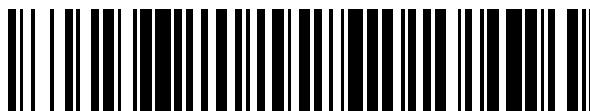


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 822 279**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7052** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2008 PCT/US2008/070491**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2009 WO09045603**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2008 E 08796298 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020 EP 2211617**

54 Título: **Formulaciones de azalida acuosas concentradas**

30 Prioridad:

**04.10.2007 US 905854**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.04.2021**

73 Titular/es:

**SUN PHARMA GLOBAL FZE (100.0%)  
Executive Suite Y-43, P.O. Box 122304  
Sharjah, AE**

72 Inventor/es:

**BOWMAN, LYLE, M.;  
CHANDRASEKARAN, S., KUMAR;  
ARCHIBALD, ROY, DUANE;  
PHAM, STEPHEN y  
MUFSON, DAVID**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 822 279 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

Formulaciones de azalida acuosas concentradas

**Campo de la divulgación**

5 La presente invención se refiere a formulaciones de antibióticos de azalida concentradas y procedimientos para fabricarlos y utilizarlos.

**Antecedentes de la invención**

10 El cuerpo humano es susceptible a infecciones bacterianas y parasitarias que surgen de sucesos relacionados tanto traumáticos como no traumáticos. Las infecciones son una preocupación después de la cirugía y, en consecuencia, se toman las precauciones para prevenir la aparición de infecciones. Sin embargo, incluso sin el trauma invasivo de un procedimiento quirúrgico, pueden ocurrir infecciones en los ojos, oídos, boca, piel y otros tejidos superficiales.

15 El tratamiento de infecciones en tejidos superficiales puede ser un desafío y/o problema debido a la dificultad de administrar un antibiótico al tejido afectado. El enfoque simple y directo de la aplicación tópica del antibiótico tiene varios beneficios, que incluyen evitar los efectos secundarios, evitar el primer paso hepático y reducir la posibilidad de desarrollar cepas resistentes de bacterias en comparación con la administración sistémica. Sin embargo, por diversas razones, muchos antibióticos no son susceptibles o no son adecuados para la aplicación tópica.

20 Por ejemplo, para que una aplicación tópica sea eficaz, el antibiótico debe poder penetrar en el tejido deseado. Adicionalmente, la permeabilidad debe ser suficiente para impartir una dosis eficaz. Muchos fármacos no poseen la solubilidad o permeabilidad necesarias con respecto a los tejidos superficiales. Cabe señalar que la permeabilidad de los tejidos superficiales es bastante diferente de la de los tejidos que se encuentran en el estómago y el tracto intestinal. Por lo tanto, mientras que un determinado fármaco puede absorberse fácilmente en los intestinos e introducirse en el

25 La azitromicina (patente de Estados Unidos No. 4,517,359) es un antibiótico bien conocido que pertenece a la clase de los macrólidos (de los que la eritromicina es el precursor). A pesar de la similitud estructural, la azitromicina puede considerarse única dentro de la clase de los macrólidos, como para estar incluida en una nueva clase de antibióticos conocidos como azalidas. En particular, las características específicas de la azitromicina hacen que esta molécula sea más estable, tolerada y eficaz que su precursora, la eritromicina (S. Alvarez-Elcoro, M.J. Enzler, "The macrolides: Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin", Mayo Clinic Proceeding, 1999, 74: 613-634).

30 La azitromicina, incluso en comparación con otros macrólidos recientes, muestra una actividad antibacteriana superior contra algunos organismos gram-negativos, mientras que conserva la misma eficacia contra organismos gram-positivos. Más aún, la azitromicina tiene una distribución intracelular extensa en tejidos específicos después de la administración oral [R.P. Glaude et al., Antimicrob. Agents and Chemother., 1989, 33(3): 277-82]. La vida media prolongada de la azitromicina la hace potencialmente adecuada para la administración una vez al día contra infecciones del tracto respiratorio, piel y tejidos blandos A. P. Ball et al., J. Int. Med. Res., 1991, 19(6): 446-50; A. E. Girard et al., Antimicrob. Agents and Chemother., 1987, 31(12): 1948-1954].

40 Los procedimientos eficaces para preparar formulaciones acuosas de azalida de alta concentración y bien toleradas han sido difíciles de alcanzar. En general, los antibióticos de azalida son poco solubles en agua. La solubilidad acuosa a pH 7,4 a 37 °C es 39 mg/ml. La solubilidad acuosa se puede mejorar cuando el antibiótico se convierte en una forma de sal. Por ejemplo, el diclorhidrato de azitromicina tiene una buena solubilidad en agua. Sin embargo, existen posibles problemas de seguridad asociados con el uso tópico de sus sales.

45 La Patente de Estados Unidos No. 6,277,829 divulga un proceso para la preparación de una formulación oftálmica acuosa que contiene azitromicina que comprende el fosfato polibásico oftálmicamente aceptable en un intervalo de concentración de 7,8 a 68,6 g/l, monohidrato de ácido cítrico en una cantidad que varía de 0,9 a 35,94 g/l, y azitromicina en una cantidad que varía de 0,1 a 100 g/l, dentro de un intervalo de temperatura de 15 a 25 °C, en el que la relación molar de azitromicina a ácido cítrico es de aproximadamente 1:0,67 a 1:1,5; en el que el pH se ajusta a un valor de 5,5 a 7,6 y hasta una osmolalidad final entre aproximadamente 130 y aproximadamente 300 mOsm/kg. Sin embargo, estas soluciones utilizan un sistema tampón de fosfato que comprende ácido fosfórico en combinación con un agente de suspensión polimérico con un tiempo de residencia aumentado que puede ser irritante para los ojos.

50 Adicionalmente, el sistema tamponado con fosfato puede promover el crecimiento de hongos en la formulación. Como tal, sigue subsistiendo la necesidad de formulaciones acuosas concentradas pero bien toleradas de antibióticos de azalida para aplicación tópica.

**Sumario de la divulgación**

La presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica para su uso en el tratamiento de una infección ocular que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de una formulación de antibiótico de azalida acuosa concentrada elaborada de acuerdo con el procedimiento que comprende:

5 disolver un antibiótico de azalida en una solución acuosa que comprende un ácido fuerte, en la que el ácido fuerte tiene una pKa de menos de - 1,74, y

agregar la solución acuosa que comprende el ácido fuerte a una solución esterilizada que comprende una base fuerte,

10 en la que la solución esterilizada se agrega en una cantidad suficiente para llevar las soluciones combinadas a un pH desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 7 y en la que la concentración del antibiótico de azalida en la composición es 2 % en peso a 5 % en peso de azalida y la osmolalidad de la composición es 250 mOsm/kg a 330 mOsm/kg.

En una realización preferida el antibiótico de azalida en la composición farmacéutica para el uso anterior es azitromicina. La composición farmacéutica para el uso anterior puede por ejemplo contener una formulación de antibiótico de azalida acuosa con aproximadamente 3 % de azitromicina.

15 El ácido fuerte en la composición farmacéutica para el uso anterior es preferentemente ácido clorhídrico.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un procedimiento de elaboración de una formulación oftálmica de antibiótico de azalida acuosa concentrada que comprende:

disolver un antibiótico de azalida en una solución acuosa que comprende un ácido fuerte, en la que el ácido fuerte tiene una pKa de menos de - 1,74, y

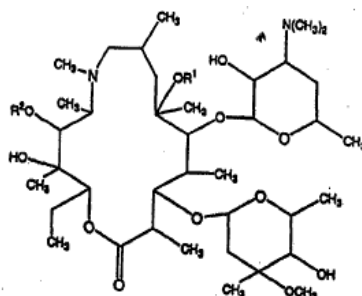
20 agregar la solución acuosa que comprende el ácido fuerte a una solución esterilizada que comprende una base fuerte,

25 en la que la solución esterilizada se agrega en una cantidad suficiente para llevar las soluciones combinadas a un pH desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 7 y en la que la concentración del antibiótico de azalida en la composición es 2 % en peso a 5 % en peso de azalida y la osmolalidad de la composición es 250 mOsm/kg a 330 mOsm/kg.

