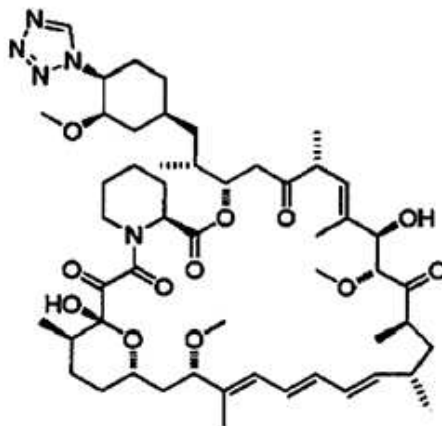
- Temsirolimus

[Fórmula 7]



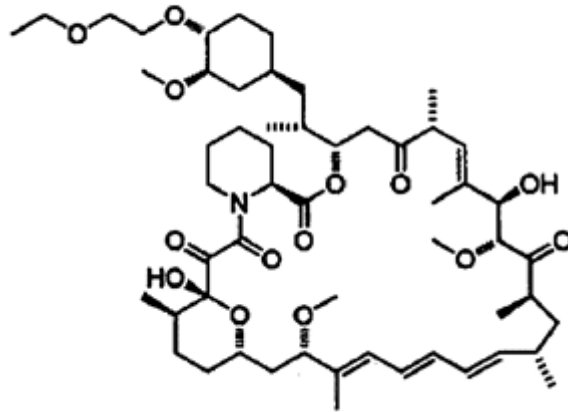
- Zotarolimus

[Fórmula 8]



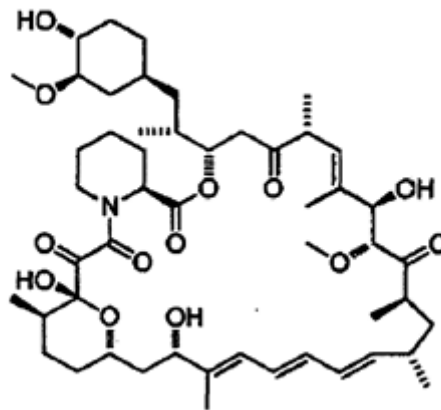
- Biolimus

[Fórmula 9]



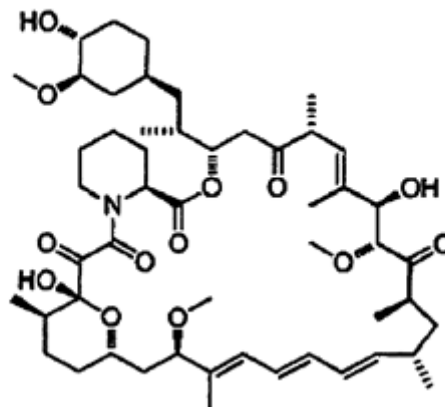
- Novolimus

[Fórmula 10]



- 7-Epi-rapamicina

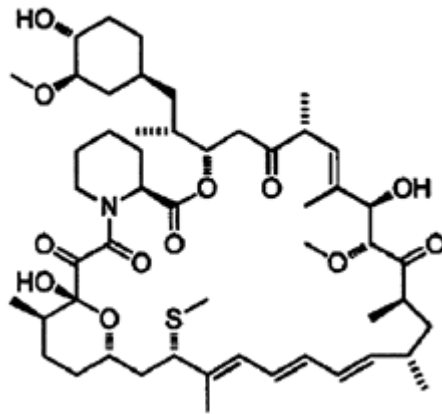
[Fórmula 11]





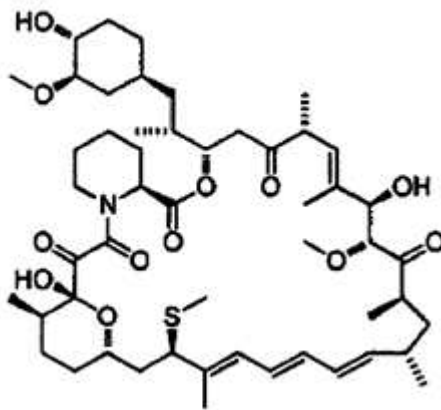
- 7-Tiometil-rapamicina

[Fórmula 12]



