

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 408**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 33/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2008 E 08795826 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2139520**

54 Título: **Formulaciones de aminoácidos N-halogenados que contienen ácidos alifáticos**

30 Prioridad:

**01.05.2007 US 915271 P**

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

**03.12.2013**

73 Titular/es:

**ALCON RESEARCH, LTD. (100.0%)  
6201 South Freeway, Mail Code TB4-8  
Fort Worth TX 76134, US**

72 Inventor/es:

**CHOWHAN, MASOOD A.;  
HAN, WESLEY WEHSIN;  
SCHNEIDER, L. WAYNE y  
STROMAN, DAVID W.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 432 408 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 aminoácidos N-halogenados que contienen ácidos alifáticos

### **Remisión a solicitud relacionada**

5 La presente solicitud reivindica prioridad según el punto 119 del artículo 35 del Código de Comercio de los Estados Unidos de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos N° 60/915.271 presentada el 1 de mayo de 2007, cuyo contenido completo se incorpora al presente documento por referencia.

### **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere al uso de un ácido alifático para mejorar las propiedades antimicrobianas de una formulación que comprende compuestos de aminoácidos N-halogenados.

### 10 **Antecedentes de la invención**

Por lo general, es deseable usar la mínima cantidad necesaria de un compuesto antimicrobiano para conseguir los efectos deseados. Esto se debe a que los efectos secundarios indeseables son más probables cuando se utilizan mayores concentraciones de un agente antimicrobiano en un sitio de administración mediante el uso de, por ejemplo, formulaciones de concentración elevada, dosificación más frecuente, o tratamiento de duración más prolongada. Desafortunadamente, aunque el uso de concentraciones más bajas de compuestos antimicrobianos generalmente ayuda a reducir el potencial de efectos indeseables, esta práctica aumenta el riesgo de que los compuestos no puedan conseguir el nivel requerido de efecto antimicrobiano. Además, la resistencia microbiana puede desarrollarse rápidamente si los compuestos antimicrobianos no se utilizan a una concentración suficiente. De este modo, son deseables invenciones que potencien la actividad microbiana de los compuestos antimicrobianos de forma que permitan disminuir las concentraciones de dichos compuestos que se van a usar en un sitio de administración, reduciendo la incidencia y el riesgo de efectos secundarios y de la resistencia microbiana.

25 Se sabe que los compuestos de aminoácidos N-halogenados tienen propiedades antimicrobianas deseables que incluyen propiedades antibacterianas, antiinfecciosas, antifúngicas y/o antivíricas. Muchos de estos compuestos de aminoácidos N-halogenados se desvelan en las publicaciones de solicitud de patente de los Estados Unidos N° 2005/0065115 y 2006/0247209, cuyo contenido completo se incorpora por referencia en el presente documento.

30 Por citar una de muchas solicitudes, el uso de formulaciones que tienen propiedades antimicrobianas es importante para el tratamiento de infecciones oftálmicas, tales como conjuntivitis. La conjuntivitis puede estar producida por diversos tipos de microbios, debiéndose en la mayoría de los casos a bacterias y/o virus. Desafortunadamente, los síntomas de la conjuntivitis no son específicos de la etiología del agente infeccioso y puede requerirse un ensayo significativo para determinar el agente o microbio causante. La conjuntivitis vírica, producida a menudo por adenovirus, es muy contagiosa en la medida en que no se conoce aun actualmente un tratamiento eficaz que proporcione algo más que un mero alivio sintomático. Debe tenerse cuidado en seleccionar los agentes adecuados para tratar la conjuntivitis, dada la sensibilidad de los tejidos afectados por la infección. A la vista de las dificultades anteriormente enumeradas en el tratamiento, son necesarias formulaciones para tratar la conjuntivitis que tengan un amplio espectro de propiedades antimicrobianas capaces de tratar bacterias, virus, hongos, etc., un perfil toxicológico benigno y/o características que eviten la transmisión de agentes infecciosos contagiosos.

35 La resistencia microbiana al tratamiento antimicrobiano convencional es una preocupación cada vez mayor para los profesionales médicos. Hasta que se supere el problema de la resistencia, se requiere un suministro constante de nuevos tratamientos y terapias para tratar las infecciones microbianas a fin de amortiguar el efecto de las mutaciones microbianas que hacen que los tratamientos convencionales sean menos eficaces o, en determinados casos, ineficaces.

### **Breve resumen de la invención**

45 La presente invención se refiere al uso de un ácido alifático para potenciar las actividades antimicrobianas de una formulación que comprende compuestos de aminoácidos N-halogenados. Los inventores de la presente invención han descubierto que la actividad antimicrobiana de compuestos de aminoácidos N-halogenados se potencia en una formulación que comprende un compuesto de ácido alifático, tal como acetato sódico.

50 La descripción resumida anterior describe ampliamente las características y ventajas técnicas de determinadas realizaciones de la presente invención. Se describirán características y ventajas técnicas adicionales en la descripción detallada de la invención que aparece a continuación. Se comprenderán mejor aspectos novedosos que se cree que son característicos de la invención a partir de la descripción detallada de la invención cuando se consideren junto con las figuras adjuntas. Sin embargo, se pretende que las figuras proporcionadas en el presente documento ayuden a ilustrar la invención o ayuden a desarrollar una comprensión de la invención.

**Breve descripción de los dibujos**

Puede conseguirse una comprensión más completa de la presente invención y sus ventajas remitiéndose a la siguiente descripción, tomada junto con los dibujos que la acompañan y en los que:

5 La FIGURA 1 es una gráfica que compara la actividad antimicrobiana de 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina en diversas formulaciones frente a *S. aureus*; y

La FIGURA 2 es una gráfica que compara la actividad antimicrobiana de 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina en diversas formulaciones frente a *C. albicans*.

