

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 312**

51 Int. Cl.:

A61K 33/30	(2006.01)	C11D 3/48	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)		
A61P 27/02	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		
A61L 12/08	(2006.01)		
A61L 12/14	(2006.01)		
C11D 3/04	(2006.01)		
C11D 3/06	(2006.01)		
C11D 3/20	(2006.01)		
C11D 3/22	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2007 E 07758208 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 1993619**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que comprenden materiales polianiónicos y conservantes a base de cinc**

30

Prioridad:

10.03.2006 US 373571

45

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

30.05.2013

73

Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
ONE BAUSCH & LOMB PLACE
ROCHESTER, NY 14604-2701, US**

72

Inventor/es:

**DOBIE, ALYCE, K.;
KLEIBER, TAMMY, J.;
LAVOIE, PAUL, T. y
XIA, ERNING**

74

Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 405 312 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 farmacéuticas que comprenden materiales polianiónicos y conservantes a base de cinc

5 **Antecedentes de la técnica**

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden materiales polianiónicos y conservantes a base de cinc. En particular, la presente invención se refiere a soluciones oftálmicas que proporcionan una mayor seguridad y/o comodidad a los usuarios.

10 Las formulaciones farmacéuticas se proporcionan comúnmente en envases multiuso. Las formulaciones tales como las soluciones oftálmicas encuentran usos en muchas aplicaciones oftálmicas. Estas soluciones normalmente se instilan directamente en el ojo una o más veces al día bien para administrar medicamentos o para aliviar los síntomas de afecciones oculares tales como la sequedad ocular o la inflamación de los tejidos superficiales del ojo que acompañan a diversas reacciones alérgicas (tales como alergias de la fiebre de heno y similares, irritación ocular debido a cuerpos extraños o fatiga ocular). Otras soluciones oftálmicas se emplean en el campo del cuidado de las lentes de contacto. Las soluciones para lentes de contacto se utilizan para empapar, desinfectar, limpiar y humedecer lentes de contacto. Estas soluciones no se instilan desde el envase directamente en el ojo, pero entran en contacto posteriormente con el ojo cuando las lentes se insertan en el mismo.

15 Las soluciones oftálmicas se suministran estériles, pero una vez abiertas, son susceptibles a la contaminación microbiana. En el caso de las soluciones multiuso, las formulaciones contienen al menos un conservante diseñado para matar los microorganismos que entran en contacto con la solución, protegiendo al paciente de la infección debida a una solución oftálmica contaminada durante el uso prescrito.

20 Tradicionalmente, los conservantes para soluciones oftálmicas se dividen en una o dos categorías: alcoholes y aminas o compuestos que contienen amonio. Los agentes antimicrobianos a base de alcohol típicos incluyen alcohol bencílico, alcohol fenilético y clorobutanol. Estos alcoholes tienen una solubilidad limitada en soluciones acuosas y tienden a no ser conservantes estables debido a su susceptibilidad a la oxidación, la evaporación y la interacción con el envase de plástico. Más comúnmente, las aminas orgánicas y los compuestos que contienen amonio se utilizan como agentes antimicrobianos en soluciones oftálmicas. Los compuestos representativos de esta categoría incluyen cloruro de benzalconio ("BAK"), clorhexidina, biguanida polimérica (tal como biguanida de polihexametileno o "PHMB"). Se cree que la electrofilia de los restos que contienen nitrógeno de estos compuestos promueve su interacción con las membranas celulares cargadas negativamente de los microorganismos, afectando gravemente por tanto a su supervivencia.

25 Aunque las aminas y los compuestos que contienen amonio tienen una actividad antimicrobiana aceptable, y se usan comercialmente para conservar soluciones oftálmicas, hay desventajas significativas asociadas con estos compuestos. En particular, estos compuestos usados a dosis superiores pueden ser tóxicos para los tejidos sensibles del ojo. Por ejemplo, se sabe que las soluciones oftálmicas que contienen BAK causan irritación ocular en los pacientes. Las aminas poliméricas y los compuestos que contienen amonio son menos tóxicos que el BAK, pero todavía pueden causar reacciones de irritación en algunos otros pacientes. Por otra parte, La clorhexidina ha demostrado ser más biocompatible que el resto de las aminas y los agentes antimicrobianos que contienen amonio y, por lo tanto, no son irritantes a los niveles usados normalmente.

30 Sin embargo, la suavidad de la clorhexidina en el medio ocular se compensa por el hecho de que la clorhexidina es un conservante relativamente débil.

35 El documento WO 98/32435 A1 se refiere a una composición que se usa como un tratamiento ocular que contiene glutatona reducida, vitamina A y vitamina E, así como uno o más entre sulfato de cinc, ácido bórico y potasio como agentes de tamponamiento. La composición también puede contener un lubricante y un conservante. La composición es una solución isotónica estéril. La composición se usa en un procedimiento de tratamiento ocular para aliviar la irritación y/o la sequedad, así como para la prevención y el tratamiento de las cataratas.

40 El documento WO 95/05804 A1 se refiere a vehículos farmacéuticos oftálmicos que aumentan su viscosidad tras la instilación en el ojo. También se divulgan composiciones oftálmicas del vehículo y un fármaco farmacéuticamente activo.

45 El documento US 4.631.072 A se refiere a una mezcla para el cuidado y la limpieza de las lentes de contacto que contiene agua, un abrasivo a base de uno o varios óxidos metálicos y un adyuvante de la suspensión a base de compuestos hinchables. El abrasivo es óxido de cinc y/u óxido de estaño que tiene un tamaño de grano inferior a 10 µm y un adyuvante de la suspensión a base de compuestos hinchables tales como alcohol polivinílico, derivados de celulosa, goma guar, así como opcionalmente tampones para ajustar el valor del pH a entre 5 y 8 y/o cloruro sódico, variando la proporción de abrasivo y agua de la mezcla entre 1:99 y 90:10, y estando el tamaño de grano del abrasivo preferentemente en un intervalo de 0,5 µm.

El documento JP 2003/160464 A se refiere a una composición de estabilización de solución acuosa de ácido hialurónico y/o sus sales usada en composiciones farmacéuticas tales como agente terapéutico contra la osteoartritis de rodilla y cosméticos.

5 El documento EP 0 436 284 A1 se refiere a una solución acuosa estable y transparente de sal de cinc útil como enjuague bucal y un dentífrico en gel. En una realización preferida, la solución acuosa comprende cloruro de cinc disuelto junto con un agente de complejación de gluconato de sodio en un polímero aniónico derivado de manera natural de carboximetilcelulosa de sodio.

10 El documento US 4.138.477 A se refiere a una composición para prevenir y controlar la halitosis, que también es eficaz para prevenir los cálculos, la placa, las caries y la enfermedad periodontal, que contiene como agente esencial una combinación de polímeros de cinc formada por la reacción o la interacción de un compuesto de cinc con un polímero aniónico que contiene radicales de ácido carboxílico, sulfónico y/o fosfónico.

15 El documento WO 2005/097067 A1 se refiere a una composición que comprende una cantidad eficaz como conservante de un compuesto de cinc y menos de una cantidad eficaz como conservante de un agente conservante primario, preferentemente un agente conservante no primario.

20 El documento WO 2006/068899 A2 se refiere a formulaciones que contienen Aloe Vera. Estas formulaciones son útiles como gotas para los ojos que resultan muy cómodas para el paciente, así como vehículos para composiciones farmacéuticas tales como esteroides y fármacos oftálmicos antialérgicos.