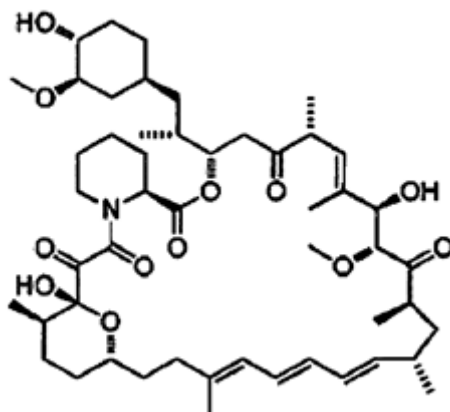
- 7-Epi-tiometil-rapamicina

[Fórmula 13]



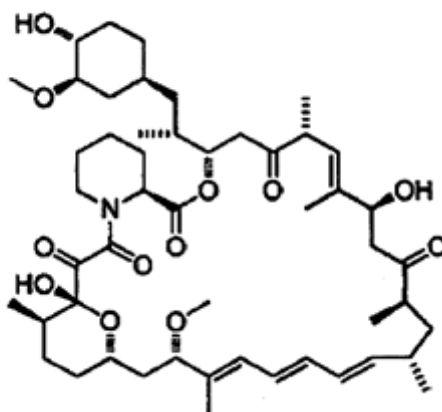
- 7-Demetoxi-rapamicina

[Fórmula 14]



- 32-Demetoxi-rapamicina

[Fórmula 15]



Ejemplos específicos del compuesto son sirolimus o deforolimus, y sirolimus es el compuesto de la presente invención.

- 5 El presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede prepararse según el método habitual en el campo de la química sintética orgánica, y en particular, con respecto al sirolimus, que está disponible comercialmente de LKT laboratories, Inc., (Número de catálogo: R0161) puede ser utilizado. Además, con respecto al deforolimus, se puede preparar según el método descrito en el documento JP 2005-516065A.

- 10 Se puede mencionar la sal farmacéuticamente aceptable del presente compuesto, por ejemplo, una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; una sal con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido glucónico, ácido glucoheptónico, ácido glucurónico, ácido tereftálico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido hipúrico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido poligalacturónico, ácido esteárico, ácido tánico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, laurilsulfato, metil sulfato, ácido naftalenosulfónico y ácido sulfosalicílico; una sal de amonio cuaternario con bromuro de metilo y yoduro de metilo; y una sal con un ion halógeno que incluye un ion bromo, un ion cloro y un ion yodo.

Además, el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable puede tomar la forma de un hidrato o un solvato.

- 20 Cuando existe un isómero geométrico o un isómero óptico en el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el(los) isómero(s) o una sal de los mismos también se incluyen en la presente memoria. Además, cuando existe un tautomerismo de protones en el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el(los) tautómero(s) o una sal de los mismos también se incluyen en la presente memoria.

- 25 Cuando el polimorfismo cristalino y un grupo de polimorfismo cristalino (sistema de polimorfismo cristalino) existen en el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable (que incluye un hidrato o un solvato), estos polimorfos cristalinos y el grupo polimorfismo cristalino (sistema de polimorfismo cristalino) también se incluyen en la presente memoria. Aquí, el grupo de polimorfismo cristalino (sistema de polimorfismo cristalino) significa una forma cristalina en las etapas respectivas cuando la forma cristalina cambia por las condiciones y estados de preparación, cristalización, preservación, etc., de estos cristales (incidentalmente, el estado después de la formulación también está contenido en los estados anteriores) y todos los procesos.

El presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse para una profilaxis y/o un tratamiento de la disfunción de la glándula meibomiana (MGD).