**Descripción detallada de la invención****I. Definiciones**

10 A menos que se defina lo contrario, los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia.

Como se usa en el presente documento, la expresión "ácido alifático" se refiere a cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que comprende un ácido carboxílico con una cadena de hidrocarburo saturado o insaturado, lineal o ramificada.

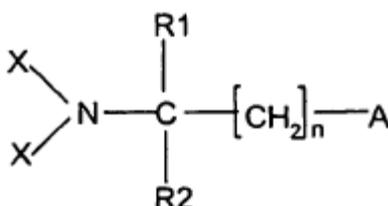
15 Como se usa en el presente documento, el término "antimicrobiano" se refiere a una capacidad para destruir o inhibir el crecimiento de microbios (que incluyen, sin limitación, bacterias, virus, levaduras, hongos, esporas, protozoos, parásitos, etc.) o de atenuar o erradicar una infección microbiana.

20 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier ser humano o animal no humano, domesticado o no domesticado (tal como primates, mamíferos, vertebrados, invertebrados, etc.). Los términos "sujeto" y "paciente" pueden usarse de forma indistinta en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y similares se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto deseado puede ser, sin limitación, la prevención de una enfermedad o infección en una determinada utilización y/o puede ser terapéutica en términos de una cura parcial o completa de una enfermedad o infección y/o efecto adverso atribuible a la enfermedad o infección.

**25 II: Procedimientos y Formulaciones**

Los aminoácidos N-halogenados tienen la siguiente fórmula general:



30 en la que X es uno o más halógenos y R1 y R2 son cualquiera de los aminoácidos no polares, polares no cargados, y polares cargados, y de las cadenas laterales derivadas de aminoácidos conocidas por los expertos en la materia. A representa un ácido, tal como un ácido carboxílico, sulfónico, fosfórico, bórico u otro conocido por los expertos en la materia. Puede haber uno o más átomos de carbono entre la amina y el ácido, y cada carbono puede contener uno o más sustituyentes R.

35 Los aminoácidos N-halogenados preferidos tienen la siguiente estructura: haloamino-estabilizante-engarce-ácido, en la que (a) el "haloamino" es cualquiera de N-halógeno o N,N-dihalógeno (por ejemplo, -NHCl o -NCl<sub>2</sub>); (b) el "estabilizante" comprende cadenas laterales acopladas al carbono siguiente al grupo haloamino (por ejemplo, hidrógeno, -CH<sub>3</sub>, alquilo inferior, el grupo -COOH o un anillo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>); (3) el "engarce" es alquilo o cicloalquilo; y (d) el "ácido" es uno de los siguientes: -COOH, -SO<sub>3</sub>H, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -B(OH)<sub>2</sub> o hidrógeno, y todas las sales farmacéuticamente aceptables de estos ácidos generalmente conocidos por los expertos en la materia, que incluyen, pero sin limitación, sodio, potasio, calcio, etc.

40 Los aminoácidos N-halogenados más preferidos son 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina, análogos de 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina formados por el reemplazo del grupo ácido sulfónico por ácido carboxílico, ácido fosfórico, borato, etc., 2,2-dialquil-N,N-diclorotaurina o 2,2-R-N,N-diclorotaurina, en la que R es una cadena lateral alifática o aromática. Los grupos metilo de los aminoácidos N-halogenados pueden estar reemplazados por alquilo, arilo, bencilo u otros grupos hidrocarburo cíclicos o no cíclicos.

Por lo general, el compuesto de ácido alifático es un ácido libre o una sal metálica, incluyendo, pero sin limitación, sodio, potasio, calcio, magnesio, etc., y todos sus estados de hidratación. Son ácidos alifáticos preferidos, compuestos de acetato, tales como acetato sódico, acetato potasio, acetato cálcico y acetato de magnesio. Se prefiere particularmente el acetato sódico. También se prefiere ácido butírico. Sin embargo, las realizaciones de la presente invención pueden incluir otros ácidos alifáticos farmacéuticamente aceptables.

Determinados procedimientos y formulaciones comprenden el uso de aminoácidos N-halogenados con agentes de transferencia de fase para mejorar sus propiedades antimicrobianas. La solicitud de patente provisional de los Estados Unidos en trámite junto con la presente N° 60/915.291 titulada "N-HALOGENATED AMINO ACID FORMULATIONS", incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad, desvela dichas formulaciones de aminoácidos N-halogenados.

### III. Aplicaciones

La invención es particularmente útil para el tratamiento de sujetos mamíferos y humanos que tienen o están en riesgo de tener una infección tisular microbiana. Las infecciones tisulares microbianas que pueden tratarse o evitarse utilizando la presente invención se citan en J. P. Sanford y col., "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2007" 37ª Edición (Antimicrobial Therapy, Inc.). Las infecciones tisulares microbianas que pueden tratarse utilizando la presente invención incluyen aquellas infecciones producidas por bacterias, virus, protozoos, hongos, levaduras, esporas y parásitos. La presente invención también es particularmente útil para formulaciones antimicrobianas y para procedimientos de tratamiento de infecciones oftálmicas, óticas, dérmicas, del tracto respiratorio superior, pulmón/tracto respiratorio inferior, esofágicas y nasales/cavidad nasal.