**Descripción detallada de la divulgación**

Las azalidas son una subclase conocida de antibióticos macrólidos. Para la presente invención y como se utiliza en esta memoria descriptiva, un "antibiótico de azalida" significa una estructura de eritromicina A derivatizada que tiene un átomo de nitrógeno insertado en el anillo de lactona. Las variaciones adicionales de la estructura de la eritromicina también se abarcan dentro del término "antibiótico de azalida". Dichas variaciones adicionales incluyen la conversión de un grupo hidroxilo en un grupo alcoxi, especialmente metoxi (denominadas formas "O-metiladas"), por ejemplo, en la posición 6 y/o 12. Dichos compuestos se describen en la patente de Estados Unidos No. 5,250,518. Otras variaciones se refieren a derivados de las fracciones de azúcar, por ejemplo, derivados 3'desmetoxi y la formación de grupos oxo u oxima en el anillo de azúcar tal como en la posición 4' como se describe en la patente de Estados Unidos No. 5,441,939. Esta patente también enseña que los grupos hidroxilo adyacentes en la posición 11 y 12 del anillo de lactona se pueden reemplazar con un solo grupo carbonato o tiocarbonato. En resumen, un antibiótico de azalida para los propósitos de la presente invención es cualquier derivado de la estructura de eritromicina que contiene un anillo de lactona de 15 miembros que tiene un anillo de nitrógeno, preferentemente en la posición 9, y un grupo azúcar unido mediante un enlace glicosídico al anillo de lactona en la posición 5 y en la posición 3, y que todavía exhibe actividad bacteriostática o bactericida.

Los antibióticos de azalida preferidos están representados por la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Preferentemente, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno. La azitromicina, nombre común de la N-metil-11-aza-10-deoxo-10-dihidroeritromicina, corresponde al compuesto de fórmula (I) en la que tanto R<sup>1</sup> como R<sup>2</sup> son átomos de hidrógeno. La azitromicina se divulgó en las patentes de Estados Unidos Nos. 4,474,768 y 4,517,359, y es el antibiótico de azalida más preferido. En particular, la forma monohidrato de azitromicina se contempla especialmente para su uso en la presente invención, aunque también son adecuadas otras formas.

La azitromicina se ha utilizado como antibiótico oral y se vende en todo el mundo bajo la marca Zithromax™ por Pfizer Inc. La azitromicina es un antibiótico de amplio espectro que es generalmente más eficaz in vitro que la eritromicina. Más aún, debido a que la azitromicina es una azalida y, por tanto, tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, exhibe una estabilidad al ácido, una vida media y una absorción celular mejoradas en comparación con la eritromicina. La alta absorción y retención de azitromicina en las células, incluidas las células sanguíneas fagocíticas, permite que la azitromicina administrada por vía sistémica se suministre preferentemente al sitio de la infección. Se ha informado que el mecanismo es el siguiente. La azitromicina ingerida se absorbe a través del intestino en el torrente sanguíneo desde donde ingresa a la mayoría de las células del cuerpo, que incluyen, entre otras, los glóbulos blancos. En respuesta a una infección dentro del cuerpo, los glóbulos blancos, que incluyen los que contienen azitromicina, son atraídos al sitio infeccioso. Cuando mueren los glóbulos blancos, se libera azitromicina. A medida que llegan más y más glóbulos blancos al sitio infeccioso y mueren, la concentración de azitromicina en el tejido circundante aumenta, superando finalmente la concentración inhibitoria mínima (MIC). Una vez en el sitio infeccioso, la azitromicina permanece en el tejido durante un período de tiempo prolongado. Debido a su larga vida media, una concentración eficaz de azitromicina está presente en el sitio infectado durante muchos días después de interrumpir la administración. Aunque normalmente se administran por vía oral, los antibióticos de Azalida también son susceptibles de administraciones tópicas y parenterales.

Un aspecto de la invención se refiere a procedimientos para la preparación de una formulación de antibiótico de azalida acuosa concentrada. El proceso en general implica disolver un antibiótico de azalida en una solución acuosa fuertemente ácida y preferentemente tamponada, y luego agregar bases fuertes a la solución y ajustar el pH a aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,0, más preferentemente desde aproximadamente 6,0 hasta aproximadamente 6,6, más preferentemente de aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,4, más preferentemente de aproximadamente 6,25 a 6,35, e incluso más preferentemente aproximadamente 6,3. Previamente, se ha descubierto que los antibióticos de azitromicina tienen una estabilidad máxima en un intervalo de pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,0, preferentemente con un máximo a un pH de aproximadamente 6,3 (véase la patente de Estados Unidos No. 7,056,893). Dada esta enseñanza, el experto en la técnica habría buscado evitar intervalos de pH por debajo de 6 y por encima de 7 al formular formulaciones acuosas de antibióticos de azalida. Sin embargo, se descubrió sorprendentemente que se pueden preparar formulaciones de antibióticos de azalida acuosas concentradas al disolver el antibiótico de azalida en un ácido fuerte y luego llevar el pH a un intervalo de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,0 con una base. A pesar de las preocupaciones de que las condiciones fuertemente ácidas provocarían la degradación del antibiótico de azalida, se encontró que la disolución del antibiótico de azalida en un ácido fuerte y el posterior ajuste del pH no tenían un efecto de deterioro sobre el antibiótico de azalida.

El término formulación de antibiótico de azalida acuosa "concentrada" se refiere a una solución acuosa de un antibiótico de azalida que tiene una concentración de aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 23 %, aproximadamente 24 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 26 %, aproximadamente 27 %, aproximadamente 28 %, aproximadamente 29 % o aproximadamente 30 %. Preferentemente, la formulación concentrada es aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, 2 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 20 %, más preferentemente aproximadamente 2 % a aproximadamente 8 %.

"Ácido fuerte", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un ácido que se disocia completamente en una solución acuosa (no en el caso del ácido sulfúrico ya que es diprótico), o en otros términos, con aproximadamente pKa < -1,74. Esto generalmente significa que en una solución acuosa a temperatura y presión estándar, la concentración de iones hidronio es igual a la concentración de ácido fuerte introducido en la solución. Los ácidos fuertes preferidos incluyen, pero no se limitan a, ácidos sulfúrico, acético, nítrico y perclórico. El ácido fuerte más preferido es el ácido clorhídrico.

"Base fuerte", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un compuesto químico básico que es capaz de desprotonar ácidos muy débiles en una reacción ácido-base. Preferentemente, dichos compuestos tienen una pKa de más de aproximadamente 13. Los ejemplos comunes de bases fuertes son los hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos como NaOH. Las bases muy fuertes incluso pueden desprotonar grupos CH muy débilmente ácidos en ausencia de agua. Las bases fuertes incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de potasio, hidróxido de bario, hidróxido de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de estroncio, hidróxido de litio e hidróxido de rubidio. La base fuerte preferida es NaOH.

Aunque la azitromicina puede llegar a muchos tejidos por administración oral, se ha descubierto que los antibióticos de azalida en general y la azitromicina en particular son susceptibles de administración tópica. Patentes de Estados Unidos Nos. 6,239,113, 6,569,443, 7,056,893;

5 La "administración tópica" se refiere a una ruta de administración que es la ruta por la que el antibiótico de azalida se pone en contacto con el cuerpo. Preferentemente, en la administración tópica el efecto del antibiótico de azalida es local y la composición se aplica directamente donde se desea su acción. La aplicación tópica se aplica directamente a los tejidos superficiales tales como, por ejemplo, la piel intacta o comprometida (epicutánea/dérmica), los tejidos de la boca (bucal/periodontal), las vías respiratorias y los pulmones (inhalación), el recto (por enema), los ojos (ocular), oído (ótico), nariz (intranasal) y vagina (vaginal). Preferentemente, la aplicación tópica es a la membrana mucosa, también llamada mucosa, que recubre todos los conductos corporales que se comunican con el exterior, tales como los tractos respiratorio, genitourinario y digestivo, y tiene células y glándulas asociadas que secretan moco.

10 Se puede encontrar una multitud de formulaciones tópicas apropiadas en el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos: Blaug, S., Ch. 87 en Remington's Pharmaceutical Sciences (15ª Ed., 1975, Mack Publishing Company, Easton, Pa. 18042). Estas composiciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, ungüentos, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, bases de absorción anhidra, emulsiones de aceite en agua o agua en aceite, emulsiones carbowax (polietilenglicoles de una variedad de pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen carbowax. Las formulaciones de la invención son antibióticos de azalida acuosos concentrados para administración oftálmica.

15 Las formulaciones preferidas de la invención se pueden formular como gotas, aerosoles, ungüentos, cremas, lociones, geles, emulsiones u otras soluciones o dispersiones acuosas. Preferentemente, el vehículo principal es agua o un disolvente biocompatible que es sustancialmente neutro o que se ha vuelto sustancialmente neutro. El vehículo líquido puede incluir otros materiales, tales como alcoholes, glicerina, polietilenglicol y aceites minerales con diversos emulsionantes o agentes dispersantes conocidos en la técnica para obtener el pH, la consistencia y la viscosidad deseados. En una realización adicional, la composición es una solución de irrigación para uso en un proceso de irrigación de un sitio quirúrgico.