- 35 La definición de la disfunción de la glándula meibomiana (MGD) es, por ejemplo, "un estado en el que la función de la glándula meibomiana causa anormalidad en forma difusa por diversas causas, que se acompaña de molestias oculares crónicas". Aquí, "el estado en el que la función de la glándula meibomiana causa anormalidad en forma difusa" significa que, por ejemplo, la anormalidad no tópica de la glándula meibomiana se reconoce en el chalazión, el orzuelo interno, etc., sino la anormalidad de la glándula meibomiana, como la telangiectasia, la obstrucción en los orificios de la glándula meibomiana, etc., se reconocen en forma difusa. Además, la MGD se clasifica en un tipo de secreción disminuida de MGD (estado de bajo suministro) y un tipo de secreción incrementada de MGD (estado de alto suministro), además de que el tipo de secreción disminuida de MGD (estado de bajo suministro MGD), puede

mencionarse "MGD hiposecretora (hiposecreción meibomiana) "y" MGD obstructiva (obstrucción de la glándula meibomiana)".

5 En el tipo de secreción disminuida de MGD, la secreción de lípidos de la glándula meibomiana se reduce por la obstrucción en los orificios de la glándula meibomiana, etc. Además, en el tipo de secreción aumentada de MGD, la secreción de lípidos de la glándula meibomiana se incrementa por varias causas.

Por otro lado, un estado en el que se puede admitir la obstrucción de los orificios de la glándula meibomiana, pero no se acompaña ningún síntoma subjetivo, a veces se denomina, por ejemplo, "infarto de la glándula meibomiana (concreción de la glándula meibomiana)", y el infarto de la glándula meibomiana también se incluye y en MGD y en la presente memoria.

10 Como MGD que puede tratarse con el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prefiere particularmente la disminución de la secreción de tipo MGD.

A propósito, como se explica en la columna de la técnica anterior, la MGD a veces se convierte en una causa del ojo seco y tiene la posibilidad de causar blefaritis posterior.

15 La MGD contiene "MGD que se acompaña de ojo seco y/o blefaritis posterior (complicada)", "MGD que se convierte en una causa de ojo seco y/o blefaritis posterior", "MGD que no se acompaña de ojo seco (no complicada)", "MGD que no se convierte en una causa de ojo seco", "MGD que no se acompaña de blefaritis posterior (no complicada)" y "MGD que no se convierte en una causa de blefaritis posterior".

20 Como se usa en la presente memoria, "agente profiláctico y/o terapéutico para la MGD" significa un medicamento que previene y/o trata la MGD. Aquí, "para tratar y/o prevenir la MGD" significa que, entre los tres índices admitidos por el paciente con MGD descritos en el documento no de patente 1 mencionado anteriormente (<1> síntoma subjetivo tal como molestia ocular, <2> signos/hallazgos sobre anomalidades alrededor de los orificios de la glándula meibomiana, tales como vasodilatación, y <3> signos/hallazgos sobre obstrucción en los orificios de la glándula meibomiana), al menos se puede reconocer una mejora en "los signos/hallazgos sobre obstrucción en los orificios de la glándula meibomiana", preferiblemente se pueden reconocer mejoras en "los signos/hallazgos en anomalidades alrededor de los orificios de la glándula meibomiana como la vasodilatación" y en los "signos/hallazgos en la obstrucción en los orificios de la glándula meibomiana".

La mejora en "los signos/hallazgos sobre anomalidades alrededor de los orificios de la glándula meibomiana como la vasodilatación" significa que, por ejemplo, se suprime la telangiectasia alrededor de los orificios de la glándula meibomiana, etc.

30 Como se usa en la presente memoria, "suprimir la telangiectasia alrededor de los orificios de la glándula meibomiana" significa que, por ejemplo, "los signos/hallazgos sobre anomalidades alrededor de los orificios de la glándula meibomiana signos/hallazgos de vasodilatación" deben resolverse.

La mejora en "los signos/hallazgos sobre la obstrucción en los orificios de la glándula meibomiana" significa que, por ejemplo, se suprime la obstrucción de los orificios de la glándula meibomiana.

35 Como se usa en la presente memoria, "suprimir la obstrucción de la glándula meibomiana" significa que, por ejemplo, "los signos/hallazgos sobre la obstrucción en los orificios de la glándula meibomiana" deben resolverse.

