

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 641**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2009 E 09725834 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2262521**

54 Título: **Composiciones oftálmicas que comprenden un dipéptido con un resto de glicina**

30 Prioridad:

25.03.2008 US 54577

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

08.04.2014

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
1400 North Goodman Street, Area 62
Rochester, NY 14609, US**

72 Inventor/es:

BURKE, SUSAN E.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 453 641 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

Composiciones oftálmicas que comprenden un dipéptido con un resto de glicina

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a composiciones oftálmicas y, en particular, a una solución para el cuidado de las lentes de contacto, que comprenden un dipéptido. El dipéptido incluye un resto de glicina y otro resto de aminoácido distinto de la glicina.

10

Antecedentes de la invención

Una formulación oftálmica tal como una formulación de colirio que contiene un principio activo farmacéutico normalmente incluye un agente conservante para inhibir el crecimiento de bacterias y/u hongos si la formulación se contamina con dichos organismos. Se conocen varios agentes conservantes por su uso en formulaciones oftálmicas. Dichos agentes conservantes deberían tener un amplio espectro de actividad conservante y no ser irritantes para el ojo. Sin embargo, muchos agentes conservantes tienden a irritar el tejido ocular, especialmente si están presente a concentraciones relativamente altas. Por consiguiente, son de continuo interés las formulaciones oftálmicas con cantidades relativamente bajas de agente conservante o un agente conservante con un perfil de toxicidad relativamente bajo.

15

20

Durante su uso normal, las lentes de contacto se ensucian o contaminan con una amplia variedad de compuestos que pueden degradar el rendimiento de la lente. Por ejemplo, una lente de contacto se ensuciará con los materiales biológicos, tales como proteínas o lípidos, que estén presentes en el fluido lagrimal y que se adhieran a la superficie de la lente. También, al manipular las lentes de contacto, el sebo (aceite cutáneo), los cosméticos u otros materiales pueden ensuciar la lente de contacto. Estos contaminantes pueden afectar a la agudeza visual y la comodidad del paciente. Por consiguiente, es importante retirar cualquier residuo de la superficie de la lente y desinfectar la lente para un uso seguro y cómodo. Una pauta para el cuidado de las lentes de contacto, por lo general, implica tanto la desinfección como la limpieza.

25

30

Para la desinfección, una solución para el cuidado de las lentes debe contener uno o más componentes antimicrobianos. Actualmente, los dos componentes desinfectantes más populares son poli(hexametilen-biguanida), en ocasiones denominada PHMB o PAPB, y policuaternio-1. Las soluciones para el cuidado de lentes con PHMB representan una mejora significativa en la comodidad del paciente y la eficacia antimicrobiana, en comparación con la mayoría de los otros componentes antimicrobianos conocidos. Sin embargo, como con cualquier componente antimicrobiano, sigue habiendo un equilibrio entre la concentración de PHMB en la solución y la comodidad experimentada por el paciente. Debido a su amplia aceptación comercial, se han hecho grandes esfuerzos por mejorar la eficacia antimicrobiana o el nivel de comodidad para el paciente modificando químicamente la PHMB.

35

40

Los expertos en la materia también se han centrado en la mejora de la eficacia biocida de una composición oftálmica mediante la inclusión de un compuesto que mejore la eficacia biocida del componente antimicrobiano. La idea es que una disminución relativa de la concentración del componente antimicrobiano conduciría a una solución con un mayor perfil de comodidad.

45

El uso de aminoácidos para mejorar la eficacia antimicrobiana de las composiciones para el cuidado de las lentes de contacto se ha descrito previamente. Por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 5.741.817, concedida a Chowhan *et al.*, describe un método para mejorar la eficacia antimicrobiana de las composiciones oftálmicas con la adición de un ácido amino de bajo peso molecular a una composición que no contiene ácido etilendiaminotetraacético o las sales del mismo. La pretensión de mejorar la eficacia antimicrobiana fue apoyada por los datos de los ensayos biocidas independientes. En la patente de EE.UU. N° 6.806.243, se presentan datos biocidas independientes similares para demostrar que una solución oftálmica que contiene al menos un componente antimicrobiano en combinación con al menos un componente de aminoácido y al menos un componente ácido tiene actividad germicida o conservante. La Publicación PCT N° 95/30414 también describe el uso de uno o más aminoácidos para mejorar la eficacia conservante en soluciones acuosas para el cuidado ocular.

50

55

A pesar de la disponibilidad de diversas soluciones comerciales para el cuidado de las lentes de contacto, siempre hay una necesidad de mejorar el rendimiento de dichas soluciones. Estas soluciones mejoradas para el cuidado de lentes deben ser fáciles de usar, ser eficaces contra un amplio espectro de microorganismos, ser no tóxicas para los tejidos oculares y proporcionar un entorno ocular cómodo para el paciente.

60

Sumario de la invención

La invención se dirige a una composición oftálmica que comprende uno o más componentes antimicrobianos y un dipéptido. El dipéptido comprende un resto de glicina y otro resto de aminoácido distinto de la glicina. Las composiciones oftálmicas incluyen soluciones para el cuidado de las lentes de contacto para la limpieza y desinfección de las lentes de contacto.

65

La invención también se dirige a una composición oftálmica que comprende: 0,02 % en peso a 2,0 % en peso de un dipéptido. El dipéptido comprende un resto de glicina y otro resto de aminoácido distinto de la glicina. La composición oftálmica también incluye un componente antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en biguanidas, biguanidas poliméricas, compuestos de amonio cuaternario y cualquier mezcla de los mismos, y del 0,005 % en peso al 0,8 % en peso de un agente de confort seleccionado del grupo que consiste en ácido hialurónico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, dexpantenol, sorbitol, propilenglicol e hidroxipropilglicol.

La invención se dirige a la formulación farmacéutica que comprende del 0,02 % en peso al 2,0 % en peso de un dipéptido y un principio activo farmacéutico. El dipéptido comprende un resto de glicina y otro resto de aminoácido distinto de la glicina. La composición oftálmica también incluye un componente antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en biguanidas, biguanidas poliméricas, compuestos de amonio cuaternario y cualquier mezcla de los mismos. En particular, el dipéptido puede funcionar como conservante para mejorar la eficacia conservante en dichas formulaciones desarrolladas para la administración tópica, particularmente la administración oftálmica.

15 Descripción detallada de la invención

Los solicitantes y otros colaboradores de Bausch & Lomb han desarrollado y ensayado numerosas formulaciones oftálmicas para su uso como soluciones para el cuidado de lentes. Como se ha mencionado anteriormente, dichas soluciones para el cuidado de lentes deben satisfacer una serie de características funcionales. En primer lugar, las soluciones deben poseer capacidad de limpieza para retirar las proteínas desnaturalizadas lagrimales y los lípidos lagrimales, así como otros contaminantes externos. En segundo lugar, las soluciones deben poseer una capacidad de desinfección significativa contra una serie de diferentes cepas de bacterias y hongos. En tercer lugar, las soluciones deben ser agradables para el usuario de la lente de contacto, provocando un picor mínimo, así como proporcionar una plataforma que aporte una comodidad o una protección adicionales a la superficie ocular. En cuarto lugar, las soluciones no deben provocar una contracción o hinchamiento significativo de los numerosos materiales diferentes de la lente de contacto, lo que a su vez puede conducir a una pérdida de agudeza visual y al movimiento de la lente no deseado o pronunciado. Por último, para abordar las percepciones de mercado, las soluciones deberían tener un perfil de tinción corneana por punción superficial de 2 horas que fuera igual o superior a los perfiles de tinción de las actuales soluciones para el cuidado de lentes del mercado.