25 El documento WO 98/10773 A1 se refiere a composiciones farmacéuticas de efecto antimicrobiano, así como un procedimiento para su preparación. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden hialuronato de cinc o cobalto asociado (complejo) como ingrediente activo mezclado con un vehículo y/o otros aditivos comúnmente usados en la industria farmacéutica.

30 Por lo tanto, existe la continua necesidad de proporcionar formulaciones farmacéuticas mejoradas que sean eficaces en la destrucción de microorganismos o en la inhibición de su crecimiento y que proporcionen una mayor seguridad y/o comodidad a los usuarios. También es muy deseable proporcionar soluciones oftálmicas mejoradas que tengan dichas ventajas.

Breve resumen de la invención

35 En general, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas mejoradas que son eficaces en afectar negativamente a la viabilidad de microorganismos o en inhibir su crecimiento y que proporcionan una mayor seguridad y/o comodidad a los usuarios.

40 En general, una formulación farmacéutica de la presente invención comprende al menos un material polianiónico y al menos un compuesto a base de cinc.

En un aspecto, dicha formulación farmacéutica es una solución oftálmica que proporciona una menor irritación de los tejidos oculares y una mayor lubricación de las superficies oculares que las soluciones de la técnica anterior.

45 En otro aspecto, dicho al menos un compuesto a base de cinc está presente en una cantidad eficaz para inhibir o prevenir la supervivencia de los microorganismos.

50 En otro aspecto más, los representantes de dichos microorganismos comprenden *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger*.

En otro aspecto más, una formulación farmacéutica de la presente invención está libre de compuestos orgánicos catiónicos que contienen nitrógeno.

55 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para la fabricación de una formulación farmacéutica. El método comprende proporcionar al menos un material polianiónico y al menos un compuesto a base de cinc en la formulación farmacéutica.

60 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para proporcionar seguridad o comodidad, o ambas cosas, a los usuarios de la formulación farmacéutica. El método comprende la adición de al menos un material polianiónico y al menos un compuesto a base de cinc a la formulación farmacéutica.

65 En otro aspecto más, la presente invención proporciona una solución oftálmica para su uso en un método para tratar o prevenir una afección ocular que se manifiesta con irritación o inflamación. El método comprende la administración tópica en el ojo de una cantidad eficaz de una solución oftálmica que comprende al menos un material polianiónico y al menos un compuesto de cinc soluble para aliviar dicha irritación o inflamación.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar un dispositivo oftálmico. El método comprende poner en contacto el dispositivo oftálmico con una solución oftálmica que comprende al menos un material polianiónico y al menos un compuesto a base de cinc.

5 En un aspecto más, el dispositivo oftálmico es una lente de contacto.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica oftálmica que consiste en agua purificada y:

- 10 (a) 0,06% en peso de borato sódico; 0,7% en peso de ácido borónico; 1% en peso de glicerina; 0,25% en peso de alginato sódico; 0,025% en peso de cloruro de cinc; y opcionalmente 0,01% en peso de cloruro de magnesio; o
- (b) 0,115% en peso de borato sódico; 0,5% en peso de ácido bórico; 1% en peso de glicerina, 0,25% en peso de alginato sódico; 0,01% en peso de cloruro de cinc; y 0,01% en peso de cloruro de magnesio; o
- 15 (c) 0,014% en peso de borato sódico; 0,5% en peso de ácido bórico; 1% en peso de glicerina, 0,25% en peso o 0,5% en peso de hialuronato sódico; 0,02% en peso de cloruro de cinc; y 0,01% en peso de cloruro de magnesio; o
- (d) 0,014% en peso de borato sódico; 0,5% en peso de ácido bórico; 1% en peso de glicerina, 0,25% en peso o 0,5% en peso de hialuronato sódico; 0,02% en peso de cloruro de cinc; y 0,02% en peso de cloruro de
- 20 magnesio; o
- (e) 0,014% en peso de borato sódico; 0,5% en peso de ácido bórico; 1% en peso de glicerina, 0,25% en peso de hialuronato sódico; 0,025% en peso de cloruro de cinc; y 0,01% en peso de cloruro de magnesio; o
- (f) 0,014% en peso de borato sódico; 0,5% en peso de ácido bórico; 1% en peso de glicerina, 0,25% en peso de hialuronato sódico; y 0,01% en peso o 0,02% en peso o 0,03% en peso de cloruro de cinc;

25 donde todos los porcentajes en peso están en base al peso total de la formulación.

Un aspecto más de la presente invención se refiere a una solución oftálmica para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección de un ojo que se manifiesta como irritación o inflamación, solución que comprende una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica oftálmica.

30

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar un dispositivo oftálmico, método que comprende poner en contacto el dispositivo oftálmico con una formulación farmacéutica oftálmica.

35 Otras características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción detallada

40 En general, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas mejoradas que son eficaces en afectar negativamente a la viabilidad de microorganismos o en inhibir su crecimiento, y que proporcionan una mayor seguridad y/o comodidad a los usuarios, a métodos de fabricación y a métodos de uso de dichas formulaciones. Dentro del alcance de la presente invención, los microorganismos que se ven afectados negativamente por una formulación de la presente invención incluyen bacterias, levaduras y/o mohos.

45 En un aspecto, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden matar o afectar negativamente a la supervivencia o la propagación de dichos microorganismos. En una realización, los representantes de dichos microorganismos comprenden *Staphylococcus aureus* (o *S. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* (o *P. aeruginosa*), *Eschrechia coli* (o *E. coli*), *Candida albicans* (o *C. albicans*) y *Aspergillus niger* (o *A. niger*).

50 En otro aspecto, una formulación farmacéutica de la presente invención comprende al menos un material polianiónico y al menos un compuesto a base de cinc. La expresión "material polianiónico," como se usa en la presente memoria, significa un material que tiene una molécula que comprende una pluralidad de restos cargados negativamente y que porta una carga negativa neta. En una realización, la formulación farmacéutica comprende una solución oftálmica.

En otro aspecto más, una solución oftálmica de la presente invención proporciona una menor irritación a los tejidos oculares y una mayor lubricación a las superficies oculares que las soluciones de la técnica anterior.

60 En otro aspecto más, dicho al menos un compuesto a base de cinc está presente en una cantidad eficaz para inhibir o prevenir la supervivencia de los microorganismos. En una realización, la eficacia de la solución se determina de acuerdo con un procedimiento de ensayo descrito más adelante.

En una realización, dicho al menos un compuesto a base de cinc es cloruro de cinc.

65

En otra realización, dicho al menos un compuesto a base de cinc soluble está presente en una cantidad eficaz para afectar negativamente a la viabilidad de los microorganismos o inhibir su crecimiento. En otra realización más, dicha cantidad es eficaz para reducir la concentración de bacterias viables, recuperadas por mililitro de solución, al decimocuarto día de la prueba de provocación hasta no menos de 1/3, y tras una nueva prueba de provocación realizada el día decimocuarto, dicha cantidad también es eficaz para reducir la concentración de bacterias viables, recuperadas por mililitro de solución, al vigésimo octavo día hasta no menos de 1/3. Además, dicha cantidad es eficaz para mantener la concentración de levaduras y mohos viables, recuperados por mililitro de solución, en o por debajo de la concentración inicial (en un intervalo de incertidumbre experimental de $\pm 0,5$) al decimocuarto día, y tras una nueva prueba de provocación realizada el día decimocuarto, dicha cantidad también es eficaz para mantener la concentración de levaduras y mohos viables, recuperados por mililitro de solución, en o por debajo de la concentración inicial (en un intervalo de incertidumbre experimental de $\pm 0,5$) al vigésimo octavo día.