20 La cantidad de antibiótico de azalida suministrada tópicamente es preferentemente eficaz para tratar o prevenir una infección en un tejido superficial. Esto significa que las condiciones de aplicación provocan un retraso o supresión de la infección. Normalmente, al menos aproximadamente  $MIC_{90}$  para las bacterias o parásitos diana se suministra al tejido diana mediante la aplicación tópica de una cantidad eficaz. Más concretamente, se desea que la concentración dentro del tejido sea al menos aproximadamente  $1 \mu\text{g/g}$ , preferentemente al menos aproximadamente  $10 \mu\text{g/g}$  y más preferentemente al menos aproximadamente  $20 \mu\text{g/g}$ . La cantidad de azalida realmente aplicada a la superficie del tejido será casi siempre mayor que la concentración del tejido. Esto refleja la permeabilidad del antibiótico de azalida a través de las capas externas del tejido y esa penetración es, hasta cierto punto, un gradiente de concentración. Por lo tanto, la aplicación de mayores cantidades en el exterior conducirá más antibiótico a los tejidos. El suministro de formulaciones como depósito mantendrá ventajosamente la concentración del antibiótico de azalida en los tejidos afectados en o por encima de la  $MIC_{90}$  durante un período de al menos aproximadamente 2 horas, o más preferentemente al menos aproximadamente 4 horas, más preferentemente al menos aproximadamente 8 horas, o más preferentemente al menos aproximadamente 12 horas y más preferentemente al menos 18 horas.

25 Cuando se emplean normalmente una serie de aplicaciones en un régimen de dosificación de administración tópica, es posible que una o más de las aplicaciones anteriores no logren una concentración eficaz en el tejido, pero que una aplicación posterior en el régimen logre una concentración eficaz. Esto se contempla dentro del alcance de la aplicación tópica de un antibiótico de azalida en una cantidad eficaz.

30 La concentración de antibiótico de azalida presente en las formulaciones de la invención depende de la forma de dosificación, la tasa de liberación, el régimen de dosificación y la ubicación y el tipo de infección. Generalmente hablando, la concentración es desde 2 % hasta 5 %. En otra realización de la invención, la concentración es de aproximadamente 2 % a aproximadamente 3 %. En otra realización de la invención, la concentración es de aproximadamente 2 % a aproximadamente 2,5 %.

35 Las formulaciones de antibióticos de azalida de esta invención adecuadas para la administración tópica pueden incluir uno o más "portadores farmacéuticamente aceptables", tales como, por ejemplo, un portador aceptable de forma ótica, oftálmica, dérmica, nasal, pulmonar, vaginal o bucal. Normalmente, los portadores farmacéuticamente aceptables son una solución o suspensión de base acuosa. Generalmente, los antibióticos de azalida son poco solubles en agua. Sin embargo, los procedimientos divulgados en la presente memoria superan este problema y permiten la preparación de formulaciones de antibióticos de azalida concentradas.

40 Las formulaciones acuosas (soluciones o suspensiones) para uso en la presente invención utilizan preferentemente agua que no tiene constituyentes fisiológicamente dañinos. Normalmente se utiliza agua purificada o desionizada. El pH se ajusta al agregar cualquier ácido, base o tampón que ajusta el pH fisiológicamente y aceptable dentro del intervalo de 6,0 a 7,0.

Ejemplos de ácidos incluyen acético, bórico, cítrico, láctico, clorhídrico y similares, y los ejemplos de bases incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio, trometamina, THAM (trishidroximetilamino- metano) y similares. Las sales y tampones incluyen, pero no se limitan a, citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio, cloruro de amonio y mezclas de los ácidos y bases antes mencionados. Preferentemente, el pH se ajusta al agregar hidróxido de sodio. El tampón preferido es ácido cítrico y se utilizan normalmente cantidades de ácido cítrico de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,4 % en peso, en base al peso total de la composición.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración tópica, que incluyen tanto pomadas como suspensiones, tienen una viscosidad adecuada para la ruta de administración seleccionada. Dichos agentes potenciadores de la viscosidad incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, povidona, polietilenglicol, Carbomer 940/934P, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa. Las formulaciones de antibióticos de azalida de la presente invención que contienen suspensiones poliméricas acuosas se pueden formular de modo que retengan la misma o sustancialmente la misma viscosidad que tenían antes de la administración al tejido. Alternativamente, en realizaciones preferidas, se pueden formular de modo que haya un aumento de gelificación al entrar en contacto con un tejido superficial o fluido corporal, por ejemplo, lágrimas.

La presión osmótica ( $\pi$ ) de la composición acuosa de esta invención es desde aproximadamente 250 hasta 330 mOsm. Si es necesario, la presión osmótica se puede ajustar al utilizar cantidades apropiadas de sales o excipientes fisiológicamente aceptables. Se prefiere el cloruro de sodio para aproximarse al fluido fisiológico, y las cantidades de cloruro de sodio desde aproximadamente 0,01 % hasta aproximadamente el 0,9 % en peso, y preferentemente desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 0,9 % en peso, y más preferentemente de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,5 % en peso en base al peso total de la composición, se utilizan normalmente. Cantidades equivalentes de una o más sales compuestas de cationes tales como potasio, amonio y similares y aniones tales como cloruro, citrato, ascorbato, borato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato, bisulfato, bisulfato de sodio, sulfato de amonio y similares también se pueden utilizar además o en lugar de cloruro de sodio para lograr osmolalidades dentro del intervalo indicado anteriormente. De manera similar, también se puede utilizar un azúcar como manitol, dextrosa, sorbitol, glucosa y similares para ajustar la osmolalidad.

La solubilidad de los componentes de las presentes formulaciones también puede mejorarse mediante un tensioactivo u otro codisolvente apropiado en la composición o agentes potenciadores de la solubilidad tales como ciclodextrinas como hidroxipropilo, hidroxietilo, glucosilo, maltosilo y maltotriosilo derivados de alfa-, beta y gamma ciclodextrina. Un potenciador de la solubilidad particularmente preferido es la hidroxipropil-beta ciclodextrina (HPBC). En una realización, la composición comprende de 0,1 % a 20 % de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, más preferentemente de 1 % a 15 % de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, e incluso más preferentemente desde 2,5 % hasta 10 % de hidroxipropil-beta-ciclodextrina. Los codisolventes incluyen polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 20, 60 y 80), tensioactivos de polioxietileno/polioxipropileno (por ejemplo, Pluronic F-68, F 84 y P-103), ciclodextrina, ésteres de glicerol-polietilenglicol de ácidos grasos, otros agentes solubilizantes tales como Octoxinol 40, Tyloxapol y Pluronics, u otros agentes conocidos por aquellos expertos en la técnica y mezclas de los mismos. La cantidad de potenciador de solubilidad utilizada dependerá de la cantidad de antibiótico de azalida en la composición, y se utilizará más potenciador de solubilidad para mayores cantidades de azalidas. Normalmente, los potenciadores de la solubilidad se emplean a un nivel desde 0,01 % hasta 20 % en peso, dependiendo del ingrediente. Los intervalos preferibles son 1 % a 5 % y 0,1 % a 2 %. Los agentes humectantes incluyen polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polietilenglicol. Los agentes solubilizantes pueden ayudar a mantener en solución los otros componentes de la composición tópica, que incluye el antibiótico de azalida en solución. El agente humectante ayuda a que la formulación se extienda por el tejido.

Si es necesario, los iones metálicos divalentes libres se pueden eliminar de la solución al utilizar cantidades apropiadas de un agente quelante. Se prefiere EDTA disódico para eliminar el exceso de iones metálicos libres. El ácido cítrico es otro agente quelante preferido. Normalmente se utilizan cantidades de ácido cítrico de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,5 % en peso, y más preferentemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,2 % en peso en base al peso total de la composición. Además de EDTA y ácido cítrico, también se pueden emplear otros agentes quelantes que incluyen ácidos fosfónicos orgánicos tales como Dequest 2060. Los fosfónicos útiles incluyen, pero no se limitan a, dietilentiainopenta (ácido metilfosfónico) y similares que están disponibles comercialmente en Monsanto bajo el nombre comercial DEQUEST.

Las formulaciones de la invención pueden contener uno o más de los siguientes: tensioactivos, adyuvantes que incluyen medicamentos adicionales, tampones, antioxidantes, ajustadores de tonicidad, conservantes, espesantes o modificadores de la viscosidad, y similares. Los aditivos en la formulación pueden incluir cloruro de sodio, EDTA (edetato de disodio) y/o BAK (cloruro de benzalconio), ácido sórbico, metil parabeno, propil parabeno, clorhexidina y perborato de sodio. Los conservantes adecuados también incluyen: policuaternio-1, timerosal, clorobutanol, metil parabeno, propil parabeno, alcohol feniletílico, ácido sórbico u otros agentes conocidos por aquellos expertos en la técnica. Normalmente, dichos conservantes se emplean a un nivel desde 0,001 % hasta 1,0 % en peso.

Las formulaciones de esta invención también pueden emplear ventajosamente uno o más agentes estabilizantes que incluyen antioxidantes. Los antioxidantes útiles incluyen, pero no se limitan a, bisulfato de sodio, hidroxitolueno butilado (BHT), tiourea y formaldehído sulfoxilato de sodio.