En la presente memoria, el presente agente o la presente composición pueden contener un ingrediente activo distinto del presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y pueden contener el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo único.

40 En la presente memoria, el presente agente o la presente composición pueden administrarse al paciente, por ejemplo, por vía oral o parenteral, y preferiblemente administrarse por vía parenteral. Como forma de administración parenteral, puede mencionarse la administración de instilación (incluyendo la instilación de una pomada oftálmica), la administración subconjuntival, la administración al interior del saco conjuntival, la administración bajo la cápsula de Tenon, etc., y la administración de instilación es particularmente preferida.

45 Además, la forma de administración parenteral también puede contener, por ejemplo, administración dérmica, y en la administración dérmica, se prefiere particularmente la administración a la piel del párpado.

50 En la presente memoria, la preparación que contiene el compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo se formula en una forma de dosificación adecuada para la administración con un aditivo farmacéuticamente aceptable, si es necesario. Se puede mencionar la forma de dosificación adecuada para la administración oral, por ejemplo, cápsulas, gránulos finos, gránulos, polvos, píldoras, comprimidos, etc. También se puede mencionar la forma de dosificación adecuada para la administración parenteral, por ejemplo, gotas para los ojos, pomadas oftálmicas, pomadas (excluyendo pomadas oftálmicas), inyecciones, una preparación para implante intraocular (incluyendo el tapón puntual), agentes intercalantes, yesos, geles, etc. Incidentalmente, estos pueden prepararse utilizando técnicas habituales generalmente utilizadas en el campo de la

técnica. Además, el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede hacer una formulación que se hace como DDS (sistema de administración de fármacos) tal como una microesfera.

5 Como se indicó anteriormente, el presente agente o la presente composición se somete preferiblemente a administración por instilación, de modo que la forma de dosificación preferida del presente agente o la presente composición son gotas para los ojos o pomadas oftálmicas, y las gotas para los ojos son particularmente preferidas. Incidentalmente, cuando el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se prepara como gotas para los ojos, las características de las gotas para los ojos pueden ser una disolución de tipo disuelto (gotas para los ojos disueltas), una suspensión (gotas para los ojos de tipo suspendido) o una emulsión (gotas para ojos en emulsión), preferiblemente una suspensión o una emulsión.

10 Además, como se indicó anteriormente, el presente agente o la presente composición se somete preferiblemente a la administración a la piel del párpado, de modo que la forma de dosificación preferida del presente agente o la presente composición es pomadas (excluyendo las pomadas oftálmicas).

15 Al presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede añadir seleccionando opcionalmente, por ejemplo, un excipiente tal como celulosa microcristalina, lactosa, glucosa, D-manitol, fosfato de calcio dibásico anhidro, almidón y sacarosa; un desintegrador tal como carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón, almidón parcialmente pregelatinizado e hidroxipropilcelulosa de bajo grado sustituido; un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, almidón, almidón parcialmente pregelatinizado, polivinilpirrolidona y alcohol polivinílico; un lubricante tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, dióxido de silicio hidratado y aceite hidrogenado; un agente de recubrimiento tal como azúcar blanco refinado, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa y polivinilpirrolidona; un corrector tal como ácido cítrico, aspartamo, ácido ascórbico y mentol, para preparar cápsulas, gránulos finos, gránulos, polvos, píldoras o comprimidos.

25 En la presente memoria, las gotas para los ojos pueden prepararse seleccionando y usando, por ejemplo, un componente de aceite tal como triglicérido de ácido graso de cadena media (MCT); un isotonicificador tal como cloruro de sodio, cloruro de potasio y glicerina; un agente tamponador tal como fosfato de sodio, acetato de sodio y ácido  $\epsilon$ -aminocaproico; un tensioactivo tal como tiloxapol, poloxámero 188, monooleato de polioxietilensorbitán, estearato de polioxilo 40 y aceite de ricino endurecido con polioxietileno; un estabilizador tal como citrato de sodio y edetato de sodio; un conservante como cloruro de benzalconio y parabenos, según sea necesario. Un pH de las gotas para los ojos puede estar dentro del intervalo aceptable para una preparación oftálmica, y generalmente se prefiere en el intervalo de 4 a 8.