Determinadas realizaciones de la presente invención son particularmente útiles para tratar infecciones tisulares oftálmicas. Los ejemplos de afecciones oftálmicas que pueden tratarse utilizando la presente invención incluyen conjuntivitis, queratitis, blefaritis, dacriocistitis, orzuelo y úlceras de la córnea. La invención puede usarse también de forma profiláctica en diversos procedimientos quirúrgicos oftálmicos que creen un riesgo de infección.

Las infecciones del tejido ótico y nasal/cavidad nasal también pueden tratarse utilizando realizaciones de la presente invención. Los ejemplos de afecciones óticas que pueden tratarse utilizando la presente invención incluyen la otitis externa y otitis media, incluyendo aquellas situaciones en las que la membrana timpánica se ha roto o se han implantado tubos de timpanostomía. Los ejemplos de afecciones nasales/cavidad nasal que pueden tratarse utilizando la presente invención incluyen rinitis, sinusitis, portación nasal y situaciones en las que los tejidos nasales o del seno están afectados por cirugía. Los ejemplos de infecciones respiratorias y agentes infecciosos incluyen neumonía, gripe, bronquitis, virus sincitial respiratorio, etc.

Pueden usarse realizaciones de la presente invención en la desinfección de superficies, particularmente en instalaciones relacionadas con la atención médica, tales como hospitales, clínicas veterinarias, consultorios dentales y médicos, y para aplicaciones, tales como la esterilización de instrumentos quirúrgicos tales como bisturís, instrumentación electrónica, etc. Los instrumentos quirúrgicos pueden recubrirse con determinadas formulaciones para proporcionar un recubrimiento estéril antes de la cirugía. Pueden usarse determinadas realizaciones de la presente invención para la desinfección de zonas públicas tales como colegios, instalaciones de transporte público, restaurantes, hoteles y lavanderías, y para la desinfección de superficies domésticas, tales como zonas de aseos, lavabos y cocina.

Pueden utilizarse determinadas formulaciones descritas en el presente documento para desinfectar y/o limpiar lentes de contacto de acuerdo con los procedimientos conocidos por los expertos en la materia y descritos adicionalmente en detalle en la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos en trámite junto con la presente N° 60/970.634 titulada "N-HALOGENATED AMINO ACID FORMULATIONS AND METHODS FOR CLEANING AND DISINFECTION", incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad. De forma más específica, las lentes de contacto se retiran de los ojos de un paciente y se sumergen en dichas formulaciones durante un tiempo suficiente para desinfectar las lentes. La desinfección y/o la limpieza requieren normalmente sumergir las lentes en la formulación durante aproximadamente 4 a 6 horas.

Otras realizaciones de la presente invención pueden ser también útiles en las disoluciones de desinfección o tratamiento para las superficies tisulares de la piel y el cuerpo de un sujeto, proporcionando actividad antimicrobiana frente a bacterias, hongos, virus, protozoos, etc. Dicho tratamiento puede ser profiláctico o puede usarse para tratar tejido corporal infectado o heridas que tengan una o más variedades de agentes infecciosos presentes. Estas realizaciones también pueden ser útiles en el tratamiento de las enfermedades dermatológicas producidas por bacterias, hongos, virus, protozoos, etc. Dichas realizaciones pueden comprender formulaciones que tengan uno o más aminoácidos N-halogenados y ácidos alifáticos en un vehículo adecuado para uso tópico. Las disoluciones desinfectantes para la piel son especialmente útiles para desinfectar las manos, especialmente en entornos de asistencia sanitaria y de falta de higiene. La desinfección puede ser también útil en entornos quirúrgicos, para profesionales sanitarios y para proporcionar un campo limpio en un sujeto quirúrgico.

Determinadas realizaciones de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de la onicomicosis. La onicomicosis se refiere a la invasión de una lámina ungueal por un hongo. La infección puede deberse a un

dermatofito, una levadura o un moho no dermatofito. El término "tinea unguium" se utiliza de forma específica para describir una onicomycosis dermatofítica invasiva. Los dermatofitos implicados incluyen, pero no se limitan a: *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum audouinii*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton tonsurans*. Los hongos adicionales que pueden producir onicomycosis incluyen, pero sin limitación, *Acremonium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Fusarium oxysporum*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Onychocola canadensis*, y *Scytalidium dimidiatum*.

Las realizaciones de la presente invención pueden usarse también para evitar la infección de un tejido por un agente infeccioso. En dichas realizaciones, un tejido en riesgo de infección se pone en contacto con una formulación de la presente infección.

#### 10 IV. Composiciones y formulaciones farmacéuticas

##### A. Dosificación

La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" es una expresión reconocida en la técnica, y se refiere a una cantidad de un agente que, cuando se incorpora a una formulación farmacéutica, produce algún efecto deseado con una relación de beneficio/riesgo razonable, aplicable a cualquier tratamiento médico. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores, tales como la enfermedad o el agente infeccioso que se esté tratando, la formulación particular que se esté administrando o la gravedad de la enfermedad o del agente infeccioso.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" está reconocida en la técnica y se refiere a formulaciones, polímeros y otros materiales y/o formas farmacéuticas que son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, que se corresponde con una relación beneficio/riesgo razonable, según se determine por un experto en la materia.

En realizaciones concretas, una formulación se administra una vez al día. Sin embargo, las formulaciones pueden formularse también para administración con cualquier frecuencia de administración, incluyendo una vez a la semana, una vez cada 5 días, una vez cada 3 días, una vez cada 2 días, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, seis veces al día, ocho veces al día, cada hora, o cualquier frecuencia mayor. Dicha frecuencia de administración se mantiene también durante una duración variable de tiempo dependiendo de la pauta terapéutica. La duración de una pauta terapéutica concreta puede variar desde una dosificación de una vez a una pauta que se extienda durante meses o años. Un experto en la materia estaría familiarizado con la determinación de una pauta terapéutica para una indicación específica. Los factores implicados en esta determinación incluyen la enfermedad que va a tratarse, las características concretas del sujeto y la formulación antimicrobiana concreta.