Preferentemente, las formulaciones de la presente invención también deben lograr una concentración en tejido suficientemente alta con un número mínimo de dosis de modo que se pueda utilizar un régimen de dosificación simple para tratar o prevenir infecciones bacterianas o parasitarias. Con este fin, una técnica preferida implica formar o suministrar un depósito de antibiótico de azalida en contacto con el tejido superficial. Un depósito se refiere a una fuente de antibiótico de azalida que no se elimina rápidamente por los mecanismos fisiológicos de depuración, por ejemplo, lágrimas, saliva, mucosidad. Esto permite que estén presentes concentraciones elevadas, continuas y sostenidas de antibiótico de azalida en el fluido de las superficies del tejido mediante una sola aplicación. En general, se considera que la absorción depende tanto de la concentración de fármaco disuelto como de la duración del contacto del tejido externo con el fluido que contiene el fármaco. A medida que se depura el fármaco mediante la eliminación del fluido y/o la absorción en el tejido, se proporciona más fármaco, por ejemplo, disuelto, en el fluido repuesto del depósito.

De acuerdo con lo anterior, el uso de un depósito facilita más fácilmente la carga del tejido en vista de la tasa de penetración normalmente lenta y baja de los antibióticos de azalida generalmente o poco solubles. El depósito, que retiene un bolo de fármaco concentrado, puede "bombar" lentamente y eficazmente el antibiótico de azalida al tejido. A medida que el antibiótico de azalida penetra en el tejido, se acumula en el mismo y no se elimina fácilmente debido a su larga vida media. A medida que se "bombar" más antibiótico de azalida, aumenta la concentración en tejido y se alcanza o supera finalmente el umbral de concentración inhibitoria mínima, cargando de esta manera el tejido con antibiótico de azalida. Al exceder significativamente la MIC<sub>50</sub>, más preferentemente el nivel de MIC<sub>90</sub>, siempre que no se exceda el límite de toxicidad, una concentración terapéuticamente efectiva permanecerá activa en el tejido durante un período prolongado de tiempo debido a la baja tasa de depuración del antibiótico de azalida del tejido. Por tanto, dependiendo del depósito, una o dos aplicaciones pueden proporcionar un régimen de dosificación completo. De hecho, dicho régimen de dosificación tan simple puede proporcionar una concentración de tratamiento de 6 a 14 días dentro del tejido ocular. Un régimen de dosificación preferido implica de una a dos dosis por día durante un período de uno a tres días, más preferentemente una o dos dosis en un solo día, para proporcionar in vivo un tratamiento de al menos 6 días y más normalmente un tratamiento de 6 a 14 días.

Un depósito puede adoptar una variedad de formas siempre que el antibiótico de azalida se pueda proporcionar en niveles de concentración suficientes en el mismo y se pueda liberar del mismo, y que el depósito no se extraiga fácilmente del tejido. Generalmente, un depósito permanece durante al menos aproximadamente 30 minutos después de la administración, preferentemente al menos 2 horas y más preferentemente al menos 4 horas. El término "permanece" significa que ni la composición de depósito ni el antibiótico de azalida se agotan o depuran del tejido antes del tiempo indicado. En algunas realizaciones, el depósito puede permanecer hasta ocho horas o más. Las formas de depósito oftálmicas típicas incluyen suspensiones poliméricas acuosas, ungüentos e insertos sólidos. Las suspensiones poliméricas son la forma más preferida para la presente invención.

Una forma preferida de las formulaciones de azalida para la administración de antibióticos de azalida a los tejidos ocular, nasal, pulmonar, periocular, dérmico, bucal, vaginal u ótico es una suspensión polimérica acuosa. En la presente memoria, al menos uno del antibiótico de azalida o el agente de suspensión polimérico se suspende en un medio acuoso que tiene las propiedades descritas anteriormente. El antibiótico de azalida puede estar en suspensión, aunque en los intervalos de pH preferidos, el antibiótico de azalida estará en solución (soluble en agua), o tanto en solución como en suspensión. Es posible que estén presentes en suspensión cantidades significativas del antibiótico de azalida. El agente de suspensión polimérico está preferentemente en suspensión (es decir, insoluble en agua y/o hinchable en agua), aunque los agentes de suspensión solubles en agua también son adecuados para su uso con una suspensión del antibiótico de azalida. El agente de suspensión sirve para proporcionar estabilidad a la suspensión y para aumentar el tiempo de residencia de la forma de dosificación sobre el tejido. También puede mejorar la liberación sostenida del fármaco en términos de tiempos de liberación más largos y un perfil de liberación más uniforme.

Ejemplos de agentes de suspensión poliméricos incluyen dextranos, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, geles de polisacáridos, Gelrite™, polímeros celulósicos como hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros que contienen carboxi tales como polímeros o copolímeros de ácido acrílico, así como otros demulcentes poliméricos. Un agente de suspensión polimérico preferido es un polímero insoluble en agua, hinchable en agua, especialmente un polímero que contiene carboxi entrecruzado.

Los polímeros que contienen carboxi entrecruzados utilizados en la práctica de esta invención son, en general, bien conocidos en la técnica. En una realización preferida, dichos polímeros se pueden preparar a partir de al menos aproximadamente 90 %, y preferentemente desde aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,9 % en peso, en base al peso total de los monómeros presentes, de uno o más monómeros monoetilénicamente insaturados que contienen carboxi (también en ocasiones denominados en la presente memoria como polímeros de carboxi-vinilo). El ácido acrílico es el monómero monoetilénicamente insaturado que contiene carboxi preferido, pero se pueden utilizar otros monómeros insaturados polimerizables que contienen carboxi, tales como ácido metacrílico, ácido etacrílico, ácido β-metilacrílico (ácido crotónico), ácido cis-α-metilcrotónico (ácido angélico), ácido trans-α-metilcrotónico (ácido tíglico), ácido α-butilcrotónico, ácido α-fenilacrílico, ácido α-bencilacrílico, ácido α-ciclohexilacrílico, ácido β-fenilacrílico

(ácido cinámico), ácido cumárico (ácido o-hidroxicinámico), ácido umbélico (ácido p-hidroxicumárico) y similares además o en lugar de ácido acrílico.

Dichos polímeros se pueden entrecruzar mediante un agente de entrecruzamiento polifuncional, preferentemente un agente de entrecruzamiento difuncional. La cantidad de entrecruzamiento debería ser suficiente para formar partículas de polímero insolubles, pero no tan grande como para interferir indebidamente con la liberación sostenida del antibiótico de azalida. Normalmente, los polímeros solo están ligeramente entrecruzados. Preferentemente, el agente de entrecruzamiento está contenido en una cantidad desde aproximadamente 0,01 % hasta aproximadamente 5 %, preferentemente desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 5,0 %, y más preferentemente desde aproximadamente 0,2 % hasta aproximadamente 1 %, en base al peso total de monómeros presentes. Entre dichos agentes de entrecruzamiento se incluyen monómeros de entrecruzamiento difuncionales diferentes de polialqueniil poliéter tales como divinil glicol; 2,3-dihidroxihexa-1,5-dieno; 2,5-dimetil-1,5-hexadieno; divinilbenceno; N,N-dialilacrilamida; N,N-dialimetacrilamida y similares. También se incluyen agentes de entrecruzamiento de polialqueniil poliéter que contienen dos o más agrupaciones de alqueniéter por molécula, preferentemente agrupaciones de alqueniéter que contienen grupos terminales  $H_2C=C<$ , preparados mediante eterificación de un alcohol polihídrico que contiene al menos cuatro átomos de carbono y al menos tres grupos hidroxilo con un haluro de alqueniil tal como bromuro de alilo o similares, por ejemplo, polialil sacarosa, polialil pentaeritrol, o similares; véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos No. 2,798,053 otorgada a Brown. También se pueden utilizar agentes de entrecruzamiento macroméricos no hidrófilos diolefínicos que tienen pesos moleculares desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 8.000, tales como di- y poliácridatos y metacrilatos insolubles de dioles y polioles, productos de reacción de acrilato o metacrilato de diisocianato-hidroxiálquilo de prepolímeros terminados en isocianato derivados de poliéster dioles, poliéter dioles o polisiloxano dioles con hidroxiálquilmecacrilatos y similares como agentes de entrecruzamiento; véase Mueller et al. Patente de Estados Unidos Nos. 4,192,827 y 4,136,250.