En otra realización más, la cantidad del compuesto de cinc soluble está en el intervalo del aproximadamente 0,0001 al aproximadamente 5 por ciento en peso de la solución. Como alternativa, la cantidad del compuesto de cinc soluble está en el intervalo del aproximadamente 0,001 al aproximadamente 2 por ciento, o del aproximadamente 0,001 al aproximadamente 1 por ciento, o del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 0,7 por ciento, o del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 0,5 por ciento, o del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 0,2 por ciento, o del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 0,1 por ciento, o del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 0,05 por ciento en peso de la solución.

En otro aspecto, el material polianiónico comprende un derivado aniónico de un polisacárido.

En otro aspecto más, el material polianiónico se selecciona entre sales fisiológicamente aceptables de ácido algínico, ácido hialurónico.

En una realización, la cantidad del material polianiónico de una solución oftálmica de la presente invención está en el intervalo del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 10 por ciento en peso de la solución. Como alternativa, la cantidad del material polianiónico está en el intervalo del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 5 por ciento, o del aproximadamente 0,02 al aproximadamente 2 por ciento, o del aproximadamente 0,05 al aproximadamente 1 por ciento, o del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 0,5 por ciento en peso de la solución. En otra realización, el material polianiónico está presente en la solución en una cantidad suficiente para lubricar una superficie ocular tal como la córnea o la conjuntiva.

En otro aspecto más, una solución oftálmica de la presente invención está libre de compuestos orgánicos catiónicos que contienen nitrógeno tales como moléculas pequeñas o polímeros catiónicos orgánicos que contienen nitrógeno.

Una solución oftálmica de la presente invención puede comprender además uno o más de otros ingredientes tales como agentes terapéuticos dirigidos a afecciones oculares específicas, tampones, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, agentes de ajuste de la viscosidad u otros componentes.

Por ejemplo, una solución oftálmica de la presente invención puede comprender un agente terapéutico tal como agentes antiinflamatorios, antibióticos, agentes inmunosupresores, agentes antivirales, agentes antifúngicos, agentes antiprotzoarios, combinaciones de los mismos o mezclas de los mismos. Los ejemplos no restrictivos de agentes antiinflamatorios incluyen glucocorticoides (por ejemplo, para el tratamiento a corto plazo) y fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("AINE").

Los ejemplos no restrictivos de los glucocorticosteroides son: 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, fluclosonida, flumetasona, flunisolida, acetona de fluocinolona, fluciclonida, fluocortina butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednidano, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarboato, prednisolona, 25-dietilamino-acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetona de triamcinolona, benetonida de triamcinolona, hexacetona de triamcinolona, sus sales fisiológicamente aceptables, derivados de los mismos, combinaciones de los mismos y mezclas de los mismos. En una realización, el agente terapéutico se selecciona entre el grupo que consiste en difluprednato, etabonato de loteprednol, prednisolona, combinaciones de los mismos y mezclas de los mismos.

Los ejemplos no restrictivos de AINE son: derivados de ácido aminoarilcarboxílico (por ejemplo, ácido enfenámico, etofenamato, ácido flufenámico, isonixina, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico, talniflumato, terofenamato, ácido tolfenámico), derivados de ácido arilacético (por ejemplo, aceclofenac, acemetacina, alclofenac, amfenac, amtolmetina guacilo, bromfenac, bufenac, cinmetacina, clopirac, diclofenac sódico, etodolac, felbinac, ácido fenclózico, fentiazac, glucametacina, ibufenac, indometacina, isofezolac, isoxepac, lonazolac, ácido metiazínico, mofezolac, oxametacina, pirazolac, proglumetacina, sulindac, tiaramida, tolmetina, tropesina,

zomepirac), derivados de ácido arilbutírico (por ejemplo, bumadizón, butibufeno, fenbufeno, xenbucina), ácidos arilcarboxílicos (por ejemplo, clidanac, ketorolac, tinoridina), derivados de ácido arilpropiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, bermoprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, piketoproleno, 5 pirprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, suprofeno, ácido tiaprofénico, ximoprofeno, zaltoprofeno), pirazoles (por ejemplo, difenamizol, epirizol), pirazonas (por ejemplo, apazona, benzpiperilón, feprazona, mofebutazona, morazona, oxifenbutazona, fenilbutazona, pipebuzona, propifenazona, ramifenazona, suxibuzona, tiazolinobutazona), derivados de ácido salicílico (por ejemplo, acetaminosalol, aspirina, benorilato, bromosaligenina, acetilsalicilato cálcico, diflunisal, etersalato, fendosal, ácido gentísico, salicilato de glicol, salicilato de imidazol, 10 acetilsalicilato de lisina, mesalamina, salicilato de morfolina, salicilato de 1-naftilo, olsalazina, parsalmida, acetilsalicilato de fenilo, salicilato de fenilo, salacetamida, ácido *o*-acético de salicilamida, ácido salicilsulfúrico, salsalato, sulfasalazina), tiazinacarboxamidas (por ejemplo, ampiroxicam, droxicam, isoxicam, lornoxicam, piroxicam, tenoxicam), ácido ϵ -acetamidocaproico, *S*-(5'-adenosil)-*L*-metionina, ácido 3-amino-4-hidroxi-butírico, amixetrina, bendazac, benzidamina, α -bisabolol, bucoloma, difenpiramida, ditazol, emorfazona, fepradinol, guaiazuleno, 15 nabumetona, nimesulida, oxaceprol, parnilina, perisoxal, procuazona, superóxido dismutasa, tenidap, zileutón, sus sales fisiológicamente aceptables, combinaciones de los mismos y mezclas de los mismos.

Los ejemplos no restrictivos de antibióticos incluyen doxorrubicina; aminoglucósidos (por ejemplo, amikacina, apramicina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibekacina, dihidroestreptomina, fortimicina(s), gentamicina, 20 isepamicina, kanamicina, micromomicina, neomicina, undecilenato de neomicina, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomomicina, estreptomomicina, tobramicina, trospectomicina), anfenicoles (por ejemplo, azidamfenicol, cloranfenicol, florfenicol, tianfenicol), ansamicinas (por ejemplo, rifamida, rifampina, rifamicina SV, rifapentina, rifaximina), β -lactamas (por ejemplo, carbacefemas (por ejemplo, loracarbef)), carbapenemas (por ejemplo, biapenem, imipenem, meropenem, panipenem), cefalosporinas (por ejemplo, cefaclor, cefadroxilo, 25 cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolina, cefcapeno pivoxil, cefclidina, cefdinir, cefditoren, cefepima, cefetamet, cefixima, cefinenoxima, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, ceforamida, cefotaxima, cefotiam, ceftazopran, cefpimizol, cefpiramida, cefpiroma, cefpodoxima proxetil, cefprozil, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, cefteteram, ceftazol, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefacetilo sódico, cefalexina, cefaloglicina, cefaloridina, cefalosporina, cefalotina, cefapirina sódica, cefradina, pivcefalexina), cefamicinas (por ejemplo, cefbuperazona, cefinetazol, cefininox, cefotetano, cefoxitina), monobactamas (por ejemplo, aztreonam, 30 carumonam, tigemonam), oxacefemas (flomoxef, moxalactama), penicilinas (por ejemplo, amdinocilina, amdinocilina pivoxil, amoxicilina, ampicilina, apalcilina, aspoxicilina, azidocilina, azlocilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sódica, carbenicilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, ciclaclina, dicloxacilina, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, hetacilina, lenampicilina, metampicilina, meticilina sódica, mezlocilina, nafcilina sódica, oxacilina, penamecilina, yodhidrao de penetamato, benetamina de penicilina G, benzatina de penicilina G, benzhidrilamina de penicilina G, penicilina G cálcica, hidrabamina de penicilina G, penicilina G potásica, procaína de penicilina G, penicilina N, penicilina O, penicilina V, benzatina de penicilina V, hidrabamina de penicilina V, penimepicilina, feneticilina potásica, piperacilina, pivampicilina, propicilina, quinacilina, sulbenicilina, sultamicilina, talampicilina, temocilina, ticarcilina), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina, lincomicina), macrólidos (por ejemplo, 40 azitromicina, carbomicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, acistrato de eritromicina, estolato de eritromicina, glucoheptonato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, propionato de eritromicina, estearato de eritromicina, josamicina, leucomicinas, midecamicinas, miocamicina, oleandomicina, primicina, roquitamicina, rosaramicina, roxitromicina, espiramicina, troleandomicina), polipéptidos (por ejemplo, anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, endurecidina, enviomicina, fusafungina, gramicidina S, gramicidina(s), micamicina, polimixina, 45 pristinamicina, ristocetina, teicoplanina, tiostreptona, tuberactinomicina, tirocidina, tirotricina, vancomicina, viomicina, virginiamicina, bacitracina de cinc), tetraciclinas (por ejemplo, apiciclina, clortetraciclina, clomociclina, demeclociclina, doxiciclina, guameciclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, penimepicilina, pipaciclina, rolitetraciclina, sanciclina, tetraciclina) y otros (por ejemplo, cicloserina, mupirocina, tuberina).