##### 30 B. Formulaciones

Además de un aminoácido halogenado y un ácido alifático, las formulaciones comprenden opcionalmente uno o más excipientes. Los excipientes habitualmente utilizados en las formulaciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, agentes de la tonicidad, conservantes, agentes quelantes, agentes tamponantes, tensioactivos y antioxidantes. Otros excipientes comprenden agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes potenciadores de la comodidad, polímeros, emolientes, agentes de ajuste del pH y/o lubricantes. Puede utilizarse cualquiera de una diversidad de excipientes, incluyendo agua, mezclas de agua y disolventes miscibles en agua, tales como alcoholes C1-C7, aceites vegetales o aceites minerales que comprenden del 0,5 al 5 % de polímeros solubles en agua no tóxicos, productos naturales, tales como alginatos, pectinas, tragacanto, goma de carayá, goma xantana, carragenato, agar y goma arábiga, derivados de almidón, tales como acetato de almidón e hidroxipropil almidón, y también otros productos sintéticos, tales como polivinilalcohol, polivinilpirrolidona, polivinil metil éter, óxido de polietileno, preferentemente ácido acrílico reticulado y mezclas de estos productos. La concentración del excipiente es, típicamente, de 1 a 100.000 veces la concentración de los aminoácidos N-halogenados y del ácido alifático. En realizaciones preferidas, los excipientes se seleccionan en base a su inactividad hacia los aminoácidos N-halogenados y el ácido alifático.

Los agentes de ajuste de la tonicidad adecuados incluyen, pero sin limitación, manitol, cloruro sódico, glicerina, sorbitol y similares. Los agentes tamponantes adecuados incluyen, pero sin limitación, fosfatos, boratos, acetatos y similares. Los tensioactivos adecuados incluyen, pero sin limitación, tensioactivos iónicos y no iónicos, aunque se prefieren los tensioactivos no iónicos, RLM 100, éteres de cetilestearilo POE 20, tales como Procol® CS20 y poloxámeros, tales como Pluronic® F68. Los antioxidantes adecuados incluyen, pero sin limitación, sulfitos, ascorbatos, hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT).

Las formulaciones expuestas en el presente documento pueden comprender uno o más conservantes. Los ejemplos de dichos conservantes incluyen ésteres del ácido p-hidroxibenzoico, sales de alquil-mercurio del ácido tiosalicílico, tales como tiomersal, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, perborato sódico, clorito sódico, parabenos, tales como metilparabeno o propilparabeno, alcoholes, tales como clorobutanol, alcohol bencílico o fenil etanol, derivados de guanidina, tales como polihexametilénbiguanida, perborato sódico o ácido sórbico. En determinadas realizaciones, la formulación puede autoconservarse sin que se requiera agente de conservación.

Para uso en aplicaciones de infecciones respiratorias y del seno nasal, pueden usarse formulaciones que sean

adecuadas para la formación de aerosoles utilizando nebulizadores u otros de dichos dispositivos bien conocidos por los expertos en la materia.

5 Algunas formulaciones son oftálmicamente adecuadas para la aplicación a los ojos del sujeto. Para administración oftálmica, la formulación puede ser una solución, una suspensión, un gel o una pomada. En los aspectos preferidos, se formularán formulaciones que incluyan el aminoácido N-halogenado y el ácido alifático para la aplicación tópica en el ojo en una solución acuosa en forma de gotas. El término "acuoso" denota normalmente una formulación acuosa en la que el excipiente tiene >50 %, de forma más preferente >75 % y en particular > 90 % en peso de agua. Estas gotas pueden administrarse de una ampolla monodosis, que puede ser preferentemente estéril y de esta manera, convertir en innecesarios los componentes bacteriostáticos de la formulación. Como alternativa, las gotas 10 pueden administrarse de un frasco multidosis que puede comprender preferentemente un dispositivo que extrae cualquier conservante de la formulación a medida que se administra; dichos dispositivos se conocen en la técnica.

15 En otros aspectos, los componentes pueden administrarse en el ojo en forma de un gel concentrado o un vehículo similar, o en forma de insertos solubles que se colocan por debajo de los párpados. En otros aspectos adicionales, los componentes pueden administrarse al ojo en forma de pomada, emulsiones de agua en aceite y de aceite en agua.

20 Para formulaciones tópicas en el ojo, las formulaciones son preferentemente isotónicas, o ligeramente hipotónicas a fin de combatir cualquier hipertonicidad de las lágrimas provocada por evaporación y/o enfermedad. Esto puede requerir un agente de tonicidad para llevar la osmolalidad de la formulación hasta un nivel de, o próximo a 210-320 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg). El pH de la solución puede estar en un intervalo oftálmico aceptable de 3,0 a 8,0. Las formulaciones tienen generalmente una osmolalidad en el intervalo de 220-320 mOsm/kg, y tienen preferentemente una osmolalidad en el intervalo de 235-300 mOsm/kg. Las formulaciones oftálmicas se formularán generalmente como disoluciones acuosas estériles.