Los polímeros de carboxivinilo entrecruzados se pueden preparar a partir de un monómero o monómeros de carboxivinilo como el único monómero monoetilénicamente insaturado presente, junto con un agente o agentes de entrecruzamiento. Preferentemente, los polímeros son aquellos en los que hasta aproximadamente el 40 %, y preferentemente desde aproximadamente el 0 % hasta aproximadamente el 20 % en peso, del monómero o monómeros monoetilénicamente insaturados que contienen carboxi se ha reemplazado por uno o más monómero o monómeros monoetilénicamente insaturados que no contienen carboxi que contienen sólo sustituyentes fisiológica y oftálmicamente inocuos, que incluyen ésteres de ácido acrílico y metacrílico tales como metacrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo, 2-etilhexilacrilato, metacrilato de octilo, 2-hidroxi-etil-metacrilato, 3-hidroxi-propilacrilato, y similares, acetato de vinilo, N-vinilpirrolidona y similares; véase Mueller et al. Patente de Estados Unidos 4,548,990 para una lista más extensa de dichos monómeros monoetilénicamente insaturados adicionales.

Los polímeros particularmente preferidos son polímeros de ácido acrílico ligeramente entrecruzados en los que el monómero de entrecruzamiento es 2,3-dihidroxihexa-1,5-dieno o 2,3-dimetilhexa-1,5-dieno. Los polímeros preferidos disponibles comercialmente incluyen policarbofilo (Noveon AA-1) y Carbopol™. Más preferentemente, se utiliza un sistema polimérico que contiene carboxi conocido por el nombre comercial DuraSite®, que contiene policarbofilo, que es un sistema de suministro tóxico de liberación sostenida en la composición de suspensión polimérica acuosa de la presente invención

Los polímeros de carboxivinilo entrecruzados utilizados en la práctica de esta invención se preparan preferentemente mediante polimerización en suspensión o emulsión de los monómeros, utilizando catalizadores de polimerización por radicales libres convencionales, hasta un tamaño de partícula seca de no más de aproximadamente 25  $\mu m$  de diámetro esférico equivalente; es decir, para proporcionar partículas de polímero seco que varían en tamaño desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 25  $\mu m$ , preferentemente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 20  $\mu m$ , y más preferentemente desde 1  $\mu m$  hasta 10  $\mu m$  de diámetro esférico equivalente. En general, tales polímeros tendrán un peso molecular que se ha informado de diversas formas como de aproximadamente 250.000 a aproximadamente 4.000.000 y de 3.000.000.000 a 4.000.000.000. Preferentemente se evita el uso de partículas de polímero que se obtuvieron al moler mecánicamente partículas de polímero más grandes a este tamaño.

En una realización más preferida de la invención para administración tóxica, las partículas de polímero de carboxivinilo entrecruzado son monodispersas, lo que significa que tienen una distribución de tamaño de partícula seca tal que al menos el 80 % de las partículas caen dentro de una banda de 10  $\mu m$  de mayor distribución de tamaño de partícula. Más preferentemente, al menos el 90 % y lo más preferentemente al menos el 95 % de las partículas caen dentro de una banda de 10  $\mu m$  de distribución de tamaño de partícula principal. También, un tamaño de partículas monodispersas significa que no hay más del 20 %, preferentemente no más del 10 %, y lo más preferentemente no más del 5 % de partículas de un tamaño inferior a 1  $\mu m$ . El uso de partículas monodispersas proporcionará la máxima viscosidad y un mayor tiempo de residencia en los ojos del sistema de suministro de medicamento oftálmico para un tamaño de partícula dado. Las partículas monodispersas que tienen un tamaño de partícula seca de 10  $\mu m$  o menos son las más preferidas. Un buen empaquetamiento de partículas se ve favorecido por una distribución estrecha del tamaño de partículas.

La suspensión polimérica acuosa normalmente contiene antibióticos de azalida en una cantidad desde aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 25 %, preferentemente aproximadamente 0,1 % a aproximadamente



20 %, más preferentemente aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 15 %, más preferentemente aproximadamente 1 % a aproximadamente 12 %, más preferentemente aproximadamente 2 % a aproximadamente 10,0 %, y agente de suspensión polimérico en una cantidad desde aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 10 %, preferentemente aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % y más preferentemente desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 1,0 % agente de suspensión polimérico. En el caso del polímero de carboxivinilo entrecruzado, hinchable en agua, insoluble en agua, descrito anteriormente, otra cantidad preferida del agente de suspensión polimérico es una cantidad desde aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 2,0 %, preferentemente desde aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 1,2 %, y en ciertas realizaciones desde aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 1,0 %, en base al peso de la composición. Aunque se menciona en singular, se debe entender que una o 25 especies más de agente de suspensión polimérico, tal como el polímero que contiene carboxi entrecruzado, se pueden utilizar con la cantidad total comprendida dentro de los intervalos establecidos. En una realización preferida, la composición contiene de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,0 % del agente de suspensión polimérico tal como Noveon AA-1 (policarbofilo).

En una realización, la cantidad de partículas de polímero carboxivinílico ligeramente entrecruzado insolubles, el pH y la osmolalidad pueden correlacionarse entre sí y con el grado de entrecruzamiento para dar una composición que tiene una viscosidad en el intervalo desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100.000 centipoises, y preferentemente desde aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 30.000 o de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 10.000 centipoises, medido a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C.) utilizando un viscosímetro Brookfield Digital LVT equipado con un husillo número 25 y un adaptador de muestra 13R pequeño a 12 rpm (Brookfield Engineering Laboratories Inc.; Middleboro, Mass.). Alternativamente, cuando la viscosidad está dentro del intervalo de 500 a 3000 centipoises, se puede determinar con un modelo DV-11 + de Brookfield, eligiendo un husillo número cp-52 a 6 rpm.

Cuando se utilizan polímeros solubles en agua como agente de suspensión, tal como hidroxipropilmetilcelulosa, la viscosidad será normalmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 centipoises, más normalmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 centipoises o de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 centipoises.

Un aspecto adicional de la presente invención implica el uso de medicamentos adicionales en combinación con el antibiótico de azalida. Una composición que comprende un antibiótico de azalida concentrado, un medicamento adicional y un portador farmacéuticamente aceptable puede simplificar ventajosamente la administración y permitir el tratamiento o prevención de múltiples afecciones o síntomas simultáneamente. Los "medicamentos adicionales", que pueden estar presentes en cualquiera de las formas de composición descritas en la presente memoria, que incluyen las formas líquidas y sólidas, son compuestos farmacéuticamente activos que tienen eficacia en aplicaciones tópicas y que son compatibles con un antibiótico de azalida y con el tejido diana particular. Normalmente, los medicamentos adicionales incluyen otros antibióticos (un antibiótico que es diferente de un antibiótico de azalida), antivirales, antifúngicos, anestésicos, agentes antiinflamatorios, que incluyen antiinflamatorios esteroides y no esteroides, y agentes antialérgicos.

Los ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aminoglucósidos tales como amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomina, netilmicina y kanamicina; fluoroquinolonas tales como gatifloxacina, moxifloxacina, ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina y telitromicina, enoxacina; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloranfenicol; neomicina; paramomomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; tetraciclina; rifampicina y sus derivados ("rifampicinas"); cicloserina; betalactámicos; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; ketoconazol; corticosteroides; diclofenaco; flurbiprofeno; ketorolaco; suprofen; comolina; lodoxamida; levocabastina; nafazoling; antazolina; y feniramimano. Estos otros medicamentos están generalmente presentes en una cantidad farmacéuticamente eficaz como entienden aquellos expertos en la técnica. Estas cantidades están generalmente dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a 5 %, más normalmente de 0,1 a 2 %, para formulaciones fluidas y de 0,5 a 50 % para formas de dosificación sólidas.

Los agentes antiinflamatorios esteroides de la presente invención incluyen glucocorticoides, tales como dexametasona, loteprednol, rimexolona, prednisolona, acetato de prednisolona, propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona, beclometasona, furoato de mometasona, fluorometolona e hidrocortisona. También se puede utilizar los derivados de dexametasona tales como la patente de Estados Unidos 5,223,493. Los compuestos particulares incluyen "derivados de 21-éter de dexametasona", tales como derivados de 21-éter de bencilo de dexametasona".

Los agentes antiinflamatorios no esteroides preferidos son: diclofenaco, flurbiprofeno, ketorolaco y suprofen. Otros agentes antiinflamatorios no esteroides utilizables en la presente invención incluyen: inhibidores de la prostaglandina H sintetasa (Cox I o Cox II), también denominados inhibidores de ciclooxigenasa tipo I y tipo II, tales como nepafenac, amfenac, indometacina, naproxeno, ibuprofeno, bromfenaco, ketoprofeno, meclofenamato, piroxicam, sulindaco, ácido mefanámico, diflusal, oxaprozina, tolmetina, fenoprofeno, benoxaprofeno, nabumetome, etodolaco, fenilbutazona, aspirina, oxifenbutazona, NCX-4016, HCT-1026, NCX-284, NCX-456, tenoxicam y carprofeno; inhibidores selectivos de ciclooxigenasa tipo II, tales como NS-398, viox, celecoxib, P54, etodolac, L-804600 y S-33516; Antagonistas de PAF, tales como SR-27417, A-137491, ABT-299, apafant, bepafant, minopafant, E-6123, BN-50727, nupafant y modipafant; Inhibidores de PDE IV, tal como ariflo, torbafillina, rolipram, filaminast, piclamilast,

cipamfilina, CG-1088, V-11294A, CT-2820, PD-168787, CP-293121, DWP-205297, CP-220629, SH-636, BAY-19-8004 y roflumilast; inhibidores de la producción de citocinas, tales como inhibidores del factor de transcripción NFkB; u otros agentes antiinflamatorios conocidos por aquellos expertos en la técnica.