Además de todas las características anteriores, la solución también debe pasar un estricto protocolo de ensayo que los expertos en la materia denominan ensayo de "tratamiento". Una composición oftálmica formulada selectivamente para limpiar y desinfectar lentes de contacto de hidrogel de silicona blandas debe pasar un ensayo de "tratamiento" para obtener la certificación de la Administración de Alimentos y Fármacos (AAF) como solución de limpieza y desinfección de lentes de contacto sin frotado. Muchas composiciones oftálmicas durante su desarrollo no pasan el ensayo de tratamiento con todas y cada una de las lentes de contacto de hidrogel de silicona del mercado de Estados Unidos. Por ejemplo, constantemente, incluso OptiFree® Replenish, una solución comercial para el cuidado de lentes con la certificación de no frotado, no pasa los ensayos de tratamiento con respecto a las lentes de contacto de hidrogel de silicona tanto PureVision® como O2Optics®. En el subtítulo de Ejemplos de la presente solicitud, se proporciona una descripción más detallada del ensayo de tratamiento. Por consiguiente, la invención se dirige a una composición oftálmica que comprende uno o más componentes antimicrobianos y un dipéptido. El dipéptido comprende un resto de glicina y otro resto de aminoácido distinto de la glicina. Algunos de los dipéptidos más comunes incluyen, pero sin limitación, *N*-glicilserina, *N*-glicilhistidina, *N*-glicilcisteína y ácido *N*-glicilaspártico, *N*-glicilalanina, ácido *N*-glicilglutámico, *N*-glicilprolina, *N*-glicilvalina y *N*-gliciltirosina. El dipéptido está presente en la composición a una concentración del 0,05 % en peso al 2,0 % en peso. En una realización, el dipéptido está presente en la composición a una concentración del 0,1 % en peso al 1,0 % en peso.

La expresión "composición oftálmica" se define como una composición destinada a la aplicación en el ojo o destinada al tratamiento de un dispositivo para su colocación en contacto con el ojo, tal como una lente de contacto. Las composiciones oftálmicas pueden incluir composiciones para la colocación directa en el ojo e incluyen soluciones de colirio tales como para el tratamiento de la sequedad ocular o una afección ocular específica. Las composiciones oftálmicas también incluyen aquellas composiciones formuladas como soluciones polivalentes para la limpieza y desinfección de las lentes de contacto o para envasar lentes de contacto.

El dipéptido presente en las composiciones oftálmicas a menudo puede mejorar la eficacia biocida de la composición. En muchas de las composiciones, el dipéptido también puede funcionar como un componente de tamponamiento. Dos de los dipéptidos más preferidos son *N*-glicilserina y *N*-glicilhistidina.

Como se ha indicado, las composiciones también incluirán un componente antimicrobiano seleccionado de entre compuestos de amonio cuaternario, biguanidas y los respectivos polímeros de cada uno de los mismos. Por ejemplo, las biguanidas incluyen las bases libres o sales de alexidina, clorhexidina, hexametileno-biguanidas y sus polímeros. Las sales de alexidina y clorhexidina pueden ser orgánicas o inorgánicas, e incluyen gluconatos, nitratos, acetatos, fosfatos, sulfatos, haluros y similares.

En una realización, la composición incluirá una biguanida polimérica conocida como poli(hexametileno-biguanida) (PHMB o PAPB) disponible en el mercado en Zeneca, Wilmington, DE con la marca comercial Cosmocil™ CQ. La

PHMB está presente en las composiciones de 0,2 ppm a 5 ppm o de 0,2 ppm a 3 ppm.

Los compuestos de amonio cuaternario más comunes se denominan generalmente en la técnica desinfectantes de "policuaternio", y se identifican por un determinado número tras la designación tal como policuaternio-1, policuaternio-10 o policuaternio-42. Uno de los compuestos de amonio cuaternario más comunes es cloruro de α -[4-tris(2-hidroxietil)-cloruro de amonio-2-butenil]poli[1-cloruro de dimetilamonio-2-butenil]- ω -tris(2-hidroxietil)amonio, también denominado en la técnica policuaternio-1. El policuaternio-1 está presente en las composiciones oftálmicas de 0,5 ppm a 15 ppm. El policuaternio-42 también es uno de los desinfectantes de policuaternio más preferidos, véase, la patente de EE.UU. N° 5.300.296. El policuaternio-42 está presente en las composiciones oftálmicas de 5 ppm a 50 ppm.

Los expertos en la materia entenderán que las composiciones pueden incluir uno o más de los componentes antimicrobianos descritos anteriormente. Por ejemplo, en una realización, las composiciones oftálmicas incluyen policuaternio-1 en combinación con un componente antimicrobiano de biguanida tal como poli(hexametilenbiguanida). El policuaternio-1 está presente a concentraciones relativamente bajas, es decir, de 0,5 ppm a 5 ppm, con respecto a la concentración publicada de policuaternio-1 tanto de OptiFree® como de OptiFree® Replenish. Los solicitantes creen que el policuaternio-1 y la PHMB, en combinación, pueden mejorar la eficacia biocida de las composiciones oftálmicas.

20 Composiciones para el cuidado de las lentes de contacto

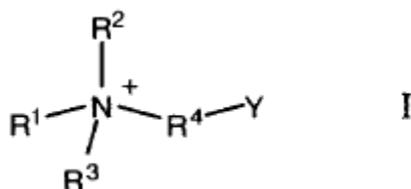
Las soluciones para el cuidado de lentes también incluirán uno o más de los siguientes componentes: un componente tensioactivo, un agente de confort, un componente quelante o secuestrante, un sistema tampón y un componente de tonicidad. El componente o los componentes adicionales se pueden seleccionar de entre los compuestos conocidos por su utilidad en soluciones para el cuidado de las lentes de contacto, cada uno de los cuales está presente en una cantidad eficaz para proporcionar la característica funcional deseada.

Una clase de tensioactivos preferidos son los tensioactivos no iónicos. El tensioactivo debe ser soluble en la solución para el cuidado de lentes y no irritante para los tejidos oculares. Muchos tensioactivos no iónicos comprenden una o más cadenas o componentes poliméricos que tienen unidades de repetición de oxialquileno (-O-R-), donde R tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los tensioactivos no iónicos preferidos comprenden polímeros de bloque de dos o más clases diferentes de unidades de repetición de oxialquileno, determinando la proporción molar de las diferentes unidades de repetición el valor HLB del tensioactivo. Los tensioactivos no iónicos satisfactorios incluyen ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, por ejemplo, éteres de coco, polisorbato, polioxietileno o polioxipropileno de alcanos superiores (C₁₂-C₁₈). Los ejemplos de esta clase incluyen polisorbato 20 (disponible con la marca comercial Tween® 20), lauriléter de polioxietileno (23) (Brij® 35), estearato de polioxietileno (40) (Myrj® 52), estearato de polioxietileno (25) propilenglicol (Atlas® G 2612). Otro tensioactivo no iónico preferido más es el tiloxapol.