25 En determinadas realizaciones, los aminoácidos N-halogenados y el ácido alifático se formulan en una formulación que comprende uno o más sustitutos de lágrimas. Se conocen en la técnica una variedad de sustitutos de lágrimas e incluyen, pero sin limitación: polioles monoméricos, tales como, glicerol, propilenglicol y etilenglicol; polioles poliméricos tales como polietilenglicol; ésteres de celulosa como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilcelulosa; dextranos, tales como dextrano 70; polímeros de vinilo, tales como alcohol polivinílico; y carbómeros, tales como carbómero 934P, carbómero 941, carbómero 940 y carbómero 974P. Determinadas formulaciones de la presente invención pueden usarse con lentes de contacto u otros productos oftálmicos.

30 En algunas realizaciones, las formulaciones expuestas en el presente documento tienen una viscosidad de 0,5-100 cps, preferentemente de 0,5-50 cps, y lo más preferente de 1-20 cps. Esta viscosidad relativamente baja asegura que el producto sea cómodo, no produzca visión borrosa y se procese fácilmente durante las operaciones de fabricación, transferencia y carga.

35 Los aminoácidos N-halogenados y ácidos alifáticos descritos en el presente documento pueden incluirse en diversos tipos de formulaciones que tienen otras actividades además de la actividad antimicrobiana. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen: formulaciones farmacéuticas oftálmicas (tales como productos lubricantes oculares y lágrimas artificiales), astringentes, desinfectantes tópicos (solos o junto con otros agentes antimicrobianos, tales como, por ejemplo, Betadine, etc.) etcétera.

40 Para tratar eficazmente diversas infecciones microbianas y minimizar los efectos secundarios, la actividad antimicrobiana de una formulación deberá maximizarse para que se use una cantidad mínima de principio activo. La actividad de las formulaciones antimicrobianas es el resultado del propio agente antimicrobiano; los componentes de la formulación diferentes del aminoácido N-halogenado normalmente producen poco efecto. La cantidad del ácido alifático requerida para potenciar la actividad antimicrobiana del aminoácido N-halogenado en las formulaciones particulares puede determinarse por personas expertas en la materia. La concentración requerida para potenciar la actividad antimicrobiana de las formulaciones reteniendo a la vez las propiedades de seguridad y toxicidad 45 aceptables se denomina en el presente documento "una cantidad eficaz". En determinadas realizaciones, una cantidad eficaz de ácido alifático es aproximadamente de 5 mM o 0,07 %. Sin embargo, por motivos de seguridad y toxicológicos, una cantidad eficaz puede alterarse en más o menos con respecto a esta concentración y puede estar preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,0001 % a 10 %.

50 También se contempla que pueden variar las concentraciones de los ingredientes que comprenden las formulaciones. En las realizaciones preferidas, el aminoácido N-halogenado está presente en las formulaciones oftálmicas a una concentración de aproximadamente 0,1 % a 0,25 % p/v. Un experto en la materia entendería que las concentraciones pueden variar dependiendo de la adición, sustitución y/o sustracción de ingredientes en una formulación dada.

55 Se preparan formulaciones preferidas utilizando un sistema tamponante de ácido alifático que mantiene la formulación a un pH de aproximadamente 3 a un pH de aproximadamente 8,0. En determinadas realizaciones, se prefiere que las formulaciones tópicas (particularmente las formulaciones oftálmicas tópicas, como se ha señalado anteriormente) tengan un pH fisiológico que corresponda al tejido al que se aplicará o dispensará la formulación.

En determinadas realizaciones, una formulación puede administrarse en un sistema en dos partes. Por ejemplo, el aminoácido N-halogenado puede estar presente en una parte de la formulación y uno o más componentes de la formulación se separan en un recipiente separado o porción diferente del mismo recipiente hasta que un usuario está listo para administrar la formulación. En el instante de la administración o antes, un usuario puede mezclar las dos partes. El sistema en dos partes puede ser útil en casos en los que uno o más componentes de la formulación tengan problemas de estabilidad cuando se combinan. También, en determinadas realizaciones, puede utilizarse un sistema en dos partes como parte de un sistema de dispensación de pulverización de la cavidad nasal/del seno nasal.

### C. Vía de administración

En los procedimientos expuestos en el presente documento, la administración a un sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una formulación que incluye un aminoácido N-halogenado y un ácido alifático puede ser mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la materia.

Por ejemplo, la formulación puede administrarse por vía local, tópica, intradérmica, intralesional, intranasal, subcutánea, oral, mediante inhalación, mediante inyección, mediante perfusión localizada bañando directamente las células diana, mediante un catéter o mediante lavado.

La formulación puede administrarse por vía tópica a una superficie ocular. Con respecto a la administración oftálmica, se contempla que puedan utilizarse todas las vías locales en el ojo, incluyendo la administración por vía tópica, subconjuntival, periocular, retrobulbar, subtenoniana, intraocular, subretiniana, yuxtacleral posterior y supracoroidea.

Se contemplan también diversas técnicas de administración ótica. La formulación puede administrarse directamente al canal auditivo (por ejemplo, gotas o pomadas tópicas; dispositivos de liberación prolongada en el oído o implantados adyacentes al oído). Las vías de administración local de las formulaciones incluyen vías para inyección intramuscular ótica, en la cavidad intratimpánica e intracoclear. Se contempla además que determinadas formulaciones se puedan formular en insertos o dispositivos de implante intraóticos. Por ejemplo, se puede llevar a cabo la administración de formulaciones mediante inyección asistida por endoscopia (incluyendo endoscopia asistida por láser para hacer la incisión en la membrana timpánica) en la cavidad timpánica, tal como se define, por ejemplo en Tsue y col., *Amer. J. Otolaryngology*, Vol. 16(3):158-164, 1995; Silverstein y col., *Ear Nose Throat*, Vol. 76:674-678, 1997; Silverstein y col., *Otolaryngol Head Neck Surg*, Vol. 120:649-655, 1999. Se puede conseguir también la administración local mediante inyección a través de la membrana timpánica utilizando una aguja fina (mediante registro de EMG) con el uso de un catéter permanente colocado mediante una incisión de miringotomía y una inyección o infusión a través de la trompa de Eustaquio por medio de un pequeño catéter en forma de tubo. Además, las formulaciones pueden administrarse en el oído interno colocando un gel espumoso o un producto absorbente y adherente similar humedecido con las formulaciones contra la membrana de la ventana del oído medio/interno o adyacente a la estructura con el criterio y precaución debidos por un profesional clínico experto.