Otros ejemplos de antibióticos son los agentes antibacterianos sintéticos tales como 2,4-diaminopirimidinas (por ejemplo, brodimoprim, tetroxoprim, trimetoprim), nitrofuranos (por ejemplo, furaltadona, cloruro de furazolio, 50 nifuradeno, nifuratel, nifurfolina, nifurpirinol, nifurprazina, nifurtoinol, nitrofurantoína), quinolonas y análogos (por ejemplo, cinoxacina, ciprofloxacina, clinafloxacina, difloxacina, enoxacina, fleroxacina, flumequina, grepafloxacina, lomefloxacina, miloxacina, nadifloxacina, ácido nalidixico, norfloxacina, ofloxacina, ácido oxolínico, pazufloxacina, pefloxacina, ácido pipemídico, ácido piromídico, rosoxacina, rufloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, tosfloxacina, trovafloxacina), sulfonamidas (por ejemplo, sulfametoxipirazina de acetilo, bencilsulfamida, cloramina B, cloramina T, dicloramina T, n^2 -formilsulfisomidina, n^4 - β -D-glucosilsulfanilamida, mafenida, 4'-(metilsulfamoyl)sulfanililida, noprisulfamida, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfatiazol, salazosulfadimidina, succinilsulfatiazol, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfaclopiridazina, sulfacrisoidina, sulfacitina, sulfadiazina, 60 sulfadicramida, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaetidol, sulfaguanidina, sulfaguanol, sulfaleno, ácido sulfalóxico, sulfamerazina, sulfameter, sulfametazina, sulfametizol, sulfametomidina, sulfametoaxazol, sulfametoxipiridazina, sulfametrol, sulfamidocrisoidina, sulfamoxol, sulfanilamida, ácido 4-sulfanilamidosalicílico, n^4 -sulfanililsulfanilamida, sulfanililurea, *n*-sulfanilil-3,4-xilamida, sulfanitrán, sulfaperina, sulfafenazol, sulfaproxilina, sulfapirazina, sulfapiridina, sulfasomizol, sulfasimazina, sulfatiazol, sulfatiourea, sulfatolamida, sulfisomidina, sulfisoxazol), sulfonas (por ejemplo, 65 acedapsona, acediasulfona, acetosulfona sódica, dapsona, diatimosulfona, glucosulfona sódica, solasulfona, succisulfona, ácido sulfanílico, *p*-sulfanililbencilamina, sulfoxona sódica, tiazolsulfona) y otros (por

ejemplo, clofocetol, hexedina, metenamina, citrato de anhidrometileno de metenamina, hipurato de metenamina, mandelato de metenamina, sulfosalicilato de metenamina, nitroxolina, taurolidina, xibomol).

5 Los ejemplos no restrictivos de agentes inmunosupresores incluyen dexametasona, ciclosporina A, azatioprina, brequinar, gusperimus, 6-mercaptapurina, mizorribina, rapamicina, tacrolimus (FK-506), análogos de ácido fólico (por ejemplo, denopterina, edatrexato, metotrexato, piritrexim, pteropterina, Tomudex®, trimetrexato), análogos de purina (por ejemplo, cladribina, fludarabina, 6-mercaptapurina, tiampirina, tiaguanina), análogos de pirimidina (por ejemplo, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, doxifluridina, emitefur, enocitabina, floxuridina, fluorouracilo, gemcitabina, tegafur), flucinolona, triaminolona, acetato de anecortave, fluorometolona, medrisona y prednisolona.

15 Los ejemplos no restrictivos de agentes antifúngicos incluyen polienos (por ejemplo, anfotericina B, candicidina, dermostatina, filipina, fungicromina, haquimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina), azaserina, griseofulvina, oligomicinas, undecilenato de neomicina, pirrolnitrina, sicanina, tubercidina, viridina, alilaminas (por ejemplo, butenafina, naftifina, terbinafina), imidazoles (por ejemplo, bifonazol, butoconazol, clordantoina, clormidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, quetoconazol, lanconazol, miconazol, omoconazol, nitrato de oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol), tiocarbamatos (por ejemplo, tolclato, tolindato, tolnaftato), triazoles (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, saperconazol, terconazol), acrisorcina, amorolfina, bifenamina, bromosalicilcloranilida, buclosamida, propionato cálcico, clorfenesina, ciclopirox, cloxiquina, coparafinato, diclorhidrato de diamtazol, exalamida, flucitosina, haletazol, hexetidina, loflucarbano, nifuratol, yoduro potásico, ácido propiónico, piritiona, salicilanilida, propionato sódico, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, ujoión, ácido undecilénico y propionato de cinc.

25 Los ejemplos no restrictivos de agentes antivirales incluyen aciclovir, carbovir, famciclovir, ganciclovir, penciclovir y zidovudina.

Los ejemplos no restrictivos de agentes antiprotozoarios incluyen isetionato de pentamidina, quinina, cloroquina y mefloquina.