30 En la presente memoria, las pomadas oftálmicas o pomadas (excluyendo las pomadas oftálmicas) se pueden preparar usando una base de uso general, por ejemplo, vaselina blanca, parafina líquida, etc.

35 En la presente memoria, las inyecciones pueden prepararse seleccionando y usando, por ejemplo, un isotonicificador tal como cloruro de sodio; un agente tamponador tal como fosfato de sodio; un tensioactivo tal como monooleato de polioxietilensorbitán; un espesante tal como la metilcelulosa, dependiendo de la necesidad.

En la presente memoria, la preparación para el implante intraocular se puede preparar usando, por ejemplo, un polímero biodegradable tal como un ácido poliláctico, un ácido poliglicólico, un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y una hidroxipropilcelulosa.

40 En la presente memoria, los agentes de intercalación pueden prepararse pulverizando y mezclando, por ejemplo, un polímero biodegradable tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polímero de carboxivinilo y ácido poliacrílico, con el presente compuesto, y moldeo por compresión del polvo, y si es necesario se puede usar un excipiente, un aglutinante, un estabilizador y/o un ajustador de pH.

45 En la presente memoria, una dosis de administración del presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede cambiarse opcionalmente dependiendo de la forma de dosificación, la gravedad de los síntomas, la edad o el peso corporal del paciente a administrar, y el juicio de un médico, etc., y, por ejemplo, generalmente se puede administrar a una persona adulta por día de 0,000001 a 1,000 mg una vez o dividirse en varias veces.

50 Cuando el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se aplica a los ojos como gotas para los ojos, por ejemplo, las gotas para los ojos con una concentración del ingrediente activo de 0,0001 a 1% (p/v), preferiblemente de 0,001 a 1% (p/v), más preferiblemente 0,01 a 0,5% (p/v) pueden aplicarse a los ojos de una persona adulta una vez al día o dividirse en varias veces, preferiblemente 1 a 2 veces al día, más preferiblemente una vez al día.

55 Cuando el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se aplica a los ojos (instilación) como pomadas oftálmicas, o se administra a la piel del párpado como pomadas (excluyendo pomadas oftálmicas), por ejemplo, la pomadas oftálmicas con una concentración de 0,0001 a 1% (p/p), preferiblemente de 0,001 a 1% (p/p), más preferiblemente de 0,01 a 0,5% (p/p) puede aplicarse a los ojos (instilación) o administrarse en el párpado piel de una persona adulta una vez al día o dividida en varias veces.

Quando el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra como inyecciones, por ejemplo, la inyección que contiene 0,000001 a 1,000 mg de un ingrediente activo puede administrarse a una persona adulta una vez por día o dividirse en varias veces.

5 Cuando el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra como la preparación para implante intraocular, por ejemplo, la preparación para implante intraocular que contiene 0,000001 a 1,000 mg de un ingrediente activo se puede implantar a una persona adulta.

Quando el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra como agentes de intercalación, por ejemplo, el agente de intercalación que contiene 0,000001 a 1,000 mg de un ingrediente activo se puede intercalar a una persona adulta.

10 A continuación, se muestran los resultados de los ensayos farmacológicos y los ejemplos de preparación, y estos ejemplos están destinados a comprender mejor la presente invención y no a limitar el alcance de la presente invención.

**Ejemplos**

[Ensayo usando conejo administrado con adyuvante completo de Freund]

15 En un conejo administrado con adyuvante completo de Freund, se puede reconocer la telangiectasia alrededor de los orificios de la glándula meibomiana y la obstrucción en los orificios de la glándula meibomiana, que son similares a los signos/hallazgos de MGD. Se investigaron los efectos de sirolimus, que era un ejemplo representativo del presente compuesto sobre la telangiectasia y la obstrucción (véase el documento JP 2014-024835A).