Se ha encontrado particularmente ventajoso el uso de un tensioactivo no iónico particular que consiste en un aducto de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) de etilendiamina, que tiene un peso molecular de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 24.000 dalton, donde al menos el 40 por ciento en peso de dicho aducto es poli(oxietileno), en la limpieza y el acondicionamiento de lentes de contacto tanto blandas como duras. El nombre adoptado en el Diccionario de Ingredientes Cosméticos de la CTFA para este grupo de tensioactivos es poloxamina. Dichos tensioactivos están disponibles en BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Mich., con la marca Tetric®. Se obtienen resultados particularmente buenos con la poloxamina 1107 o poloxamina 1304. Los tensioactivos de tipo poloxamina generalmente estarán presentes en una cantidad total del 0,1 al 2 % p/v, del 0,1 al 1 % p/v o del 0,2 al 0,8 % p/v.

Una serie análoga de tensioactivos de polímeros en bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) es la serie de los poloxámeros. Dichos tensioactivos también se encuentran disponibles en BASF con la marca Pluronic®. La serie de tensioactivos de los poloxámeros tendrá pesos moleculares de 2.500 a 13.000 dalton o de 6.000 a aproximadamente 12.000 dalton. Los ejemplos específicos de tensioactivos que son satisfactorios incluyen: poloxámero 108, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 238, poloxámero 288 y poloxámero 407. Se obtienen resultados particularmente buenos con el poloxámero 237 o el poloxámero 407. La serie de tensioactivos de los poloxámeros están presentes en una cantidad total del 0,1 al 2 % p/v, del 0,1 al 1 % p/v, o del 0,2 al 0,8 % p/v.

Otra clase preferida de tensioactivos son los tensioactivos anfóteros de fórmula general I:

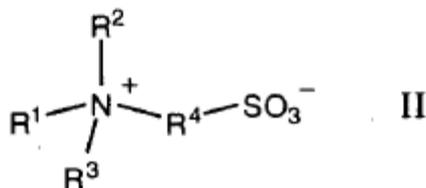


donde R^1 es R o $-(CH_2)_n-NHC(O)R$, donde R es un alquilo C_8-C_{30} opcionalmente sustituido con hidroxilo y n es 2, 3 o 4; cada R^2 y R^3 se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; R^4 es un alquileo C_2-C_8 opcionalmente sustituido con hidroxilo; e Y es CO_2^- o SO_3^- .

5 Los tensioactivos anfóteros de fórmula general I incluyen una clase de compuestos conocidos como betaínas. Las betaínas se caracterizan por un átomo de nitrógeno totalmente cuaternizado y no presentan propiedades aniónicas en soluciones alcalinas, lo que significa que las betaínas están presentes solo como zwitteriones a un pH casi neutro. Los tensioactivos anfóteros de fórmula general I generalmente están presentes en las composiciones del 0,01 % en peso al 2, % en peso o del 0,05 % en peso al 1,0 % en peso.

10 Todas las betaínas se caracterizan por un nitrógeno totalmente cuaternizado. En las alquilbetaínas, uno de los grupos alquilo del nitrógeno cuaternizado es una cadena de alquilo con ocho a treinta átomos de carbono. Una clase de betaínas son las sulfobetainas o hidroxisulfobetainas, en las que el grupo carboxílico de la alquilbetaína está reemplazado por sulfonato. En las hidroxisulfobetainas, un grupo hidroxilo está situado en uno de los carbonos de alquileo que se extienden desde el nitrógeno cuaternizado hasta el sulfonato. En las alquilaminobetainas, un grupo amida está insertado como un eslabón entre la cadena de alquilo C_8-C_{30} hidrófoba y el nitrógeno cuaternizado.

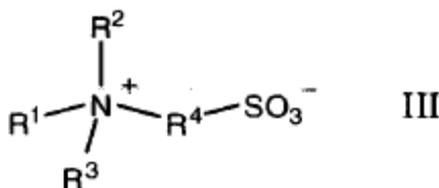
En muchas realizaciones, el tensioactivo anfótero de fórmula general I es una sulfobetaina de fórmula general II:



20 donde R^1 es un alquilo C_8-C_{30} ; cada R^2 y R^3 se selecciona, de manera independiente, de entre un alquilo C_1-C_4 ; y R^4 es un alquileo C_2-C_8 .

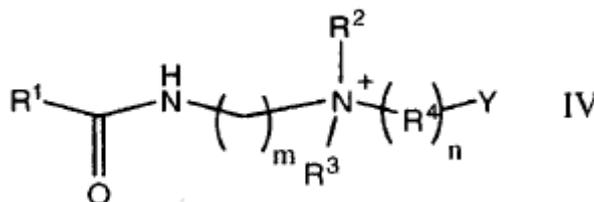
25 Ciertas sulfobetainas de fórmula general I son más preferidas que otras. Por ejemplo, Zwittergent® 3-10, disponible en Calbiochem Company, es una sulfobetaina de fórmula general I donde R^1 es un alquilo saturado, lineal, con diez (10) carbonos, cada R^2 y R^3 es metilo y R^4 es $-CH_2CH_2CH_2-$ (tres carbonos, (3)). Otras sulfobetainas que se pueden usar en las composiciones oftálmicas incluyen el Zwittergent® 3-08 correspondiente (R^1 es un alquilo saturado, lineal, con ocho carbonos), Zwittergent® 3-12 (R^1 es un alquilo saturado, lineal, con doce carbonos), Zwittergent® 3-14 (R^1 es un alquilo saturado, lineal, con catorce carbonos) y Zwittergent® 3-16 (R^1 es un alquilo saturado, lineal, con dieciséis carbonos). Por consiguiente, parte de la composición oftálmica más preferida incluirá una sulfobetaina de fórmula general II donde R^1 es un alquilo C_8-C_{16} , y R^2 y R^3 es metilo.

En otra realización, el tensioactivo anfótero de fórmula general I es una hidroxisulfobetaina de fórmula general III:



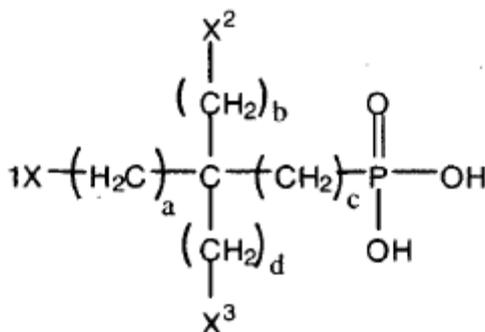
35 donde R^1 es un alquilo C_8-C_{30} sustituido con al menos un hidroxilo; cada R^2 y R^3 se selecciona, de manera independiente, de entre un alquilo C_1-C_4 ; y R^4 es un alquileo C_2-C_8 sustituido con al menos un hidroxilo.