5 Las concentraciones de los agentes antiinflamatorios contenidos en las formulaciones de la presente invención variarán según el agente o agentes seleccionados y el tipo de inflamación que se esté tratando. Las concentraciones serán suficientes para reducir la inflamación en los tejidos diana después de la aplicación tópica de las formulaciones a esos tejidos. Dicha cantidad se denomina en la presente memoria "una cantidad antiinflamatoria eficaz". Las formulaciones de la presente invención pueden contener uno o más agentes antiinflamatorios en una cantidad desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 5 % o en un intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2 %, como se discutió anteriormente para los medicamentos adicionales, o en un intervalo desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 % en peso.

15 Las formulaciones de antibióticos de azalida concentrada de la presente invención se formulan preferentemente para la administración por vía tópica. Las formulaciones se pueden administrar a humanos y una variedad de animales no humanos, que incluyendo estos últimos, pero no se limitan a, vacas, ovejas, caballos, cerdos, cabras, conejos, perros, gatos y otros mamíferos.

## 2. Formulaciones oculares

20 Cualquier técnica de suministro y forma de dosificación ocular que aplique un antibiótico de azalida a la superficie externa del ojo se incluye dentro de la definición de "aplicación tópica". Aunque la superficie externa del ojo es normalmente la capa externa de la conjuntiva, es posible que la esclerótica, la córnea u otro tejido ocular puedan quedar expuestos, por ejemplo, mediante la rotación del ojo o mediante un procedimiento quirúrgico, y por lo tanto ser una superficie externa. Para propósitos de esta solicitud, los tejidos perioculares se definen como aquellos tejidos en contacto con las secreciones lagrimales, que incluyen la superficie interna del párpado, los tejidos de la órbita que rodea el ojo y los tejidos y conductos de la glándula lagrimal.

25 En general, una sola aplicación, dicha una o dos gotas, proporciona una concentración terapéuticamente eficaz (es decir, una que retarda o suprime la infección) del antibiótico de azalida dentro de un tejido. De hecho, aunque depende de la cantidad y forma de la composición oftálmica, una sola aplicación proporcionará normalmente una cantidad terapéuticamente eficaz del antibiótico de azalida dentro de un tejido durante al menos aproximadamente 2, más preferentemente aproximadamente 4, más preferentemente aproximadamente 8, más preferentemente aproximadamente 12, y más preferentemente al menos aproximadamente 18 horas.

30 Las formulaciones de antibióticos de azalida de esta invención se pueden utilizar para tratar o prevenir una variedad de afecciones asociadas con la infección ocular. Por ejemplo, afecciones de los párpados, que incluyen blefaritis, blefaroconjuntividades, meibomianitis, orzuelo agudo o crónico, chalazión, dacriocistitis, dacrioadenidades y acné rosáceo; afecciones de la conjuntiva, que incluyen conjuntivitis, oftalmía neonatal y tracoma; afecciones de la córnea, que incluyen úlceras corneales, queratitis superficial e intersticial, queratoconjuntivitis, cuerpos extraños e infecciones posoperatorias; y las afecciones de la cámara anterior y la úvea, que incluyen endoftalmitis, uveítis infecciosa e infecciones posoperatorias, son algunos de los tejidos y afecciones que pueden tratarse mediante la aplicación tópica de un antibiótico de azalida. La prevención de infecciones incluye el tratamiento preoperatorio antes de la cirugía, así como otras condiciones infecciosas sospechosas o contacto. Ejemplos de situaciones de profilaxis incluyen tratamiento previo a procedimientos quirúrgicos tales como blefaroplastia, remoción de chalazión, tarsorrapia, procedimientos para el sistema de drenaje canaliculo y lagrimal y otros procedimientos operativos que involucran los párpados y el aparato lagrimal; cirugía conjuntival que incluye extirpación de ptiregia, pinguéculas y tumores, trasplante de conjuntiva, lesiones traumáticas tales como cortes, quemaduras y abrasiones, y colgajos conjuntivales; cirugía de córnea, que incluyen la extracción de cuerpos extraños, queratotomía y trasplantes de córnea; cirugía refractiva que incluye procedimientos fotorrefractivos; cirugía de glaucoma que incluye ampollas filtrantes; paracentesis de la cámara anterior; iridectomía; cirugía de cataratas; cirugía de retina; y procedimientos que involucran los músculos extraoculares. También se prevé la prevención de la oftalmía neonatal.

35 Aproximadamente 30.000 a aproximadamente 100.000 centipoises es un intervalo de viscosidad ventajoso para la administración oftálmica en forma de cinta. Alternativamente, una viscosidad en el intervalo desde aproximadamente 1.000 a 30.000 centipoises es útil para una gota. Preferentemente de aproximadamente 1200 a aproximadamente 20.000 centipoises, más preferentemente de aproximadamente 1500 a aproximadamente 10.000 y lo más preferentemente de aproximadamente 1500 centipoises.

45 El depósito del antibiótico de azalida se puede formar por varios medios dentro del ojo. En una realización preferida, se puede formar un depósito para administración tópica al incluir polímeros que contienen carboxilo ligeramente entrecruzados en la formulación, lo que hace que la solución experimente un rápido aumento de viscosidad tras un aumento de pH asociado con la administración a tejidos tales como los del ojo y región circundante. En otra realización, se puede formar un depósito del antibiótico de azalida mediante la inyección de un bolo de la composición antibiótica en un ojo. En un procedimiento preferido de administración oftálmica, la inyección está destinada a formar un depósito de material dentro de la esclerótica, para acomodar la liberación prolongada del material a los tejidos circundantes. Los procedimientos de administración intraescleral se discuten en la solicitud de patente de Estados Unidos Ser. No.

09/127,920, presentada el 3 de agosto de 1998 ahora Patente de Estados Unidos 6,378,526 y la solicitud de patente de Estados Unidos copendiente Ser. No. 09/366,072, presentada el 2 de agosto de 1999, ahora patente de Estados Unidos No. 6,397,849. Otros medios para formar un depósito incluyen el uso de insertos cargados con un bolo del fármaco que se va a administrar. Se han utilizado insertos colocados debajo del párpado, por ejemplo, para administrar agentes terapéuticos bajo la región ocular y periocular.

En una realización preferida en la que la formulación de antibiótico de azalida concentrada que contiene DuraSite® u otro polímero similar de tipo ácido poliacrílico a un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 6,8, o más preferentemente de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 6,5, o más preferentemente a un pH de aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,4, o más preferentemente aproximadamente 6,25 a aproximadamente 6,35, o más preferentemente aproximadamente 6,3 se administra al ojo, el polímero se hinchará al entrar en contacto con el fluido lagrimal que tiene un pH más alto. Esta gelificación o aumento de la gelificación conduce al atrapamiento del antibiótico de azalida en el gel, lo que prolonga el tiempo de residencia de la composición en el ojo si el antibiótico está en solución. Si el antibiótico de azalida se retiene en la matriz de polímero en gel, el antibiótico se libera lentamente al tejido afectado con el tiempo. Todos estos eventos eventualmente conducen a una mayor comodidad del paciente y un mayor tiempo de contacto del antibiótico de azalida con los tejidos del ojo, aumentando de esta manera el grado de absorción del fármaco y la duración de la acción de la formulación en el ojo. Estos antibióticos presentan una degradación mínima y una solubilidad relativamente alta en formulaciones acuosas al pH previo a la administración, con las ventajas de la composición gelificante.

Los geles viscosos que resultan de colirios fluidos normalmente tienen tiempos de residencia en el ojo que varían desde aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas, por ejemplo, desde aproximadamente 2 a aproximadamente 3 horas. Los agentes contenidos en estos sistemas de administración de fármacos se liberarán de los geles a tasas que dependen de factores tales como el peso molecular del fármaco, su estado de ionización, el grado de carga del fármaco y el pH del sistema, así como de cualquier adyuvantes de administración de fármacos, tales como resinas de intercambio iónico compatibles con la superficie ocular, que también pueden estar presentes.