30 Una solución oftálmica de la presente invención se formula preferentemente en un tampón fisiológicamente aceptable para regular el pH y la tonicidad en un intervalo compatible con los usos oftálmicos y con cualquiera de los ingredientes activos presentes en la misma. Los ejemplos no restrictivos de tampones fisiológicamente aceptables incluyen tampón de fosfato; un tampón de Tris-HCl (que comprende tris(hidroxiometil)aminometano y HCl); tampones a base de HEPES (ácido *N*-{2-hidroxi-etil}piperazin-*N'*-{2-etanosulfónico}) que tiene un pK_a de 7,5 a 25 °C y el pH en el intervalo de aproximadamente 6,8-8,2; BES (ácido *N,N*-bis{2-hidroxi-etil}2-aminoetanosulfónico) que tiene un pK_a de 7,1 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,4-7,8; MOPS (ácido 3-{*N*-morfolin}propanosulfónico) que tiene un pK_a de 7,2 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,5-7,9; TES (ácido *N*-tris{hidroxi-etil}-metil-2-aminoetanosulfónico) que tiene un pK_a de 7,4 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,8-8,2; MOBS (ácido 4-{*N*-morfolin}butanosulfónico) que tiene un pK_a de 7,6 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,9-8,3; DIPSO (3-{*N,N*-bis{2-hidroxi-etil}amino}-2-hidroxi-propano) que tiene un pK_a de 7,52 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 7-8,2; TAPSO (ácido 2-hidroxi-3{tris(hidroxi-etil)metilamin}-1-propanosulfónico) que tiene un pK_a de 7,61 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 7-8,2; TAPS (ácido {(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi-etil)etil)amino}-1-propanosulfónico) que tiene un pK_a de 8,4 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 7,7-9,1; TABS (ácido *N*-tris(hidroxi-etil)metil-4-aminobutanosulfónico) que tiene un pK_a de 8,9 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente de 8,2-9,6; AMPSO (ácido *N*-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-3-amino-2-hidroxi-propanosulfónico) que tiene un pK_a de 9,0 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente de 8,3-9,7; CHES (ácido 2-ciclohexilamin)etanosulfónico) que tiene un pK_a de 9,5 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 8,6-10,0; CAPSO (ácido 3-(ciclohexilamin)-2-hidroxi-1-propanosulfónico) que tiene un pK_a de 9,6 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 8,9-10,3; o CAPS (ácido 3-(ciclohexilamin)-1-propanosulfónico) que tiene un pK_a de 10,4 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 9,7-11,1.

55 Aunque el propio tampón es un "agente de ajuste de la tonicidad" y un "agente de ajuste del pH" que, en líneas generales, mantiene la solución oftálmica a una determinada concentración de iones y un determinado pH, se pueden añadir otros "agentes de ajuste de la tonicidad" adicionales para ajustar o "afinar" la tonicidad final de la solución. Dichos agentes de ajuste de la tonicidad son ampliamente conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, manitol, sorbitol, dextrosa, sacarosa, urea y glicerina. Además, se pueden utilizar diversas sales, incluyendo sales de haluro de un catión monovalente (por ejemplo, NaCl o KCl).

60 El agente de ajuste de la tonicidad, cuando está presente, está preferentemente a una concentración que varía del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 10, o del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 7, o del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 5, o del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 2, o del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 1 por ciento en peso. En algunas realizaciones en las que un agente de ajuste de la tonicidad está presente, la solución puede contener un solo agente o una combinación de diferentes agentes de ajuste de la tonicidad.

65 Las soluciones oftálmicas de la presente invención también pueden comprender uno o más tensioactivos. Los

5 tensioactivos adecuados pueden incluir tensioactivos catiónicos, aniónicos, no iónicos o anfóteros. Los tensioactivos preferidos son tensioactivos neutros o no iónicos. Los ejemplos no restrictivos de tensioactivos adecuados para una formulación de la presente invención incluyen polisorbatos (tales como polisorbato 80 (monooleato de polioxietilensorbitán), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietilensorbitán), polisorbato 20 (monolaurato de polioxietilensorbitán), comúnmente conocidos por sus nombres comerciales Tween® 80, Tween® 60, Tween® 20), poloxámeros (polímeros de bloques sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno tales como los comúnmente conocidos por sus nombres comerciales Pluronic®; por ejemplo, Pluronic® F127 o Pluronic® F108)), o poloxaminas (polímeros de bloques sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno unidos a etilendiamina tales como los comúnmente conocidos por sus nombres comerciales Tetronic®; por ejemplo, Tetronic® 1508 o Tetronic® 908, etc., otros tensioactivos no iónicos tales como Brij®, Myrj®, y alcoholes grasos de cadena larga (es decir, alcohol oleílico, alcohol estearílico, alcohol miristílico, alcohol docosohexanoílico, etc.) con cadenas de carbono que tienen aproximadamente 12 o más átomos de carbono (por ejemplo, tal como de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 átomos de carbono). Dichos compuestos se describen en Martindale, XXXIV ed., p. 1411-1416 (Martindale, "The Complete Drug Reference," S. C. Sweetman (Ed.), Pharmaceutical Press, Londres, 2005) y en Remington, "The Science and Practice of Pharmacy," XXI Ed., p. 291 y el contenido del capítulo 22, Lippincott Williams & Wilkins, Nueva York, 2006); estando el contenido de estas secciones incorporado en la presente memoria por referencia. La concentración de un tensioactivo no iónico, cuando está presente, en una composición de la presente invención puede estar en el intervalo del aproximadamente 0,001 al aproximadamente 5 por ciento en peso (o, como alternativa, del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 4, o del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 2, o del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 1 por ciento en peso).

25 En algunas realizaciones, las soluciones oftálmicas de la presente invención pueden incluir opcionalmente agentes de ajuste de la viscosidad (por ejemplo, en particular, cuando la solución oftálmica está destinada a actuar como un lubricante (es decir, lágrima artificial)). Los agentes de ajuste de la viscosidad adecuados para la administración en los ojos son bien conocidos por los expertos en la técnica. Uno o más materiales polianiónicos divulgados anteriormente (especialmente, los materiales polianiónicos a base de polisacáridos) pueden actuar como agentes de ajuste de la viscosidad. Sin embargo, comúnmente, para aumentar la viscosidad, se usan otros polisacáridos (tales como los polisacáridos no iónicos) tales como derivados de celulosa, y como tales, pueden ofrecer otras ventajas. Los derivados de celulosa específicos incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa o hidroxietilcelulosa. Típicamente, en particular cuando se usa como una lágrima artificial, la solución oftálmica tiene una viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 Pa.s. En forma de solución, la presente formulación farmacéutica se dispensa normalmente en el ojo en forma de una gota ocular. Sin embargo, se debe entender que la presente formulación farmacéutica también se puede formular como un líquido viscoso (por ejemplo, viscosidades de 50 a varios miles de Pa.s), gel o pomada para otros usos no oftálmicos. Por otra parte, en algunas realizaciones relacionadas con las lentes de contacto, las lentes se pueden sumergir en o exponer de otro modo a una formulación farmacéutica de la presente invención antes de su uso.

40 En algunas realizaciones, una formulación oftálmica de la presente invención puede comprender además un demulcente. Los polisacáridos, tales como los divulgados anteriormente en la presente memoria, pueden actuar como demulcente. Se pueden incluir otros demulcentes tales como los aprobados por el organismo estadounidense para el control de medicamentos y alimentos ("FDA de EE.UU.") y enumerados en 21 CFR Parte 349. Estos incluyen hipromelosa (0,2 al 2,5 por ciento), dextrano 70 (0,1 por ciento cuando se usa con otro demulcente polimérico enumerado en este reglamento), gelatina (0,01 por ciento), polioles líquidos, glicerina (0,2 al 1 por ciento), polietilenglicol 300 o 400 (0,2 al 1 por ciento), propilenglicol (0,2 al 1 por ciento), alcohol polivinílico (0,1 al 4 por ciento), povidona (polivinilpirrolidona, 0,1 al 2 por ciento). Todas las composiciones están en porcentaje en peso de la formulación total.

50 En algunas otras realizaciones, una formulación farmacéutica puede incluir uno o más emolientes tales como los enumerados en 21 CFR Sección 349.14.