En otra realización, el tensioactivo anfótero es una alquilamidobetaina de fórmula general IV:



40 donde R^1 es un alquilo C_8-C_{30} , y m y n se seleccionan de manera independiente de entre 2, 3, 4 o 5; cada R^2 y R^3 se selecciona, de manera independiente, de entre un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con al menos un hidroxilo; R^4 es un alquileo C_2-C_8 opcionalmente sustituido con un hidroxilo; e Y es CO_2^- o SO_3^- . Las alquilamidobetainas más comunes son alquilamidopropilbetaínas, por ejemplo, cocoamidopropildimetilbetaína y lauroilamidopropildimetilbetaína.

Las soluciones para el cuidado de lentes pueden incluir también un ácido fosfónico o su sal fisiológicamente compatible, que está representada por la siguiente fórmula:



5 donde cada a, b, c y d se selecciona, de manera independiente, de entre números enteros de 0 a 4, preferentemente 0 o 1; X¹ es un grupo de ácido fosfónico (es decir, P(OH)₂O), hidroxilo, amina o hidrógeno; y X² y X³ se seleccionan, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amina, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, o fenilo sustituido o no sustituido y metilo. Los sustituyentes a modo de ejemplo en el fenilo son grupos halógeno, hidroxilo, amina, carboxilo y/o alquilo. Una especie particularmente preferida es aquella donde a, b, c y d son cero, específicamente la sal tetrasódica de ácido 1-hidroxi-etilideno-1,1-difosfónico, también denominada etidronato tetrasódico, disponible en el mercado en Monsanto Company como la sal sódica o fosfonato de ácido difosfónico DeQuest® 2016.

15 Las soluciones para el cuidado de lentes también pueden incluir uno o más componentes de compatibilidad. Un componente de compatibilidad puede proporcionar una serie de características deseadas para aumentar la comodidad del paciente incluyendo el mantenimiento de un nivel de hidratación en la superficie ocular, proporcionar un efecto de protección, aliviar la irritación ocular o potenciar la estabilidad de la película lagrimal. El componente de compatibilidad puede potenciar y/o prolongar la limpieza y actividad de humedecimiento del componente tensioactivo y/o el estado de la superficie de la lente, haciéndola más hidrófila (menos lipófila) y/o actuar como un demulcente sobre el ojo.

20 Un agente de compatibilidad particular que demuestra un perfil de compatibilidad excepcional es el ácido hialurónico. El ácido hialurónico es un polisacárido lineal (polímero biológico de cadena larga) formado por unidades de disacárido repetidas que consisten en ácido de D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina unidas por enlaces glucosídicos β(1-3) y β(1-4). El ácido hialurónico se distingue de otros glucosaminoglicanos en que está libre de enlaces covalentes a proteínas y grupos sulfónicos. El ácido hialurónico está presente en animales, encontrándose la mayor concentración en el tejido conjuntivo blando. Desempeña un papel importante tanto a efectos mecánicos como de transporte en el cuerpo; por ejemplo, da elasticidad a las articulaciones y rigidez a los discos vertebrales, y también es un componente importante del cuerpo vítreo del ojo.

30 El ácido hialurónico está aceptado por la comunidad oftálmica como un compuesto que puede proteger los tejidos o células biológicas de las fuerzas de compresión. Por consiguiente, el ácido hialurónico se ha propuesto como un componente de una composición oftálmica viscoelástica para la cirugía de cataratas. Las propiedades viscoelásticas del ácido hialurónico, es decir, poca elasticidad en condiciones estáticas aunque menor viscosidad bajo fuerzas de cizalla pequeñas, permite que el ácido hialurónico funcione básicamente como un absorbedor de choque para las células y los tejidos. El ácido hialurónico también tiene una capacidad relativamente alta de absorber y contener agua. Las propiedades indicadas del ácido hialurónico dependen del peso molecular, de la concentración de la solución y del pH fisiológico. A concentraciones bajas, las cadenas individuales se enredan y forman una red continua en solución, lo que aporta al sistema propiedades interesantes tales como una viscoelasticidad pronunciada y pseudoplasticidad que es única para un polímero hidrosoluble a baja concentración.

40 El experto habitual en la materia ha de entender que la expresión "ácido hialurónico" incluye las sales de ácido correspondientes, por ejemplo, sales de sodio, de calcio o de cinc de ácido hialurónico.

45 El ácido hialurónico y la PHMB están cada uno presentes en las composiciones oftálmicas en un intervalo de concentraciones relativamente limitado. Si la concentración del ácido hialurónico es inferior al 0,002 % en peso, las características comerciales de la comodidad adicional para el paciente prácticamente ausentes. Si, por otro lado, la concentración de ácido hialurónico es del aproximadamente 0,02 % en peso y la concentración de PHMB es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,3 ppm, se comienza a observar una disminución de la eficacia biocida de las composiciones con el tiempo y, en particular, con respecto al microorganismo *C. albicans*. En muchas de las composiciones, la concentración de ácido hialurónico es del 0,0075 % en peso al 0,015 % en peso, y la concentración de PHMB es de 0,8 ppm a 2,0 ppm.

Otro agente de compatibilidad conocido es el dexpanterol, que es un alcohol de ácido pantoténico, denominado también Provitamina B5, alcohol D-pantoténico o D-panterol. Se ha establecido que el dexpanterol puede desempeñar un papel en la estabilización de la película lagrimal en la superficie del ojo tras la colocación de una lente de contacto en el ojo. El dexpanterol está presente preferentemente en la solución en una cantidad del 0,2 al 5,0 % p/v, del 0,5 al 3,0 % p/v o del 0,5 al 2,0 % p/v.

Las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto pueden incluir también un alcohol de azúcar, tal como sorbitol o xilitol. Normalmente, el dexpanterol se usa en combinación con el alcohol de azúcar. El alcohol de azúcar está presente en las composiciones para el cuidado de lentes en una cantidad del 0,4 al 5 % p/p o del 0,8 al 3 % p/v.

Las soluciones para el cuidado de lentes también pueden incluir una o más aminoácidos neutros o básicos. Los aminoácidos neutros incluyen: los aminoácidos que contienen un grupo alquilo, tales como alanina, isoleucina, valina, leucina y prolina; los aminoácidos que contienen un grupo hidroxilo, tales como serina, treonina y 4-hidroxiprolina; los aminoácidos que contienen un grupo tio, tales como cisteína, metionina y asparagina. Los ejemplos de aminoácidos básicos incluyen lisina, histidina y arginina. El o los aminoácidos neutros o básicos están presentes en las composiciones a una concentración total del 0,1 al 3 % p/v.

Las soluciones para el cuidado de lentes también pueden incluir ácido glicólico, ácido aspártico o cualquier mezcla de los dos a una concentración total del 0,001 % al 4 % (p/v) o del 0,01 % al 2,0 % (p/v). Además, el uso combinado de uno o más aminoácidos y ácido glicólico y/o ácido aspártico puede conducir a una reducción en el cambio del tamaño de la lente de contacto debido al hinchamiento y a la contracción tras la colocación en la solución de la lente.