La administración de las formulaciones descritas en el presente documento para el tratamiento de la infección del tejido del seno, infección nasal, infección del tracto respiratorio superior, infección del pulmón/tracto respiratorio inferior, infección esofágica, y las diversas combinaciones pueden llevarse a cabo mediante numerosos procedimientos conocidos por los expertos en la materia. La administración preferida para las infecciones del tracto respiratorio inferior será mediante la formación de un aerosol con el uso de un nebulizador u otro dispositivo similar. Las formulaciones para el tratamiento de las infecciones del seno pueden administrarse en forma de gotas (pueden usarse a menudo formulaciones óticas para el tratamiento de las infecciones del seno) o mediante la formación de un aerosol. Las infecciones esofágicas pueden tratarse mediante la administración de una formulación líquida o en aerosol.

Otros modos de administración de la formulación son mediante parches en la piel, por vía intrapulmonar, por vía intranasal, mediante liposomas formulados de una manera óptima, y mediante formulaciones para depósito de liberación prolongada. Pueden usarse diversos dispositivos para administrar las formulaciones al compartimento del oído afectado; por ejemplo, mediante catéter, tal como se ilustra en la Patente de los Estados Unidos N° 5.476.446 que proporciona un aparato multifuncional diseñado de forma específica para el uso en el tratamiento y/o el diagnóstico del oído interno del sujeto humano. También, véase la Patente de los Estados i N° 6.653.279 para los otros dispositivos a este fin.

### V. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar adicionalmente las realizaciones seleccionadas de la presente invención.

Los Ejemplos 1-2 siguientes se prepararon de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

55

**Ejemplo 1**

| Ingrediente                           | % p/v      |
|---------------------------------------|------------|
| 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina sódica | 0,1        |
| Acetato sódico trihidrato             | 0,07       |
| Cloruro sódico                        | 0,8        |
| Ácido clorhídrico                     | c.s. pH 4  |
| Hidróxido sódico                      | c.s. pH 4  |
| Agua purificada                       | c.s. 100 % |

**Ejemplo 2**

| Ingrediente                           | % p/v       |
|---------------------------------------|-------------|
| 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina sódica | 0,1         |
| Acetato sódico trihidrato             | 0,07        |
| Cloruro sódico                        | 0,8         |
| Ácido clorhídrico                     | c.s. pH 5,5 |
| Hidróxido sódico                      | c.s. pH 5,5 |
| Agua purificada                       | c.s. 100 %  |

**Ejemplo 3**

5 Se evaluó la actividad antimicrobiana de las formulaciones de acuerdo con las realizaciones de la presente invención mediante un análisis microbiológico normalizado. En las Tablas 1 y 2 posteriores se resumen los resultados de esta evaluación, que se muestran gráficamente en las FIGURAS 1 y 2. Para la evaluación, se cultivaron durante una noche aislados bacterianos y fúngicos en un medio agar adecuado como fuente de células recién preparadas. Se preparó una suspensión de estas células recién preparadas en una solución salina a aproximadamente  $1 \times 10^8$  ufc/ml. Estas suspensiones se añadieron directamente a los agentes de ensayo (diversas disoluciones de 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina sódica y disoluciones control). Las concentraciones iniciales de células en las disoluciones de agente de ensayo fueron aproximadamente  $1 \times 10^6$  ufc/ml. La exposición de microorganismos al agente de ensayo se realizó a temperatura ambiente durante hasta 60 minutos. En los momentos seleccionados, se retiró una alícuota y se diluyó en solución salina tamponada con fosfato a 4° C. Se determinó la viabilidad siguiendo dilución en serie y filtración en módulos Milliflex.

15

**TABLA 1 - Evaluación con *S. aureus***

| Producto                                                    | Tiempo de muestreo (min) | Nº de colonias | Factor de corrección | Factor de dilución | Células viables/ml | % de supervivientes |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
|                                                             | 0                        | 103            | 1,11                 | 10000              | 1143300            | 100,00              |
| Control (agua)                                              | 5                        | 91             | 1,23                 | 10000              | 1119300            | 97,90               |
|                                                             | 15                       | 108            | 1,23                 | 10000              | 1328400            | 116,19              |
|                                                             | 60                       | 102            | 1,23                 | 10000              | 1254600            | 109,73              |
|                                                             | 0                        | 128            | 1,11                 | 10000              | 1420800            | 100,00              |
| Vehículo pH 4,0 con acetato sódico                          | 60                       | 79             | 1,23                 | 10000              | 971700             | 68,3910             |
|                                                             | 180                      | 88             | 1,23                 | 10000              | 1082400            | 76,1824             |
|                                                             | 1440                     | 101            | 1,23                 | 10000              | 1242300            | 87,4367             |
|                                                             | 0                        | 97             | 1,11                 | 10000              | 1076700            | 100,00              |
| 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina al 0,001 % pH 4,0 sin tampón | 5                        | 223            | 1,23                 | 100                | 27429              | 2,55                |
|                                                             | 15                       | 2              | 1,11                 | 1                  | 2,22               | 0,0002              |