Las formulaciones de azalida oftálmica preferidas tienen aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 % y aproximadamente 5 % de azitromicina con DuraSite® como vehículo de suministro. Dichas formulaciones están destinadas al tratamiento de la conjuntivitis bacteriana. Las formulaciones utilizan preferentemente un tampón de citrato y opcionalmente contienen DuraSite® como vehículo de suministro. Más aún, las formulaciones oftálmicas preferidas contienen un agente antiinflamatorio como la dexametasona. Además del contenido de azitromicina, las formulaciones tienen un pH de 6 a 7; osmolalidad de aproximadamente 300 mOsm/kg, preferentemente de aproximadamente 250 a aproximadamente 330 mOsm/kg y más preferentemente de 300 mOsm/kg, y viscosidad de aproximadamente 1000 a aproximadamente 5000 cps, preferentemente de aproximadamente 1000 a aproximadamente 2000 cps y lo más preferentemente de aproximadamente 1500 cps.

Todos los porcentajes enumerados en la presente memoria se refieren al porcentaje en peso, a menos que se indique lo contrario.

### Ejemplo 1

#### Formulaciones oftálmicas elaboradas en la escala de 12L

En una primera etapa, se mezclan EDTA, cloruro de sodio y Noveon (Solución #1) durante 30 minutos utilizando una mezcladora vertical. Luego, la solución se transfiere a una lata de presión de acero inoxidable. La solución se transfiere utilizando presión a través de un tamiz de malla 100 al recipiente de 12 litros. En la segunda etapa, se agrega hidróxido de sodio al recipiente que contiene la Solución #1. El volumen de hidróxido de sodio requerido se basa en el objetivo de un pH final del lote de 6,3. Esta solución se esteriliza dentro del tanque a 121,1 °C durante 30 minutos. La lata de presión de acero inoxidable y la línea de transferencia se enjuagan con agua desionizada de la casa. En un tercer paso, se mezclan manitol, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido clorhídrico, azitromicina, cloruro de benzalconio (BAC) y Poloxámero 407 (Solución #2). Se agrega ácido clorhídrico para facilitar la disolución de azitromicina. Después de que todos los componentes sólidos de la Solución No. 2 se hayan disuelto completamente, se transfiere asépticamente al recipiente de 12L a través de un filtro de 0,2 µm. Alternativamente, se puede agregar hidróxido de sodio como última etapa para asegurar que se logre un pH de 6,3. La lata de presión de acero inoxidable y el filtro luego se enjuagan con agua DI y el enjuague se agrega asépticamente a la solución en el recipiente de 12L. El volumen de enjuague se determina al apuntar a un volumen de lote final de 12 litros. Consulte la Tabla 1.

Tabla 1: Formulaciones oftálmicas

Componente de formulación	Composición de formulación						
	T01T	T02T	T03T	T04T	U01T	V04T	V05T
EDTA	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
Cloruro de sodio	0,3 %	0,5 %	0,25 %	0,3 %	0,4 %	0,35 %	0,35 %
Noveon AA-1	0,9 %	0,9 %	0,9 %	0,9 %	0,9 %	1,0 %	0,938 %
Manitol	1,0 %	1,0 %	1,0 %	0,5 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

Cloruro de benzalconio	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %
Dihidrato de citrato de sodio	0,3 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
Ácido cítrico	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %
Poloxámero 407	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %
Azitromicina	2,1 %	2,1 %	3,1 %	3,1 %	2,1 %	2,2 %	2,2 %
HCl (6N)	N/A	0,5 %	0,9 %	1,0 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
NaOH (2N)	5,1 %	4,9 %	5,0 %	5,1 %	4,9 %	5,3 %	5,3 %
Dexametasona	0,1 %						

### Ejemplo (ejemplo de referencia)

#### Formulaciones óticas elaboradas en la escala de 12L

- 5 En una primera etapa, se mezclan EDTA, cloruro de sodio y Noveon AA-1 (Solución #1) durante 30 minutos utilizando un mezclador superior. Luego, la solución se transfiere a una lata de presión de acero inoxidable. La solución se transfiere utilizando presión a través de un tamiz de malla 100 al recipiente de 12L. En la segunda etapa, se agrega hidróxido de sodio al recipiente que contiene la Solución #1. El volumen de hidróxido de sodio requerido se basa en el objetivo de un pH final de lote de 6,3. Esta solución se esteriliza dentro del tanque a 121,1 °C durante 30 minutos.
- 10 La lata de presión de acero inoxidable y la línea de transferencia luego se enjuagan con agua DI. En una tercera etapa, se mezclan manitol, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido clorhídrico, azitromicina, BAC y Poloxámero 407 (Solución #2). Se agrega ácido clorhídrico para facilitar la disolución de azitromicina. Después de que todos los componentes sólidos de la Solución #2 se hayan disuelto completamente, se transfiere asépticamente al recipiente de 12L a través de un filtro de 0,2 µm. Alternativamente, se puede agregar hidróxido de sodio como última etapa para asegurar que se logre un pH de 6,3. La lata de presión de acero inoxidable y el filtro luego se enjuagan con agua DI y se agrega el enjuague asépticamente a la solución en el recipiente de 12L. El volumen de enjuague se determina al apuntar a un volumen de lote final de 12 litros. Consulte la Tabla 2.

Tabla 2 Formulaciones óticas

Componente de formulación	Composición de formulación							
	U02T	U03T	U04T	V01T	V01T	V01T	V02T	V03T
EDTA	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
Cloruro de sodio	0,3 %	0,3 %	0,2 %	0,3 %	0,4 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Noveon AA-1	0,5 %	0,5 %	0,6 %	0,6 %	0,6 %	0,6 %	0,5 %	0,6 %
Manitol	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Cloruro de benzalconio	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %
Dihidrato de Citrato de sodio	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
Ácido cítrico	0,4 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %
Poloxámero	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %
Azitromicina	3,1 %	3,1 %	3,2 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %
HCl (6N)	1,0 %	1,0 %	1,0 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
NaOH (2N)	5,0 %	2,9 %	2,8 %	3,0 %	3,0 %	3,0 %	2,5 %	2,9 %
Dexametasona	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %

### Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

#### 20 Formulaciones nasales preparadas en la escala de 12L

- 25 En una primera etapa, se mezclan EDTA, cloruro de sodio y Noveon AA-1 (Solución #1) durante 30 minutos utilizando un mezclador superior. Luego, la solución se transfiere a una lata de presión de acero inoxidable. La solución se transfiere utilizando presión a través de un tamiz de malla 100 al recipiente de 12L. En la segunda etapa, se agrega hidróxido de sodio al recipiente que contiene la Solución #1. El volumen de hidróxido de sodio requerido se basa en la diana de un pH final del lote de 6,3. Esta solución se esteriliza dentro del tanque a 121,1 °C durante 30 minutos. La lata de presión de acero inoxidable y la línea de transferencia luego se enjuagan con agua DI. En la tercera etapa, se mezclan dexametasona, polisorbato 80, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido clorhídrico, azitromicina, BAC y Poloxámero 407 (solución #2). Se agrega ácido clorhídrico para facilitar la disolución de azitromicina. Después de que todos los componentes sólidos de la Solución #2 se hayan disuelto completamente, se transfiere asépticamente al
- 30 recipiente de 12L a través de un filtro de 0,2 µm. La lata de presión de acero inoxidable y el filtro luego se enjuagan con agua DI y el enjuague se agrega asépticamente a la solución en el recipiente de 12 l. Alternativamente, se puede

agregar hidróxido de sodio como última etapa para asegurar que se logre un pH de 6,3. El volumen de enjuague se determina al apuntar a un volumen de lote final de 12 litros. Consulte la Tabla 3.

Tabla 3 Formulación nasal

Componente de formulación	Función	Concentración n % p/p	Concentración n % p/p	Concentración n % p/p	Concentración n % p/p
Formulación		1	2	3	4
Monohidrato de azitromicina	Ingrediente activo	3,0	3,0	2,0	2,0
Dexametasona	Ingrediente activo	0,1		0,1	
Policarbofilo	Agente de suspensión/ agente mucoadhesivo	0,525	0,525	0,525	0,525
Ácido clorhídrico (1N)	Agente de ajuste de pH	6	6	3	3
Dextrosa	Agente de ajuste de la osmolalidad	0,5	0,5	0,5	0,5
Polisorbato 80	Tensioactivo	0,01	0,01	0,01	0,01
EDTA	Quelante	0,1	0,1	0,1	0,1
Ácido cítrico	tampón de pH	0,2	0,2	0,2	0,2
Dihidrato de citrato de sodio	tampón de pH	0,14	0,14	0,14	0,14
Cloruro de benzalconio	Conservante	0,011	0,011	0,011	0,011
Cloruro de sodio	Agente de ajuste de osmolalidad	0,3	0,3	0,3	0,3
Hidróxido de sodio	agente de ajuste de pH	c.s. a pH 6,3	c.s. a pH 6,3	c.s. a pH 6,3	c.s. a pH 6,3
Agua purificada	Diluyente	c.s. a 100 %	c.s. a 100 %	c.s. a 100 %	c.s. a 100 %