La composición oftálmica también puede incluir 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol o una sal del mismo (AMPD). Preferentemente, el AMPD se añade a las soluciones en una cantidad para satisfacer una proporción molar predeterminada de ácido glicólico, ácido aspártico, ácido α -hidroxi o cualquier mezcla de los mismos y de AMPD. La proporción molar del ácido glicólico, ácido aspártico, ácido α -hidroxi o cualquier mezcla de los mismos con respecto al AMPD es de 1:20 a 1,3:1, de 1:15 a 1,2:1 o de 1:14-1:1. El ácido glicólico, ácido aspártico, ácido α -hidroxi o cualquier mezcla de los mismos está presente en las composiciones oftálmicas a una concentración del 0,01 % al 5 % (p/v) o a una concentración del 0,05 % a 1 % (p/v).

Otros componentes de compatibilidad adecuados incluyen, aunque sin limitación, gomas naturales hidrosolubles, polímeros derivados de celulosa y similares. Las gomas naturales útiles incluyen goma guar, goma de tragacanto y similares. Los componentes de compatibilidad derivados de celulosa incluyen polímeros derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares. Un componente de compatibilidad muy útil es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Algunos componentes de compatibilidad distintos de la celulosa incluyen propilenglicol o glicerina. Los componentes de compatibilidad normalmente están presentes en la solución del 0,005 % al 0,5 % (p/v).

Un agente de compatibilidad particular que se cree que mantiene una superficie corneana hidratada es la polivinilpirrolidona (PVP). La PVP es un homopolímero lineal o un homopolímero básicamente lineal que comprende al menos un 90 % de unidades de repetición derivadas de monómero de 1-vinil-2-pirrolidona, pudiendo incluir el resto de la composición de monómero un monómero neutro, por ejemplo, vinilo o acrilatos. Otros sinónimos para la PVP incluyen povidona, polividona, 1-vinil-2-pirrolidinona y 1-etenil-2-pirrolionona (número de registro CAS 9003-39-8). La PVP preferentemente tendrá un peso molecular medio en peso de 10.000 a 250.000 o de 30.000 a 100.000. Dichos materiales son comercializados por diversas compañías incluyendo ISP Technologies, Inc., con la marca comercial PLASDONE® K-29/32, de BASF con la marca comercial KOLLIDON®, por ejemplo, KOLLIDON® K-30 o K-90. Se prefiere también el uso de PVP de calidad farmacéutica.

Muchos de los dipéptidos presentes en las composiciones oftálmicas también pueden funcionar como un componente tampón en el intervalo de pH fisiológico, mientras que los componentes de aminoácidos individuales no pueden debido a un cambio en el pK_a de los grupos funcionales ácido-base tras la formación del enlace dipéptido. Por ejemplo, los valores de pK_a para la glicina son 2,4 y 9,8, mientras que los de la serina son 2,2 y 9,2. Sin embargo, los valores de pK_a para la *N*-glicilserina están calculados en 3,0 y 8,3. La siguiente tabla ilustra el pK de los dipéptidos mostrados anteriormente y sus correspondientes componentes de aminoácidos.

Como se indica mediante la tabla de valores de pK , la inclusión de un dipéptido reduce los valores de pK_a para la funcionalidad de amina de manera que está más cerca de 8. Por consiguiente, los dipéptidos a menudo pueden desempeñar un papel en el mantenimiento del pH de las composiciones en un intervalo de 7 a 9.

Compuesto	pK_b de COOH	pK_a de NH_3^+
Ácido <i>N</i> -glicilaspártico	2,92	8,34
<i>N</i> -glicilhistidina	2,95	8,23
<i>N</i> -glicilcisteína	2,86	8,21

Compuesto	pK _b de COOH	pK _a de NH ₃ ⁺
N-glicilserina	2,97	8,33
Glicina	2,43	9,64
Ácido aspártico	2,28	9,95
Histidina	1,91	9,53
Cisteína	2,07	10,25
Serina	2,16	9,10

Aunque el dipéptido presente en las composiciones oftálmicas puede funcionar como un tampón en un intervalo de pH fisiológico, es probable que las composiciones incluyan componentes de tamponamiento adicionales o un sistema tampón conocido por su utilidad en soluciones para el cuidado de las lentes de contacto. Las expresiones "componente tampón" o "sistema tampón" pretenden significar un compuesto que, normalmente en combinación con al menos otro compuesto, proporciona un sistema de tamponamiento en solución que presenta capacidad de tamponamiento, es decir, capacidad para neutralizar, dentro de unos límites, bien ácidos o bases (álcalis) con un cambio relativamente pequeño o nulo en el pH original. En general, los componentes de tamponamiento están presentes del 0,05 % al 2,5 % (p/v) o del 0,1 % al 1,5 % (p/v).

La expresión "capacidad de tamponamiento" se define como los milimoles (mM) de ácido o base fuerte (o respectivamente iones de hidrógeno o hidróxido) requeridos para cambiar el pH en una unidad cuando se añade a un litro (una unidad convencional) de la solución tampón. La capacidad de tamponamiento dependerá del tipo y de la concentración de los componentes tampón. La capacidad de tamponamiento se mide a partir de un pH de partida de 6 a 8, preferentemente de 7,4 a 8,4.

Los tampones de borato incluyen, por ejemplo, ácido bórico y sus sales, por ejemplo, borato sódico o borato potásico. Los tampones de borato también incluyen compuestos tales como tetraborato potásico o metaborato potásico que producen borato ácido o su sal en soluciones. Los tampones de borato se conocen por potenciar la eficacia de ciertas biguanidas poliméricas. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 4.758.595 concedida a Ogunbiyi *et al.* describe que una solución para lentes de contacto que contiene PHMB puede presentar una mayor eficacia si se combina con un tampón de borato.

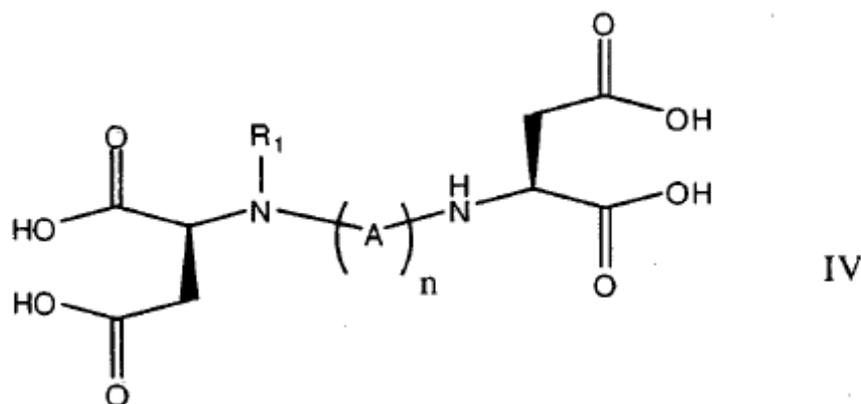
Un sistema de tampón de fosfato incluye preferentemente uno o más fosfatos monobásicos, fosfatos dibásicos y similares. Los tampones de fosfato particularmente útiles son los seleccionados a partir de sales de fosfato de metales alcalinos y/o alcalinotérreos. Los ejemplos de tampones de fosfato adecuados incluyen uno o más de fosfato dibásico de sodio (Na₂HPO₄), fosfato monobásico de sodio (NaH₂PO₄) y fosfato monobásico de potasio (KH₂PO₄). Los componentes del tampón de fosfato frecuentemente se usan en cantidades del 0,01 % al 0,5 % (p/v), calculadas como ión fosfato.