55 Además de esas clases de ingredientes divulgados anteriormente, una formulación farmacéutica tal como una solución oftálmica de la presente invención puede comprender uno o más de otros ingredientes tales como antioxidantes, vitaminas u otros ingredientes que añadan otros efectos beneficiosos para la salud de los usuarios. Cuando una solución oftálmica está destinada al cuidado de las lentes de contacto, puede comprender otros componentes conocidos que se usan generalmente para la limpieza y el mantenimiento de las lentes de contacto, siempre y cuando estos componentes sean compatibles con el resto de ingredientes de la solución. En una realización, una solución de cuidado de lentes de contacto puede comprender microabrasivos (por ejemplo, microperlas de polímero).

60 En otra realización, una formulación farmacéutica de la presente invención puede comprender además un segundo conservante distinto de un compuesto orgánico catiónico que contiene nitrógeno.

65 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una formulación farmacéutica que comprende al menos un material polianiónico y al menos un compuesto a base de cinc. El método comprende la adición de dicho al menos un material polianiónico y al menos un compuesto a base de cinc a una formulación.

Método de composición de la formulación

Una formulación farmacéutica de la presente invención se puede preparar mediante un método que comprende la etapa de: (a) añadir un compuesto de cinc soluble a un recipiente que contiene el 80-90 por ciento de un volumen deseado de agua purificada; (b) añadir otros ingredientes deseados, tales como ingredientes terapéuticos, nutricionales o profilácticos, dirigidos a una afección fisiológica deseada para formar una primera mezcla; (c) añadir al menos un material polianiónico a la primera mezcla para formar una segunda mezcla; (d) añadir agua purificada al recipiente para llevar el volumen total de la segunda mezcla al 100 por cien del volumen deseado, y (e) mezclar los contenidos de los vasos para producir la formulación farmacéutica. El método puede comprender además someter la formulación farmacéutica a una esterilización por calentamiento y/o filtración a través de un filtro deseado. Opcionalmente, el método también puede comprender la adición de uno o más ingredientes adicionales a la segunda mezcla, estando los ingredientes adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en tampones, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, demulcentes, emolientes, antioxidantes, agentes de ajuste de la viscosidad, vitaminas, otros ingredientes que proporcionen otros beneficios para la salud a los usuarios, y mezclas de los mismos.

Método para la evaluación de la eficacia conservante ("EC") de una formulación farmacéutica de la presente invención contra los microorganismos

Los microorganismos contra la EC de una formulación farmacéutica de la presente invención fueron *S. aureus* (ATCC 6538), *E. coli* (ATCC 8739), *P. aeruginosa* (ATCC 9027), *C. albicans* (ATCC 10231) y *A. niger* (ATCC 16404). Este método corresponde al documento de orientación sobre la notificación previa a la comercialización de la FDA de EE.UU. (510 (k)) y al ensayo de eficacia conservante según la norma ISO/DIS 14730 con una nueva prueba de provocación realizada al décimo cuarto día. Las evaluaciones se llevaron a cabo con 3 lotes separados de cada solución de ensayo para cada microorganismo. Cada lote se probó con una preparación diferente de cada microorganismo.

Las células bacterianas se cultivaron en placas inclinadas de agar de tripticasa de soja ("TSA") a una temperatura en el intervalo de 30 a 35 °C en una incubadora durante un periodo de tiempo de 18 a 24 horas. Las células fúngicas se cultivaron en placas inclinadas de agar de dextrosa de Sabouraud ("SDA") a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 25 °C en una incubadora durante un periodo de tiempo de 2 a 7 días. Se recogieron las células en solución salina (5-10 ml, USP, solución salina al 0,9%, con o sin tensioactivo Tween 80 al 0,1%, que se añadió a cada cultivo inclinado de agar, seguido de agitación suave con un bastoncillo de algodón estéril. Se dispensaron asépticamente las suspensiones celulares en tubos de centrifugación estériles de polipropileno separados. Se recogieron las células por centrifugación a 3.000 rpm durante 10 minutos, se lavaron una vez y se suspendieron en TS salina a una concentración de 2×10^8 células por ml.

Se diluyó la suspensión celular (0,1 ml) con 20 ml de la solución de ensayo hasta llegar a una concentración final de $1,0 \times 10^5$ a $1,0 \times 10^6$ unidades formadoras de colonias ("UFC"). Se usó solución salina tamponada con fosfato ("PBS") como una solución de control. Se incubaron las soluciones de ensayo y de control inoculadas a una temperatura que varió de 20 °C a 25 °C en cultivo estático. En el punto temporal cero, se diluyó 1 ml de PBS (USP, pH 7,2) de la solución de control con 9 ml de PBS y se sembraron las células diluidas en serie por triplicado en TSA para las bacterias y SDA para los hongos. Se incubaron las placas bacterianas a una temperatura que varió de 30 y 35 °C durante un periodo que varió de 2 a 4 días. Se incubaron las placas fúngicas a una temperatura de entre 20 y 25 °C durante un periodo que varió de 2 a 7 días.

Del mismo modo, en los días 7 y 14, se añadió un volumen de un mililitro de una solución de ensayo a 9 ml de caldo de neutralización Dey-Engley ("DEB") y se diluyó en serie en DEB y se sembró por triplicado en TSA para las bacterias y SDA para los hongos. Las placas bacterianas se incubaron a una temperatura de entre 30 y 35 °C durante un periodo que varió de 2 a 4 días. Las placas fúngicas se incubaron a una temperatura que varió de 20 °C a 25 °C durante un periodo que varió de 2 a 7 días. Se contaron las colonias en desarrollo.

Inmediatamente después del décimo cuarto día del muestreo, se volvieron a inocular las soluciones de ensayo para dar concentraciones finales de $1,0 \times 10^4$ a $1,0 \times 10^5$ de cada microorganismo. En el punto temporal cero, se añadió 1 ml del inóculo de control a 9 ml de PBS y se sembraron posteriores diluciones en serie por triplicado en TSA para las bacterias y en SDA para los hongos. Las placas bacterianas se incubaron a una temperatura de entre 30 y 35 °C durante un periodo que varió de 2 a 4 días. Las placas fúngicas se incubaron a una temperatura que varió de 20 a 25 °C durante un periodo que varió de 2 a 7 días.

En los días 21 y 28, se añadió 1 ml de los artículos de ensayo a 9 ml de DEB y se volvieron a sembrar diluciones por triplicado en TSA. Las placas se incubaron a una temperatura de entre 30 y 35 °C durante un periodo que varió de 2 días a 4 días, y se contaron las colonias en desarrollo.

En base a los criterios de aceptación relativos a las bacterias, una solución es aceptable si la concentración de bacterias viables, recuperadas por mililitro, se reduce al menos hasta 1/3 en 14 días, y tras una nueva provocación realizada el día 14, la concentración de bacterias se reduce al menos hasta 1/3 el día 28. Además, la solución es aceptable si la concentración de levaduras y mohos viables, recuperados por mililitro de la solución, se mantiene en

ES 2 405 312 T3

o por debajo de la concentración inicial (dentro de un intervalo de incertidumbre experimental de $\pm 0,5$) el día 14, y tras una nueva provocación realizada el día 14, la concentración de levaduras y mohos viables se mantiene en o por debajo de la concentración inicial (dentro de un intervalo de incertidumbre experimental de $\pm 0,5$) el día 28.

- 5 Los resultados en los días decimocuarto y vigésimo octavo de las soluciones ensayadas se muestran en las siguientes tablas como la reducción logarítmica de la concentración del microorganismo aplicable.

Ejemplo 1: Primera formulación

- 10 La primera formulación tenía la siguiente composición.