#### 5 Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)

##### Formulaciones de inhalación preparadas en la escala de 12L

En una primera etapa, se mezclan EDTA, cloruro de sodio y Noveon AA-1 (solución #1) durante 30 minutos utilizando una mezcladora vertical. Luego, la solución se transfiere a una lata de presión de acero inoxidable. La solución se transfiere utilizando presión a través de un tamiz de malla 100 al recipiente de 12L. En la segunda etapa, se agrega hidróxido de sodio al recipiente que contiene la Solución #1. El volumen de solución de hidróxido de sodio requerido se basa en la diana de un pH final del lote de 6,3. Esta solución se esteriliza dentro del tanque a 121,1 °C durante 30 minutos. La lata de presión de acero inoxidable y la línea de transferencia luego se enjuagan con agua DI. En la tercera etapa, se mezclan dexametasona, Polisorbato 80, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido clorhídrico, azitromicina y BAC (Solución #2). Se agrega ácido clorhídrico para facilitar la disolución de azitromicina. Después de que todos los componentes sólidos de la Solución #2 se hayan disuelto completamente, se transfiere asépticamente al recipiente de 12L a través de un filtro de 0,2 µm. La lata de presión de acero inoxidable y el filtro luego se enjuagan con agua DI y el enjuague se agrega asépticamente a la solución en el recipiente de 12L. Alternativamente, se puede agregar hidróxido de sodio como última etapa para asegurar que se logre un pH de 6,3. El volumen de enjuague se determina al apuntar a un volumen de lote final de 12 litros. Consulte la Tabla 4.

Tabla 4: Formulaciones para inhalación

Componente de formulación	Función	Concentración n % p/p	Concentración n % p/p	Concentración n % p/p	Concentración n % p/p
Formulación		1	2	3	4
Monohidrato de azitromicina	Ingrediente activo	3,0	3,0	2,0	2,0
Dexametasona	Ingrediente activo	0,1		0,1	

Policarbofilo	Agente de suspensión/ agente mucoadhesivo	0,525	0,525	0,525	0,525
Ácido clorhídrico (1 N)	agente de ajuste de pH	6	6	3	3
Dextrosa	Agente de ajuste de osmolalidad	0,5	0,5	0,5	0,5
Polisorbato 80	Tensioactivo	0,01	0,01	0,01	0,01
EDTA	Quelador	0,1	0,1	0,1	0,1
Ácido cítrico	tampón de pH	0,2	0,2	0,2	0,2
Dihidrato de citrato de sodio	tampón de pH	0,14	0,14	0,14	0,14
Cloruro de benzalconio	Conservante	0,011	0,011	0,011	0,011
Cloruro de sodio	Agente de ajuste de osmolalidad	0,3	0,3	0,3	0,3
Hidróxido de sodio	agente de ajuste de pH	c.s. a pH 6,3	c.s. a pH 6,3	c.s. a pH 6,3	c.s. a pH 6,3
Agua purificada	Diluyente	c.s. a 100 %	c.s. a 100 %	c.s. a 100 %	c.s. a 100 %

### Ejemplo 5 (ejemplo de referencia)

#### Formulaciones dérmicas elaboradas en la escala de 12L

- 5 En una primera etapa, se mezclan EDTA, cloruro de sodio, Cabosil y Noveon AA-1 (Solución #1) durante 30 minutos utilizando una mezcladora vertical. Luego, la solución se transfiere a una lata de presión de acero inoxidable. La solución se transfiere utilizando presión a través de un tamiz de malla 100 al recipiente de 12L. En la segunda etapa, se agrega hidróxido de sodio al recipiente que contiene la Solución #1. El volumen de solución de hidróxido de sodio requerido se basa en la diana de un pH final del lote de 6,3. Esta solución se puede esterilizar o no dentro del tanque a 121,1 °C durante 30 minutos. La lata de presión de acero inoxidable y la línea de transferencia luego se enjuagan con agua DI. En la tercera etapa, se mezclan dexametasona, polisorbato 80, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido clorhídrico, azitromicina, BAC y Poloxámero 407 (Solución #2). Se agrega ácido clorhídrico para facilitar la disolución de azitromicina. Después de que todos los componentes sólidos de la Solución #2 se hayan disuelto completamente, se transfiere de forma no aséptica o aséptica a través de un filtro de 0,2 µm al recipiente de 12L. La lata de presión de acero inoxidable y el filtro se enjuagan luego con agua DI y el enjuague se agrega de forma aséptica o no aséptica la solución en el recipiente de 12L. Alternativamente, se puede agregar hidróxido de sodio como última etapa para asegurar que se logre un pH de 6,3. El volumen de enjuague se determina al apuntar a un volumen de lote final de 12 litros. Véase la Tabla 5.

Tabla 5: Formulaciones dérmicas

Componente de formulación	Función	Concentración % p/p	Concentración % p/p	Concentración % p/p	Concentración % p/p
Formulación		1	2	3	4
Monohidrato de azitromicina	Ingrediente activo	3,0	3,0	2,0	2,0
Dexametasona	Ingrediente activo	0,1		0,1	
Policarbofilo	Agente de suspensión/ agente mucoadhesivo	3,0	3,0	3,0	3,0
Ácido clorhídrico (1 N)	agente de ajuste de pH	6	6	3	3
Cab-O-Sil	Agente de estructura	1,0	1,0	1,0	1,0

(continuación)

<b>Componente de formulación</b>	<b>Función</b>	<b>Concentración % p/p</b>	<b>Concentración % p/p</b>	<b>Concentración % p/p</b>	<b>Concentración % p/p</b>
Dextrosa	Agente de ajuste de osmolalidad	0,5	0,5	0,5	0,5
Polisorbato 80	Tensioactivo	0,01	0,01	0,01	0,01
EDTA	Quelador	0,1	0,1	0,1	0,1
Ácido cítrico	tampón de pH	0,2	0,2	0,2	0,2
Dihidrato de citrato de sodio	tampón de pH	0,14	0,14	0,14	0,14
Cloruro de benzalconio	Conservante	0,011	0,011	0,011	0,011
Cloruro de sodio	Agente de ajuste de osmolalidad	0,3	0,3	0,3	0,3
Hidróxido de sodio	agente de ajuste de pH	c.s. a pH 6,3	c.s. a pH 6,3	c.s. a pH 6,3	c.s. a pH 6,3
Agua purificada	Diluyente	c.s. a 100 %	c.s. a 100 %	c.s. a 100 %	c.s. a 100 %

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica tópica para su uso en el tratamiento de una infección ocular que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de una formulación de antibiótico de azalida acuosa concentrada elaborada de acuerdo con el procedimiento que comprende:
  - 5            disolver un antibiótico de azalida en una solución acuosa que comprende un ácido fuerte, en el que el ácido fuerte tiene una pKa de menos de - 1,74, y
  - agregar a la solución acuosa que comprende el ácido fuerte una solución esterilizada que comprende una base fuerte,
  - 10            en la que la solución esterilizada se agrega en una cantidad suficiente para llevar las soluciones combinadas a un pH desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 7 y en la que la concentración del antibiótico de azalida en la composición es 2 % en peso a 5 % en peso de azalida y la osmolalidad de la composición es 250 mOsm/kg a 330 mOsm/kg.
2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el antibiótico de azalida es azitromicina.
- 15    3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 en la que la formulación de antibiótico de azalida acuosa tiene aproximadamente 3 % de azitromicina.
4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el ácido fuerte es ácido clorhídrico.
- 20    5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la solución acuosa que comprende el antibiótico de azalida y ácido fuerte tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.
6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la base fuerte tiene una pKa de más de 13.
7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 en la que la base fuerte es hidróxido de sodio.
- 25    8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 en la que la solución esterilizada se agrega en una cantidad suficiente para llevar las soluciones combinadas a un pH de aproximadamente 6,3.
9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 en la que la segunda solución comprende un agente polimérico.
- 30    10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 en la que el agente polimérico es policarbofilo.
11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la formulación de antibiótico de azalida acuosa comprende un agente antiinflamatorio.
12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el agente antiinflamatorio es una dexametasona.
- 35    13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la dexametasona está a una concentración de aproximadamente 0,1 %.
14. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 en la que el antibiótico de azalida es azitromicina a una concentración de aproximadamente 3 %.
- 40    15. Un procedimiento de elaboración de una formulación oftálmica de antibiótico de azalida acuosa concentrada que comprende:
  - disolver un antibiótico de azalida en una solución acuosa que comprende un ácido fuerte, en el que el ácido fuerte tiene una pKa de menos de - 1,74, y
  - agregar a la solución acuosa que comprende el ácido fuerte una solución esterilizada que comprende una base fuerte,
  - 45            en la que la solución esterilizada se agrega en una cantidad suficiente para llevar las soluciones combinadas a un pH desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 7 y en la que la concentración del antibiótico de azalida en la composición es 2 % en peso a 5 % en peso de azalida y la osmolalidad de la composición es 250 mOsm/kg a 330 mOsm/kg.
16. El procedimiento de la reivindicación 15 en el que la base fuerte tiene una pKa de más de 13.