(Preparación de la muestra)

20 Suspensión de sirolimus 0,1% (p/v): se preparó suspendiendo en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,01% (p/v). Incidentalmente, con respecto al sirolimus, se utilizó el adquirido de LKT Laboratories, Inc. (número de catálogo: R0161) (que es lo mismo en los siguientes ejemplos).

(Método de ensayo)

25 Se administraron 10 µL del adyuvante completo de Freund al párpado superior derecho (3 porciones) de aproximadamente 2 kg de conejos blancos japoneses machos, respectivamente. Después de 4 días desde la provocación, se observó alrededor de los orificios de la glándula meibomiana del párpado superior derecho utilizando una lámpara de hendidura, se evaluó un puntaje de telangiectasia y un puntaje de obstrucción en los orificios de la glándula meibomiana.

30 Incidentalmente, con respecto al puntaje de telangiectasia, según los criterios de las siguientes tablas 1 y 2, el margen del párpado del párpado superior se dividió por igual en tres fracciones del lado de la oreja, la parte central y el lado de la nariz, se evaluó el puntaje de telangiectasia alrededor de los orificios de la glándula meibomiana con respecto a las fracciones respectivas, y la suma de los puntajes de las tres fracciones se calculó como un puntaje por ojo. Aquí, la presencia o ausencia de dilatación de los capilares fue juzgada por el estado de si los capilares que generalmente no pueden reconocerse a simple vista pueden reconocerse o no como resultado de la dilatación del diámetro del vaso sanguíneo. Además, la presencia o ausencia de obstrucción de los orificios de la glándula meibomiana fue juzgada por el estado si los orificios de la glándula meibomiana están turbios o no.

[Tabla 1]

Puntaje	Estado de telangiectasia alrededor de los orificios de la glándula meibomiana
0	No se reconoció telangiectasia alrededor de los orificios de la glándula meibomiana en el estado abierto del párpado
1	La dilatación de varios capilares alrededor de los orificios de la glándula meibomiana se reconoció en el estado abierto del párpado
2	La dilatación moderada de los capilares o un ligero enrojecimiento alrededor de los orificios de la glándula meibomiana se reconoció en el estado abierto del párpado
3	El enrojecimiento y la dilatación avanzada de los capilares alrededor de los orificios de la glándula meibomiana se reconocieron en el estado abierto del párpado

[Tabla 2]

Puntaje	Grado	Estado de obstrucción en los orificios de la glándula meibomiana
0	Ninguno	Sin signos/hallazgos
1	Leve	Obstrucciones de 3 o menos
2	Moderado	Obstrucciones de 4 a 6
3	Avanzado	Obstrucciones de 7 o más

5 Los conejos se agruparon en un grupo administrado con solución salina fisiológica y un grupo administrado con suspensión de sirolimus al 0,1%, y se analizaron con 7 u 8 ojos en cada grupo, de modo que la fluctuación del valor promedio de los puntajes respectivos se hizo pequeña. Después del quinto día después de la provocación, se dejó caer una solución salina fisiológica (50 µl/ojo, dos veces al día) o una suspensión de sirolimus al 0,1% (50 µl/ojo, dos veces al día) en el ojo derecho durante 10 días. Después de los días 11 y 15 de la provocación, se observó alrededor de los orificios de la glándula meibomiana del párpado superior derecho utilizando una lámpara de hendidura, por lo que se evaluó el puntaje de telangiectasia y se midió el número de orificios obstructivos.

10 (Resultados del ensayo)

Los resultados del ensayo (puntaje de telangiectasia y valor promedio del número de orificios obstructivos) se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

	Puntaje de telangiectasia		Puntaje de obstrucción de orificios	
	Después del día 11	Después del día 15	Después del día 11	Después del día 15
Grupo administrado con solución salina fisiológica (N = 8)	5,0	5,1	3,8	4,4
Grupo administrado con suspensión de sirolimus al 0,1% (N = 7)	2,1	2,1	2,3	1,3

15 (Consideración)

La suspensión de sirolimus al 0,1% disminuyó el puntaje de telangiectasia alrededor de los orificios de la glándula meibomiana y el número de orificios obstructivos. Es decir, dado que sirolimus resolvió estas anomalías de la glándula meibomiana, se podría demostrar que el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un efecto de tratamiento para la MGD.