Ingrediente	% p/p
Borato sódico	0,06
Ácido bórico	0,7
Glicerina	1
Alginato sódico	0,25
Cloruro de cinc	0,025
EC	Nula

Resultados del ensayo de EC

<i>S. aureus</i>	14 días	> 4,8
	28 días	> 3,8
<i>P. aeruginosa</i>	14 días	> 4,8
	28 días	> 3,9
<i>E. coli</i>	14 días	> 4,8
	28 días	> 3,9
<i>C. albicans</i>	14 días	Demasiado numerosas para contarlas
	28 días	Demasiado numerosas para contarlas
<i>A. niger</i>	14 días	1,6
	28 días	0,9

15

Ejemplo 2: Tercera formulación

La tercera formulación tenía la siguiente composición.

Ingrediente	% p/p
Borato sódico	0,06
Ácido bórico	0,07
Glicerina	1
Alginato sódico	0,25
Cloruro de cinc	0,025
Cloruro de magnesio	0,01
EC	Aceptable

20

ES 2 405 312 T3

Resultado del ensayo de EC

<i>S. aureus</i>	14 días	> 4,9
	28 días	> 3,7
<i>P. aeruginosa</i>	14 días	3,8
	28 días	> 3,7
<i>E. coli</i>	14 días	4,8
	28 días	> 3,7
<i>C. albicans</i>	14 días	0,7
	28 días	1,0
<i>A. niger</i>	14 días	1,3
	28 días	1,1

Ejemplo 3: Séptima formulación

5

La séptima formulación tenía la siguiente composición.

Ingrediente	% p/p
Borato sódico	0,115
Ácido bórico	0,5
Glicerina	1
Alginato sódico	0,25
Cloruro de cinc	0,01
Cloruro de magnesio	0,01
EC	Aceptable

Resultado del ensayo de EC

10

<i>S. aureus</i>	14 días	> 4,8
	28 días	> 3,8
<i>P. aeruginosa</i>	14 días	> 4,8
	28 días	> 3,9
<i>E. coli</i>	14 días	> 4,8
	28 días	> 3,9
<i>C. albicans</i>	14 días	0,4
	28 días	1,8
<i>A. niger</i>	14 días	1,4
	28 días	-0,1

Ejemplo 4: Décima formulación

La décima formulación tenía la siguiente composición.

15

ES 2 405 312 T3

Ingrediente	% p/p
Borato sódico	0,014
Ácido bórico	0,5
Glicerina	1
Hialuronato sódico	0,25
Cloruro de cinc	0,02
Cloruro de magnesio	0,01
EC	Aceptable

Resultado del ensayo de EC

<i>S. aureus</i>	14 días	> 4,7
	28 días	> 4,7
<i>P. aeruginosa</i>	14 días	> 4,7
	28 días	4,7
<i>E. coli</i>	14 días	> 4,8
	28 días	> 4,8
<i>C. albicans</i>	14 días	0,9
	28 días	1,5
<i>A. niger</i>	14 días	1,3
	28 días	1,4

5

Ejemplo 5: Décimo primera formulación

La décimo primera formulación tenía la siguiente composición.

Ingrediente	% p/p
Borato sódico	0,014
Ácido bórico	0,5
Glicerina	1
Hialuronato sódico	0,25
Cloruro de cinc	0,02
Cloruro de magnesio	0,02
EC	Aceptable

10

Resultado del ensayo de EC

<i>S. aureus</i>	14 días	> 4,7
	28 días	> 4,7
<i>P. aeruginosa</i>	14 días	> 4,7
	28 días	> 4,7

ES 2 405 312 T3

<i>E. coli</i>	14 días	> 4,8
	28 días	> 4,8
<i>C. albicans</i>	14 días	0,8
	28 días	1,6
<i>A. niger</i>	14 días	1,4
	28 días	1,4

Ejemplo 6: Décimo segunda formulación

5 La décimo segunda formulación tenía la siguiente composición.

Ingrediente	% p/p
Borato sódico	0,014
Ácido bórico	0,5
Glicerina	1
Hialuronato sódico	0,25
Cloruro de cinc	0,025
Cloruro de magnesio	0,01
EC	Aceptable

Resultado del ensayo de EC

<i>S. aureus</i>	14 días	> 4,7
	28 días	> 4,7
<i>P. aeruginosa</i>	14 días	> 4,7
	28 días	> 4,7
<i>E. coli</i>	14 días	> 4,8
	28 días	> 4,8
<i>C. albicans</i>	14 días	0,9
	28 días	1,6
<i>A. niger</i>	14 días	1,8
	28 días	1,3

10

Ejemplo 7: Décimo tercera formulación

La décimo tercera formulación tenía la siguiente composición.

Ingrediente	% p/p
Borato sódico	0,014
Ácido bórico	0,5
Glicerina	1
Hialuronato sódico	0,5
Cloruro de cinc	0,02

15

ES 2 405 312 T3

Cloruro de magnesio	0,01
EC	Aceptable

Resultado del ensayo de EC

<i>S. aureus</i>	14 días	> 4,7
	28 días	> 4,7
<i>P. aeruginosa</i>	14 días	3,4
	28 días	> 4,7
<i>E. coli</i>	14 días	> 4,8
	28 días	> 4,8
<i>C. albicans</i>	14 días	1
	28 días	1,7
<i>A. niger</i>	14 días	1,3
	28 días	1,3

5

Ejemplo 8: Décimo cuarta formulación

La décimo cuarta formulación tenía la siguiente composición.

Ingrediente	% p/p
Borato sódico	0,014
Ácido bórico	0,5
Glicerina	1
Hialuronato sódico	0,5
Cloruro de cinc	0,02
Cloruro de magnesio	0,02
EC	Aceptable

10

Resultado del ensayo de EC

<i>S. aureus</i>	14 días	> 4,7
	28 días	> 4,7
<i>P. aeruginosa</i>	14 días	> 4,7
	28 días	> 4,7
<i>E. coli</i>	14 días	> 4,8
	28 días	> 4,8
<i>C. albicans</i>	14 días	1
	28 días	1,7
<i>A. niger</i>	14 días	1,8
	28 días	1,4

ES 2 405 312 T3

Ejemplo 9: Décimo quinta formulación

La décimo quinta formulación tenía la siguiente composición.

Ingrediente	% p/p
Borato sódico	0,014
Ácido bórico	0,5
Glicerina	1
Hialuronato sódico	0,25
Cloruro de cinc	0,01
EC	Aceptable

5

Resultado del ensayo de EC

<i>S. aureus</i>	14 días	> 4,7
	28 días	> 4,7
<i>P. aeruginosa</i>	14 días	> 4,7
	28 días	> 4,7
<i>E. coli</i>	14 días	> 4,8
	28 días	> 4,8
<i>C. albicans</i>	14 días	0,7
	28 días	1,6
<i>A. Niger</i>	14 días	1,9
	28 días	1,5

Ejemplo 18: Décimo sexta formulación

10

La décimo sexta formulación tenía la siguiente composición.