Opcionalmente, se pueden añadir otros compuestos tampón conocidos a las composiciones para el cuidado de lentes, por ejemplo, citratos, ácido cítrico, bicarbonato sódico, TRIS y similares. Hay otros ingredientes en la solución que, aunque tengan otras funciones, también pueden afectar a la capacidad de tamponamiento, por ejemplo, propilenglicol o glicerina.

Un sistema tampón preferido se basa en ácido bórico/borato, una sal fosfato mono y/o dibásica/ácido fosfórico o un sistema tampón bórico/fosfato combinado. Por ejemplo, un sistema tampón bórico/fosfato combinado se puede formular a partir de una mezcla de ácido bórico/borato de sodio y un fosfato monobásico/dibásico. En un sistema tampón bórico/fosfato combinado, el tampón de fosfato se usa (en total) a una concentración de 0,004 a 0,2 M (Molar), preferentemente de 0,04 a 0,1 M. El tampón de borato se usa (en total) a una concentración de 0,02 a 0,8 M, preferentemente de 0,07 a 0,2 M.

Las soluciones para el cuidado de lentes pueden incluir también uno o más componentes quelantes para ayudar a eliminar los depósitos de lípidos y proteínas de la superficie de la lente tras su uso diario. Normalmente, las composiciones oftálmicas incluirán cantidades relativamente bajas, por ejemplo, del 0,005 % al 0,05 % (p/v) de ácido etilendiaminatetracético (EDTA) o las sales metálicas correspondientes del mismo, tales como la sal disódica, Na₂EDTA.

Una posible alternativa al Na₂EDTA quelante o una posible combinación con Na₂EDTA, es un disuccinato de la siguiente fórmula IV o una sal correspondiente del mismo;



donde R_1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo o $-C(O)$ alquilo, teniendo el alquilo de uno a doce carbonos y opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, A es grupo metileno o un grupo oxialquylene, y n es de 2 a 8. En una realización, el disuccinato es disuccinato de S,S-etilendiamina (S,S-EDDS) o una sal correspondiente del mismo.

- 5 Una fuente comercial de S,S-EDDS está representada por Octaquest® E30, que está disponible en el mercado en Octel. La estructura química de la sal trisódica de S,S-EDDS se muestra más adelante. Las sales pueden incluir también metales alcalinotérreos, tales como calcio o magnesio. La sal de cinc o plata del disuccinato también se puede usar en las composiciones oftálmicas.
- 10 Otra clase más de quelante incluye etilendiaminatriacetatos de alquilo tales como etilendiaminatriacetato de nonanilo. Véase la patente de Estados Unidos N° 6.995.123 para una descripción mas completa de dichos agentes.

Las soluciones para el cuidado de lentes normalmente incluirán una cantidad eficaz de un componente de ajuste de la tonicidad. Entre los componentes de ajuste de la tonicidad adecuados que se pueden usar están los usados convencionalmente en productos para el cuidado de las lentes de contacto, tales como diversas sales inorgánicas. El cloruro sódico y/o cloruro potásico, y similares son muy útiles como componentes de tonicidad. La cantidad de componente de ajuste de la tonicidad es eficaz para proporcionar el grado deseado de tonicidad a la solución.

- 20 Las soluciones para el cuidado de lentes normalmente tendrán una osmolalidad en el intervalo de al menos aproximadamente 200 mOsmol/kg, por ejemplo, de aproximadamente 300 o aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mOsmol/kg. Las soluciones para el cuidado de lentes son sustancialmente isotónicas o hipertónicas (por ejemplo, ligeramente hipertónicas) y son oftálmicamente aceptables.

- 25 Como se ha descrito, las composiciones oftálmicas se pueden usar para limpiar y desinfectar lentes de contacto. En general, las soluciones de lentes de contacto se pueden usar como una pauta de cuidado diario o de cada dos días conocida en la técnica como pauta de "no frotado". Este procedimiento incluye la retirada de la lente de contacto del ojo, el enjuague de ambos lados de la lente con unos cuantos mililitros de solución y la colocación de la lente en un estuche de almacenamiento de lentes. La lente se sumerge entonces en una solución recién puesta durante al menos dos horas. Luego, se retira la lente del estuche, opcionalmente se enjuaga con más solución y se vuelve a colocar en el ojo.

- 35 Como alternativa, un protocolo de frotado incluiría cada una de las etapas anteriores, además de la etapa de adición de unas cuantas gotas de la solución a cada lado de la lente, seguida del frotado suave de la superficie entre los dedos durante aproximadamente 3 a 10 segundos. A continuación, se puede enjuagar opcionalmente la lente para después sumergirla en la solución durante al menos dos horas. Se retiran las lentes del estuche de almacenamiento de lentes y se vuelven a colocar en el ojo.

Se formula una composición oftálmica a modo de ejemplo como una solución desinfectante de lentes de contacto preparada con los componentes y las cantidades de cada listado de la Tabla 1.

40

Tabla 1.

Componente	Cantidad mínima (% en peso)	Cantidad máxima (% en peso)	Cantidad preferida (% en peso)
Ácido bórico	0,10	1,0	0,64
Borato de sodio	0,01	0,20	0,1
Cloruro sódico	0,20	0,80	0,49
Zwitergent®3-10	0,005	0,5	0,05
N-glicilserina	0,05	2,0	0,5

Componente	Cantidad mínima (% en peso)	Cantidad máxima (% en peso)	Cantidad preferida (% en peso)
Tetronic® 1107	0,05	2,0	1,00
Na ₂ EDTA	0,005	0,15	0,03
PHMB	0,2 ppm	3 ppm	1 ppm

Otra solución para lentes de contacto de acuerdo con la presente invención incluye los siguientes ingredientes enumerados en la Tabla 2.

Tabla 2.

Componente	Cantidad mínima (% en peso)	Cantidad máxima (% en peso)	Cantidad preferida (% en peso)
sorbitol o xilitol	0,5	5	3
poloxámero 407	0,05	1,0	0,10
Fosfato diácido de sodio	0,10	0,8	0,46
dexpantenol	0,01	1,0	0,03
zwitergent®3-10	0,01	0,2	0,05
N-glicilserina	0,05	2,0	0,5
Na ₂ EDTA	0,005	0,3	0,1
PHMB	0,2 ppm	2 ppm	1 ppm

5 Otra solución para lentes de contacto de acuerdo con la presente invención incluye los siguientes ingredientes enumerados en la Tabla 3.

Tabla 3.

Componente	Cantidad mínima (% en peso)	Cantidad máxima (% en peso)	Cantidad preferida (% en peso)
propilenglicol	0,1	1,0	0,50
poloxámero 237	0,01	0,20	0,05
fosfato monobásico	0,05	0,40	0,10
fosfato dibásico	0,05	0,4	0,12
N-glicilserina	0,05	2,0	0,5
Na ₂ EDTA	0,005	0,3	0,1
HPMC	0,02	0,6	0,15
PHMB	0,2 ppm	2ppm	1,1 ppm

10 Otra solución para lentes de contacto de acuerdo con la presente invención incluye los siguientes ingredientes enumerados en la Tabla 4.