20 [Ensayo usando ratón sin pelo alimentado con alimentación HR-AD]

Se sabe que una alimentación HR-AD se alimenta a Hos: ratón sin pelo de la serie HR-1, podría reconocerse la obstrucción de los orificios de la glándula meibomiana similares a los signos/hallazgos de MGD (Solicitud de Patente Japonesa N.º 2012-137778). Por lo tanto, se investigaron los efectos de sirolimus y deforolimus, que son ejemplos representativos de los presentes compuestos sobre la obstrucción.

25 (Preparación de la muestra)

Suspensión de sirolimus al 0,1% (p/v): se preparó suspendiendo en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,01% (p/v).

Suspensión de deforolimus al 0,1% (p/v): se preparó suspendiendo en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,01% (p/v). Incidentalmente, el deforolimus utilizado en el presente ensayo se preparó según el método descrito en el documento JP 2005-516065A.

30 (Método de ensayo)

35 Los ratones sin pelo de la serie Hos: HR-1 macho de seis semanas de edad se agruparon en 5 ratones de un grupo alimentado con alimentación normal (alimentación CRF-1, disponible de Oriental Yeast Co., Ltd.) y 15 ratones de un grupo alimentado con alimentación HR-AD (disponible de Nosan Corporation), y se alimentaron con la alimentación normal o la alimentación HR-AD, respectivamente, que se tomaron espontáneamente. Después del día 28 del inicio de la alimentación, se observaron los orificios de la glándula meibomiana utilizando una lámpara de hendidura, y se

midieron varios orificios obstructivos entre los ocho orificios de la glándula meibomiana en el centro del párpado superior. Incidentalmente, la presencia o ausencia de obstrucción de los orificios de la glándula meibomiana fue juzgada por el estado si los orificios de la glándula meibomiana estaban turbios y elevados o no (véase el documento JP 2014-023526A).

- 5 Quince ratones del grupo alimentado con alimentación HR-AD se agruparon en un grupo administrado con solución salina fisiológica, un grupo administrado con suspensión de sirolimus al 0,1% y un grupo administrado con suspensión de deforolimus al 0,1% (5 ratones en cada grupo), y desde el día 29 del inicio de la alimentación, la solución salina fisiológica (2 µL/ojo, dos veces al día), la suspensión de sirolimus al 0,1% (2 µL/ojo, dos veces al día) o la suspensión de deforolimus al 0,1% (p/v) (2 µL/ojo, dos veces al día) se dejaron caer al ojo durante 28 días. Después del día 42 y del día 56 del inicio de la alimentación, se midieron varias obstrucciones de los orificios de la glándula meibomiana usando una lámpara de hendidura.

(Resultados del ensayo)

Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

	Número de orificios obstructivos	
	Día 42 después del inicio de la alimentación	Día 56 después del inicio de la alimentación
Grupo sin tratamiento (grupo alimentado con alimentación normal)	1,2	0,7
Grupo administrado con solución salina fisiológica	5,8	6,3
Grupo administrado con suspensión de sirolimus al 0,1%	0,7	0,0
Grupo administrado con suspensión de deforolimus al 0,1%	2,7	2,2

15

(Consideración)

La suspensión de sirolimus al 0,1% y la suspensión de deforolimus al 0,1% disminuyeron el número de obstrucciones de los orificios de la glándula meibomiana. Es decir, dado que sirolimus y deforolimus resolvieron las anomalías de la glándula meibomiana, se podría demostrar que los presentes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tienen un efecto de tratamiento para la MGD.

20

[Ejemplos de preparación]

Los fármacos descritos en la presente memoria se explican más específicamente haciendo referencia a los ejemplos de preparación.