Ingrediente	% p/p
Borato sódico	0,014
Ácido bórico	0,5
Glicerina	1
Hialuronato sódico	0,25
Cloruro de cinc	0,02
EC	Aceptable

Resultado del ensayo de EC

15

<i>S. aureus</i>	14 días	> 4,7
	28 días	> 4,7
<i>P. aeruginosa</i>	14 días	> 4,7
	28 días	> 4,7
<i>E. coli</i>	14 días	> 4,8
	28 días	> 4,7

<i>C. albicans</i>	14 días	0,9
	28 días	1,6
<i>A. niger</i>	14 días	1,8
	28 días	1,3

Ejemplo 11: Décimo séptima formulación

5 La décimo séptima formulación tenía la siguiente composición.

Ingrediente	% p/p
Borato sódico	0,014
Ácido bórico	0,5
Glicerina	1
Hialuronato sódico	0,25
Cloruro de cinc	0,03
EC	Aceptable

Resultado del ensayo de EC

<i>S. aureus</i>	14 días	> 4,7
	28 días	4,7
<i>P. aeruginosa</i>	14 días	> 4,7
	28 días	> 4,7
<i>E. coli</i>	14 días	> 4,8
	28 días	> 4,7
<i>C. albicans</i>	14 días	1
	28 días	1,8
<i>A. niger</i>	14 días	1,8
	28 días	1,4

10 En otro aspecto, se puede usar una solución oftálmica de la presente invención para el tratamiento de afecciones oculares tales como sequedad ocular, inflamación o infección ocular.

15 En otro aspecto más, la presente invención proporciona métodos para fabricar y usar una formulación farmacéutica de la presente invención. Cualquiera de los materiales, compuestos e ingredientes divulgados en la presente memoria es aplicable para su uso con o su inclusión en cualquier método de la presente invención.

20 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para la fabricación de una formulación farmacéutica. El método comprende proporcionar al menos un material polianiónico y al menos un compuesto a base de cinc en la formulación farmacéutica. En una realización, el método comprende: (a) proporcionar una formulación inicial, y (b) añadir dicho al menos un material polianiónico y dicho al menos un compuesto a base de cinc a la formulación inicial para producir la formulación farmacéutica. En otra realización, el método comprende además la adición de otro ingrediente seleccionado entre el grupo que consiste en agentes terapéuticos, tampones, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, agentes de ajuste de la viscosidad y otros agentes a la formulación farmacéutica. Los agentes terapéuticos se pueden seleccionar entre el grupo de agentes antiinflamatorios, antibióticos, agentes inmunosupresores, agentes antivirales, agentes antifúngicos y agentes antiprotzoarios. En otra realización más, el compuesto a base de cinc comprende un compuesto que es soluble en un medio acuoso. A lo largo de la presente memoria descriptiva se encuentran los ejemplos no restrictivos de cada una de estas clases de agentes, compuestos e ingredientes.

30

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para proporcionar seguridad o comodidad, o ambas cosas, a los usuarios de la formulación farmacéutica. El método comprende la adición de al menos un material polianiónico y al menos un compuesto a base de cinc a la formulación farmacéutica. El compuesto a base de cinc es cloruro de cinc, el material polianiónico se selecciona entre sales fisiológicamente aceptables de ácido algínico y ácido hialurónico.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una afección ocular que se manifiesta como irritación o inflamación. El método comprende la administración tópica en el ojo de una cantidad eficaz de una solución oftálmica que comprende al menos un material polianiónico y al menos un compuesto de cinc soluble para aliviar dicha irritación o inflamación. En una realización, el método se usa para tratar una afección de sequedad ocular. En otra realización, el método para tratar o aliviar los síntomas de la sequedad ocular comprende administrar a una superficie ocular una cantidad eficaz de una solución oftálmica que comprende un material polianiónico, un compuesto de cinc soluble, un demulcente, un agente de ajuste de la tonicidad y un agente de tamponamiento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar un dispositivo oftálmico. El método comprende poner en contacto el dispositivo oftálmico con una solución oftálmica que comprende al menos un material polianiónico y al menos un compuesto de cinc soluble. En una realización, la solución oftálmica tiene la capacidad de limpiar, desinfectar y humedecer o rehumedecer el dispositivo oftálmico. La solución oftálmica comprende un material polianiónico, un compuesto de cinc soluble, un tensioactivo y un agente de ajuste de la tonicidad. La solución oftálmica puede comprender además un agente de tamponamiento.

En un aspecto más, el dispositivo oftálmico es una lente de contacto.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un uso de al menos un material polianiónico y al menos un compuesto a base de cinc para la preparación de una formulación farmacéutica tal como una solución oftálmica. En algunas realizaciones de la presente invención, la preparación puede incluir además el uso de ingredientes adicionales tales como agentes terapéuticos, tampones, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, agentes de ajuste de la viscosidad, otros agentes, combinaciones de los mismos o mezclas de los mismos.

En otro aspecto más, el compuesto a base de cinc está incluido en una formulación en una cantidad suficiente para reducir la concentración de bacterias al menos hasta 1/3 al decimocuarto día de la prueba de provocación con dichas bacterias, y para reducir la concentración de las bacterias al menos hasta 1/3 al vigésimo octavo día de haber vuelto a realizar la prueba de provocación con dichas bacterias el día decimocuarto. Además, en otras realizaciones, la cantidad del compuesto a base de cinc también es suficiente para mantener la concentración de las levaduras y los mohos al decimocuarto día de la prueba de provocación con dichas levaduras y mohos en o por debajo de la concentración inicial, y para mantener la concentración de las levaduras y los mohos al vigésimo octavo día de haber vuelto a realizar la prueba de provocación con dichas levaduras y mohos el decimocuarto día a o por debajo de la concentración inicial.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica oftálmica que consiste en agua purificada y

- 5 (a) 0,06% en peso de borato sódico; 0,7% en peso de ácido bórico; 1% en peso de glicerina, 0,25% en peso de alginato sódico; 0,025% en peso de cloruro de cinc; y opcionalmente 0,01% en peso de cloruro de magnesio; o
(b) 0,115% en peso de borato sódico; 0,5% en peso de ácido bórico; 1% en peso de glicerina, 0,25% en peso de alginato sódico; 0,01% en peso de cloruro de cinc; y 0,01% en peso de cloruro de magnesio; o
10 (c) 0,014% en peso de borato sódico; 0,5% en peso de ácido bórico; 1% en peso de glicerina, 0,25% en peso o 0,5% en peso de hialuronato sódico; 0,02% en peso de cloruro de cinc; y 0,01% en peso de cloruro de magnesio; o
(d) 0,014% en peso de borato sódico; 0,5% en peso de ácido bórico; 1% en peso de glicerina, 0,25% en peso o 0,5% en peso de hialuronato sódico; 0,02% en peso de cloruro de cinc; y 0,02% en peso de cloruro de magnesio; o
15 (e) 0,014% en peso de borato sódico; 0,5% en peso de ácido bórico; 1% en peso de glicerina, 0,25% en peso de hialuronato sódico; 0,025% en peso de cloruro de cinc; y 0,01% en peso de cloruro de magnesio; o
(f) 0,014% en peso de borato sódico; 0,5% en peso de ácido bórico; 1% en peso de glicerina, 0,25% en peso de hialuronato sódico; y 0,01% o 0,02% o 0,03% en peso de cloruro de cinc;
20 donde todos los porcentajes en peso están en base al peso total de la formulación.

2. La formulación farmacéutica oftálmica de la reivindicación 1, donde la formulación farmacéutica comprende una solución para el cuidado de las lentes de contacto.

25 3. La formulación farmacéutica oftálmica de la reivindicación 1 para su uso en proporcionar seguridad o comodidad ocular, o ambas cosas, a los usuarios de dicha formulación farmacéutica oftálmica.

4. Una solución oftálmica para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección de un ojo que se manifiesta con irritación o inflamación, comprendiendo la solución una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica oftálmica de la reivindicación 1.

30 5. Un método para tratar un dispositivo oftálmico, método que comprende poner en contacto el dispositivo oftálmico con la formulación farmacéutica oftálmica de la reivindicación 1.