(Continuación)

| Producto                                                            | Tiempo de muestreo (min) | Nº de colonias | Factor de corrección | Factor de dilución | Células viables/ml | % de supervivientes |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
|                                                                     | 60                       | 0              | 1,11                 | 1                  | 0                  | 0,00                |
|                                                                     | 0                        | 128            | 1,11                 | 10000              | 1420800            | 100,00              |
| 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina al 0,01 % pH 4,0 con acetato sódico  | 5                        | 21             | 1,11                 | 1                  | 23,31              | 0,001641            |
|                                                                     | 15                       | 1              | 1,11                 | 1                  | 1,11               | 0,000078            |
|                                                                     | 60                       | 0              | 1,11                 | 1                  | 0                  | 0,000000            |
|                                                                     | 0                        | 98             | 1,11                 | 10000              | 1087800            | 100,00              |
| 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina al 0,01 % pH 4,0 con ácido adípico   | 5                        | 74             | 1,23                 | 10                 | 910,2              | 0,084               |
|                                                                     | 15                       | 210            | 1,11                 | 1                  | 233,1              | 0,021               |
|                                                                     | 60                       | 2              | 1,11                 | 1                  | 2,22               | 0,0002              |
|                                                                     | 0                        | 92             | 1,11                 | 10000              | 1021200            | 100,00              |
| Vehículo pH 5,5 con acetato sódico                                  | 5                        | 90             | 1,23                 | 10000              | 1107000            | 108,402             |
|                                                                     | 15                       | 87             | 1,23                 | 10000              | 1070100            | 104,788             |
|                                                                     | 60                       | 102            | 1,23                 | 10000              | 1254600            | 122,855             |
|                                                                     | 0                        | 92             | 1,11                 | 10000              | 1021200            | 100,00              |
| 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina al 0,001 % pH 5,5 con acetato sódico | 5                        | 104            | 1,23                 | 1000               | 127920             | 12,5264             |
|                                                                     | 15                       | 82             | 1,23                 | 100                | 10086              | 0,987662            |
|                                                                     | 60                       | 222            | 1,23                 | 10                 | 2730,6             | 0,267391            |
|                                                                     | 0                        | 114            | 1,11                 | 10000              | 1265400            | 100,00              |
| 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina al 0,001 % pH 5,5 con ácido adípico  | 5                        | 82             | 1,23                 | 10000              | 1008600            | 79,71               |
|                                                                     | 15                       | 118            | 1,23                 | 10000              | 145140             | 11,47               |
|                                                                     | 60                       | 81             | 1,23                 | 100                | 9963               | 0,79                |

5 La actividad antiinfecciosa del aminoácido N-halogenado 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina, tal como se midió mediante el número de células viables por ml de *S. aureus*, mejoró espectacularmente cuando la formulación contenía acetato sódico. Tal como se ha mostrado anteriormente en la Tabla 1, hubo solo 24 células viables por ml medidas 5 minutos después del tratamiento con 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina al 0,001 % formulada con tampón acetato a pH 4. En contraste, hubo 27429 y 910 células viables por ml 5 minutos después del tratamiento con una formulación de 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina al 0,001 % que no comprendía tampón y con tampón de ácido adípico, respectivamente. Los resultados indican que las formulaciones de compuesto de acetato aumentan la actividad antimicrobiana en casi 2 pasos logarítmicos con respecto al tampón de ácido adípico y en más de 3 pasos logarítmicos con respecto a una formulación sin tampón.

10 La FIGURA 1 ilustra gráficamente los resultados que se muestran anteriormente en la Tabla 1. La gráfica muestra claramente que la actividad antimicrobiana de un aminoácido N-halogenado, la 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina, aumentó cuando se formuló con un tampón de acetato sódico.

TABLA 2 - Evaluación con *C. albicans*

| Producto       | Tiempo de muestreo (min) | Nº de colonias | Factor de corrección | Factor de dilución | Células viables/ml | % de supervivientes |
|----------------|--------------------------|----------------|----------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
|                | 0                        | 44             | 1,11                 | 10000              | 488400             | 100,00              |
| Control (agua) | 5                        | 59             | 1,11                 | 10000              | 654900             | 134,09              |
|                | 15                       | 59             | 1,11                 | 10000              | 654900             | 134,09              |
|                | 60                       | 51             | 1,11                 | 10000              | 566100             | 115,91              |

15

(Continuación)

| Producto                                                           | Tiempo de muestreo (min) | Nº de colonias | Factor de corrección | Factor de dilución | Células viables/ml | % de supervivientes |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
|                                                                    | 0                        | 52             | 1,11                 | 10000              | 577200             | 100,000             |
| Vehículo pH 4,0 con acetato sódico                                 | 5                        | 58             | 1,11                 | 10000              | 643800             | 111,538             |
|                                                                    | 15                       | 58             | 1,11                 | 10000              | 643800             | 111,538             |
|                                                                    | 60                       | 59             | 1,11                 | 10000              | 654900             | 113,462             |
|                                                                    | 0                        | 52             | 1,11                 | 10000              | 577200             | 100,000             |
| 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina al 0,01 % pH 4,0 sin tampón         | 5                        | 65             | 1,11                 | 10000              | 721500             | 125,000             |
|                                                                    | 15                       | 166            | 1,11                 | 1000               | 184260             | 31,923              |
|                                                                    | 60                       | 86             | 1,11                 | 100                | 9546               | 1,654               |
|                                                                    | 0                        | 56             | 1,11                 | 10000              | 621600             | 100,0000            |
| 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina al 0,01 % pH 4,0 con acetato sódico | 5                        | 40             | 1,11                 | 10000              | 444000             | 71,4286             |
|                                                                    | 15                       | 71             | 1,11                 | 1000               | 78810              | 12,6786             |
|                                                                    | 60                       | 22             | 1,11                 | 100                | 2442               | 0,3929              |

Se observan resultados similares en las evaluaciones de las formulaciones de compuesto de acetato frente a *C. albicans*.