Ejemplo de prescripción 1: Gota para los ojos (0,1% (p/v))

25 En 100 ml

Sirolimus	0,1 g
Triglicéridos de ácidos grasos de cadena media (MCT)	7,5 g
Cloruro de benzalconio	0,2 g
Tiloxapol	1,2 g
Poloxámero 188	1 g
Glicerina	22,5 g
Agua purificada estéril	q.s.

Al agua purificada estéril se añaden sirolimus y los componentes mencionados anteriormente además de estos, y la mezcla se mezcla a fondo para preparar una gota para los ojos. Las características de la presente gota para los ojos

es una emulsión. Al cambiar la cantidad de formulación del sirolimus, se pueden preparar gotas para los ojos con la concentración de sirolimus de 0,05% (p/v), 0,5% (p/v) o 1% (p/v).

Ejemplo de prescripción 2: Gota para los ojos (0,1% (p/v))

En 100 ml

Deforolimus	0,1 g
Triglicéridos de ácidos grasos de cadena media (MCT)	7,5 g
Cloruro de benzalconio	0,2 g
Tiloxapol	1,2 g
Poloxámero 188	1 g
Glicerina	22,5 g
Agua purificada estéril	Cantidad adecuada

5

Al agua purificada estéril se añaden deforolimus y los componentes mencionados anteriormente además de estos, y la mezcla se mezcla a fondo para preparar una gota para los ojos. Las características de la presente gota para los ojos es una emulsión. Al cambiar la cantidad de formulación del deforolimus, se pueden preparar gotas para los ojos con la concentración del deforolimus de 0,05% (p/v), 0,5% (p/v) o 1% (p/v).

10 Ejemplo comparativo 3: pomada oftálmica o pomada (excluyendo la pomada oftálmica) (1% (p/p))

En 100 g

Sirolimus 1 g

Parafina líquida q.s.

Vaselina blanca q.s.

15 Se añade sirolimus para fundir uniformemente vaselina blanca y parafina líquida, y la mezcla se mezcla completamente y después se enfría gradualmente para preparar una pomada oftálmica o una pomada (excluyendo una pomada oftálmica). Al cambiar la cantidad de formulación del sirolimus, se puede preparar una pomada oftálmica o una pomada (excluyendo una pomada oftálmica) con la concentración de sirolimus de 0,05% (p/p), 0,1% (p/p) o 0,5% (p/p).

Ejemplo comparativo 4: pomada oftálmica o pomada (excluyendo la pomada oftálmica) (1% (p/p))

En 100 g

Deforolimus 1 g

Parafina líquida q.s.

Vaselina blanca q.s.

20 Se añade deforolimus para fundir uniformemente vaselina blanca y parafina líquida, y la mezcla se mezcla completamente y después se enfría gradualmente para preparar una pomada oftálmica o una pomada (excluyendo una pomada oftálmica). Al cambiar la cantidad de formulación de deforolimus, se puede preparar una pomada oftálmica o una pomada (excluyendo una pomada oftálmica) con una concentración de deforolimus de 0,05% (p/p), 0,1% (p/p) o 0,5% (p/p).

25 Como se puede ver claramente a partir de los resultados de los ensayos que usan ratas administradas con adyuvante completo de Freund y ratones sin pelo alimentados con alimentación HR-AD, sirolimus y deforolimus suprimieron la obstrucción de la glándula meibomiana, de modo que el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son útiles como un agente profiláctico y/o terapéutico para MGD como se define en las reivindicaciones.



**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende sirolimus a una concentración de 0,01 a 0,5% (p/v) como único ingrediente activo para uso en la supresión de la obstrucción de la glándula meibomiana y/o telangiectasia alrededor de los orificios de la glándula meibomiana, en donde la composición se administra por administración de instilación de 1 a 2 veces por día, y en donde una forma de dosificación para la composición es una gota para los ojos.
2. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, que comprende sirolimus a una concentración de 0,1% (p/v).
- 10 3. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la obstrucción de la glándula meibomiana y/o la telangiectasia alrededor de los orificios de la glándula meibomiana es una causa de ojo seco.
4. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la gota para ojos es una suspensión o una emulsión.
5. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición se administra por administración de instilación una vez al día.