Tabla 4.

Componente	Cantidad mínima (% en peso)	Cantidad máxima (% en peso)	Cantidad preferida (% en peso)
sorbitol	0,2	2,0	0,5
propilenglicol	0,2	2,0	0,6
tetronic®1304	0,01	0,2	0,05
ácido bórico	0,1	1,0	0,60
borato de sodio	0,01	0,2	0,10
Hidroxipropilguar	0,01	0,5	0,05

Componente	Cantidad mínima (% en peso)	Cantidad máxima (% en peso)	Cantidad preferida (% en peso)
<i>N</i> -glicilserina	0,05	2,0	0,5
Na ₂ EDTA	0,02	0,1	0,05
policuaternio-1	3 ppm	15 ppm	10 ppm

Otra solución para lentes de contacto de acuerdo con la presente invención incluye los siguientes ingredientes enumerados en la Tabla 5.

5

Tabla 5.

Componente	Cantidad mínima (% en peso)	Cantidad máxima (% en peso)	Cantidad preferida (% en peso)
fosfato monobásico	0,05	0,40	0,12
fosfato dibásico	0,05	0,4	0,21
sorbitol	0,5	2,0	1,0
Tetronics® 904	0,02	0,5	0,10
Povidone® K90	0,05	0,5	0,10
<i>N</i> -glicilserina	0,05	2,0	0,5
Na ₂ EDTA	0,005	0,3	0,1
PHMB	0,2 ppm	2 ppm	1 ppm

10

Las composiciones oftálmicas se pueden usar con muchos tipos diferentes de lentes de contacto incluyendo: (1) lentes duras formadas a partir de materiales preparados por polimerización de ésteres acrílicos, tales como poli(metilmacrilato) (PMMA); (2) lentes rígidas permeables al gas (RGP), formadas a partir de acrilatos de silicona y metacrilatos de fluorosilicona; (3) lentes blandas de hidrogel; y (4) lentes elastoméricas de no hidrogel.

15

Como ejemplo, las lentes de contacto blandas de hidrogel están fabricadas de un material polimérico de hidrogel, definiéndose hidrogel como un sistema polimérico reticulado que contiene agua en un estado de equilibrio. En general, los hidrogeles presentan excelentes propiedades de biocompatibilidad, es decir, la propiedad de ser biológica o bioquímicamente compatibles sin producir una respuesta tóxica dañina inmunológica en un tejido vivo. Los materiales de las lentes de contacto de hidrogel convencionales representativos se fabrican polimerizando una mezcla monomérica que comprende, al menos, un monómero hidrófilo tal como ácido (met)acrílico, metacrilato de 2-hidroxi-etilo (HEMA), metacrilato de glicerilo, *N,N*-dimetacrilamida y *N*-vinilpirrolidona (NVP). En el caso de los hidrogeles de silicona, la mezcla monomérica a partir de la que se prepara el copolímero incluye además un monómero que contiene silicona, además del monómero hidrófilo. En general, la mezcla monomérica incluirá también un monómero de reticulación tal como dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol y vinilcarbonato de metacriloxietilo. Como alternativa, cualquier monómero que contiene silicona o el monómero hidrófilo puede funcionar como agente de reticulación.

20

25

Las composiciones oftálmicas también se pueden formular como una solución de colirio para rehumedecer las lentes de contacto. A modo de ejemplo, las gotas de rehumedecimiento se pueden reformular a partir de una solución para el cuidado de lentes reduciendo la cantidad de agente antimicrobiano hasta una cantidad conservante y/o añadiendo un humectante y/o demulcente adicionales.

30

Las composiciones oftálmicas se pueden usar como conservante en formulaciones para el tratamiento de pacientes con sequedad ocular. En dicho método, la composición oftálmica se administra en el ojo del paciente, el párpado o en la piel que rodea el ojo del paciente. Las composiciones se pueden administrar en los ojos independientemente de si las lentes de contacto están presentes en los ojos del paciente. Por ejemplo, muchas personas sufren de afecciones oculares temporales o crónicas en las que el sistema lagrimal del ojo no proporciona un volumen de lágrima adecuado, o la estabilidad de la película lagrimal necesaria para retirar los contaminantes medioambientales irritantes tales como polvo, polen o similares.

35

40

En las Tablas 1 a 4, se proporcionan las formulaciones a modo de ejemplo para el tratamiento de la sequedad ocular. Cada componente se muestra como % en p/p, a menos que se indique lo contrario. En la solicitud de patente de EE.UU. con N° de serie 11/842.394, presentada el 21 de agosto de 2007, se puede encontrar más información sobre formulaciones para la sequedad ocular.

Tabla 1.

Componente	% p/p
Carbopol® 980NF	0,02 a 0,2
Glicerina	0,01 a 0,5
Óxido de miristamina	0,001 a 0,1
Sorbitol	0,5 a 5,0
Agua purificada	hasta 100 %

Otra formulación oftálmica es una solución hipotónica, tampón, estéril destinada a su uso como lágrima artificial y lubricante para proporcionar una terapia calmante para los ojos secos e irritados, Tabla 2. La solución es un líquido de baja viscosidad que no provoca visión borrosa que contiene propilenglicol y glicerina como emolientes que lubrican y suavizan el epitelio corneal irritado. La solución también contiene alginato, un hidrocoloide, que se cree que interactúa con la capa de mucina en la película lagrimal y mantiene la humedad durante un largo período de tiempo. Esto ayuda a mantener intacta la película lagrimal y proporciona un alivio de la sequedad ocular a largo plazo.

Tabla 2.

Componente	% p/p
Alginato Protanal LF200M	0,05 a 0,5
Glicerina	0,1 a 1,0
Propilenglicol	0,1 a 1,0
Óxido de miristamina	0,001 a 0,1
Borato de sodio	0,01 a 0,04
Ácido bórico	0,2 a 0,8
Dequest®2016	0,02 a 1,2
Agua purificada, USP	hasta 100 %

Tabla 3.

Componente	% p/p
Hidroxietilcelulosa o hidroxipropilguar	0,2 a 2,0
Propilenglicol	2,0 a 20
Óxido de miristamina	0,001 a 0,1
Policuaternio-1 (ppm)	2 a 15
EDTA	0,2 a 1,5
Agua purificada, USP	hasta 100 %

Tabla 4.