5 La actividad antiinfecciosa del aminoácido N-halogenado 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina, tal como se midió por el número de células viables por ml de *C. albicans*, aumentó espectacularmente cuando la formulación contenía acetato sódico. Tal como se muestra anteriormente en la Tabla 1, hubo solo 2442 células viables por ml medidas 60 minutos después del tratamiento con 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina al 0,001 % formulada con tampón acetato a pH 4. En contraste, hubo 9546 células viables por ml 60 minutos después del tratamiento con una formulación de 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina al 0,001% que no comprendía tampón, respectivamente. Los resultados indican que las formulaciones de compuesto de acetato tienen menos de un tercio de las células viables por ml de las formulaciones sin acetato.

10 La FIGURA 2 ilustra gráficamente los resultados que se muestran anteriormente en la Tabla 2. La gráfica muestra claramente que la actividad antimicrobiana de un aminoácido N-halogenado, la 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina, aumentó cuando se formuló con un tampón de acetato sódico.

15

**REIVINDICACIONES**

1. Uso no terapéutico de un ácido alifático para mejorar la actividad antimicrobiana de una formulación que comprende un aminoácido N-halogenado.
- 5 2. Un ácido alifático para su uso en un procedimiento para mejorar la actividad antimicrobiana de una formulación que comprende un aminoácido N-halogenado para tratar sujetos mamíferos y humanos que tienen, o están en riesgo de tener, una infección microbiana de tejidos.
3. Un ácido alifático para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 o para el uso no terapéutico de la reivindicación 1 en el que el ácido alifático está seleccionado entre el grupo constituido por:  
acetato sódico, acetato potásico, acetato de calcio, acetato de magnesio, ácido butírico y sus combinaciones.
- 10 4. Un ácido alifático para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 o para el uso no terapéutico de la reivindicación 1 en el que el aminoácido N-halogenado es una clorotaurina.
5. Un ácido alifático para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 o para el uso no terapéutico de la reivindicación 1 en el que la clorotaurina es 2,2-dimetil-N,N-diclorotaurina sódica.
- 15 6. Un ácido alifático para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 o para el uso no terapéutico de la reivindicación 1 en el que el aminoácido N-halogenado forma un par iónico con un componente de dicha formulación.
7. Un procedimiento para desinfectar y/o limpiar una lente de contacto que comprende:  
poner en contacto una lente de contacto que comprende un aminoácido N-halogenado y un ácido alifático durante un tiempo suficiente para desinfectar y/o limpiar la lente.

FIGURA 1/2

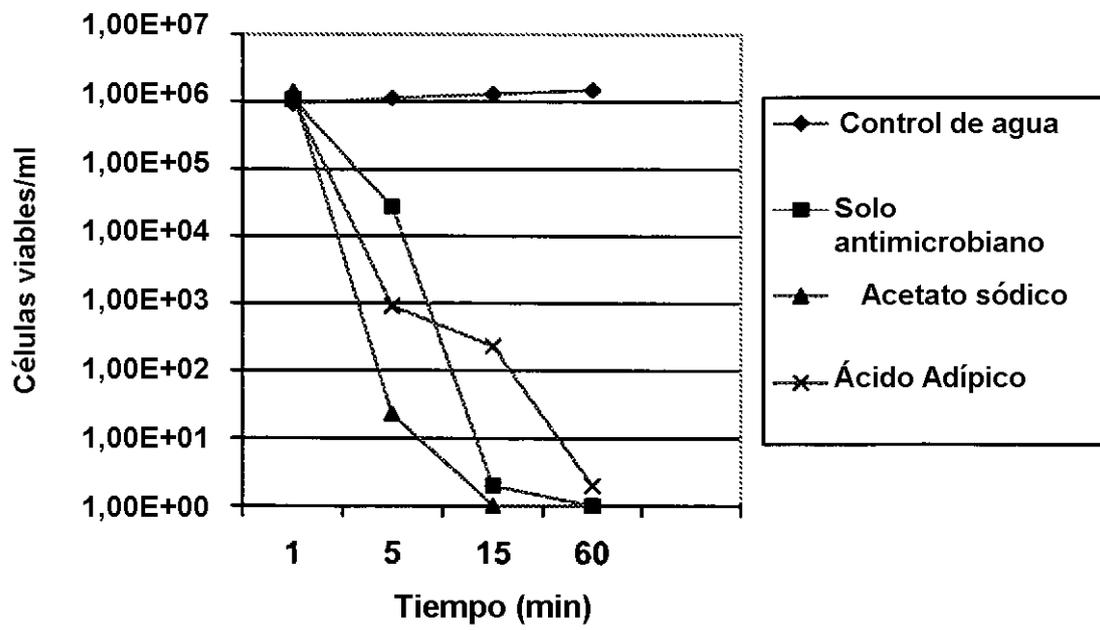


FIGURA 2/2