Componente	% p/p
Aceite mineral	3,0 a 7,0
Tampón fosfato ^a	0,1 a 0,5
Óxido de miristamina	0,001 a 0,1
PHMB (ppm)	0,3 a 0,8
EDTA	0,005 a 0,02
Tensioactivo ^b	0,2 a 1,0
NaCl	0,3 a 1,0
Agua purificada, USP	hasta 100 %
a – Una mezcla de NaHPO ₄ y Na ₂ PO ₄ .	
b – Una mezcla de polisorbato 80 y PEG-40-octilfeniléter	

5

10

15

En el caso de una formulación farmacéutica, la formulación también incluirá un principio activo farmacéutico que se usa para el tratamiento de cualquier enfermedad o cualquier afección médica. Por consiguiente, el agente farmacéutico se puede seleccionar de entre cualquier clase de compuestos, por ejemplo, agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos (incluyendo agentes antibacterianos, antifúngicos, antivirales, antiprotozoarios), agentes antialérgicos, agentes antiproliferativos, agentes antiangiogénicos, antioxidantes, agentes antihipertensivos, agentes neuroprotectores, agonistas de los receptores celulares, antagonistas de los receptores celulares, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, agentes reductores de la PIO, antagonistas de los receptores β -adrenérgicos, agonistas de los receptores α -2-adrenérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas colinérgicos, prostaglandinas y agonistas de los receptores de prostaglandinas, inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina ("ECA"), antagonistas de los receptores de AMPA, antagonistas de NMDA, antagonistas del receptor de la angiotensina, agonistas de la somatostatina, inhibidores de la desgranulación de los mastocitos, bloqueadores de los receptores α -adrenérgicos, antagonistas de los receptores α -2-adrenérgicos, miméticos del tromboxano A₂, inhibidores de la proteína quinasa, derivados de la prostaglandina F, antagonistas de la prostaglandina-2 α , inhibidores de la ciclooxigenasa-2 y agentes muscarínicos.

Las formulaciones oftálmicas se proporcionan como aerosoles nasales, gotas para los ojos y los oídos, supositorios, y formulaciones que requieren receta y de venta libre que contienen un principio activo farmacéutico que se usan o se administran a través del tiempo como una crema, pomada, gel o solución.

Son de particular interés los agentes farmacéuticos activos que son conocidos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno ocular entre los que se incluyen, pero sin limitación, una enfermedad o un trastorno del segmento posterior. En ciertas realizaciones, dicha enfermedad o dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en retinopatía diabética, edema macular diabético, edema macular cistoide, degeneración macular por la edad (incluyendo la forma húmeda y seca), neuritis óptica, retinitis, coriorretinitis, uveítis intermedia y posterior, y neovascularización coroidea.

Ejemplos

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Para demostrar la eficacia de la adición de los dipéptidos de la presente invención, se usó un ensayo de eficacia biocida independiente. El "procedimiento independiente para productos de desinfección" se basa en el ensayo de la eficacia de desinfección de productos datado el 1 de mayo de 1997, preparado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos, División de Dispositivos Oftálmicos. Este requisito de rendimiento no contiene un procedimiento de frotado. Este requisito de rendimiento es comparable con las actuales normas ISO para la desinfección de lentes de contacto (revisadas en 1995). El ensayo independiente prueba un producto desinfectante con un inóculo convencional de una selección representativa de microorganismos, y establece la extensión de la pérdida de viabilidad a intervalos de tiempo predeterminados comparables con aquellos durante los cuales se puede usar el producto. Los criterios primarios para un período de desinfección dado (correspondiente a un período de desinfección recomendado para un potencial mínimo) son que el número de bacterias recuperadas por ml se debe reducir en un valor medio no inferior a 3,0 log dentro del período de desinfección dado. El número de mohos y levaduras recuperados por ml se debe reducir en un valor medio no inferior a 1,0 log dentro del tiempo de desinfección mínimo recomendado, sin aumento de cuatro veces el tiempo de desinfección mínimo recomendado.

La eficacia antimicrobiana de cada una de las diversas composiciones para la desinfección y limpieza química de las lentes de contacto se evalúa en presencia de un 10 % de suciedad orgánica, usando un procedimiento independiente. Los inóculos de estimulación microbiana se preparan usando *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Serratia marcescens* (ATCC 13880) y *Candida albicans* (ATCC 10231). Los organismos de ensayo se cultivan sobre el agar apropiado y los cultivos se recogen usando solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco más 0,05 por ciento en peso/volumen de polisorbato 80 (DPBST) o un diluyente adecuado, y se transfieren a un recipiente adecuado. Se filtran las suspensiones de esporas a través de lana de vidrio estéril para retirar los fragmentos hifales. *Serratia marcescens*, según sea apropiado, se filtra a través de un filtro de 1,2 μ m para aclarar la suspensión.

Tras la recolección, se centrifuga la suspensión a no más de 5000 xg durante un máximo de 30 minutos a una temperatura de 20 °C a 25 °C. Se decanta el sobrenadante y se vuelve a suspender en DPBST u otro diluyente adecuado. Se centrifuga la suspensión una segunda vez y se vuelve a suspender en DPBST u otro diluyente adecuado. Se ajustan todas las suspensiones de células bacterianas y fúngicas estimuladas con DPBST, u otro diluyente adecuado, a 1×10^7 a 1×10^8 ufc/ml. La concentración de células apropiadas se puede estimar midiendo la turbidez de la suspensión, usando, por ejemplo, un espectrofotómetro a una longitud de onda preseleccionada, por ejemplo, a 490 nm. Se prepara un tubo que contiene un mínimo de 10 ml de solución de ensayo por organismo estimulado. Se inocula cada tubo de solución por ensayar con una suspensión del organismo de ensayo, suficiente para proporcionar un recuento final de 1×10^5 a 1×10^6 ufc/ml, (no superando el volumen del inóculo el 1 por ciento del volumen de muestra). La dispersión del inóculo se asegura mediante movimientos vorticiales de la muestra durante al menos 15 segundos. El producto inoculado se almacena de 10 °C a 25 °C. Se toman alícuotas en la cantidad de 1,0 ml del producto inoculado para la determinación de los recuentos viables tras ciertos períodos de tiempo de desinfección.

- Los puntos temporales para las bacterias y los hongos fueron de 1 a 4 horas. Se mezcla bien la suspensión con movimientos vorticiales vigorosos durante al menos 5 segundos. Se someten las alícuotas de 1,0 ml retiradas en los intervalos de tiempo especificados a una serie adecuada de diluciones decimales en medios de neutralización validados. Se mezclan vigorosamente las suspensiones y se incuban durante un período de tiempo adecuado para permitir la neutralización del agente microbiano. Se determina el recuento viable de organismos en diluciones apropiadas mediante la preparación de placas por triplicado de agar tripticasa de soja (TSA) para bacterias y agar dextrosa Sabouraud (SDA) para mohos y levaduras. Se incuban las placas de recuperación bacteriana a una temperatura de 30 °C a 35 °C durante dos a cuatro días. Las placas de recuperación de levadura se incuban a una temperatura de 20 °C a 30 °C durante dos a cuatro días. Las placas de recuperación de mohos se incuban a una temperatura de 20 °C a 25 °C durante tres a siete días. Se determina el número medio de unidades formadoras de colonia sobre placas contables. Las placas contables se refieren a 30 a 300 ufc/placa para bacterias y levaduras y 8 a 80 ufc/placa para mohos, excepto cuando las colonias se observan solo para las placas de dilución 10⁰ o 10¹. A continuación, se calcula la reducción microbiana en los puntos de tiempo especificados.
- 15 Para demostrar la idoneidad del medio usado para cultivar los organismos de ensayo y proporcionar una estimación de la concentración de inóculo inicial, se preparan controles de inóculo dispersando una alícuota idéntica del inóculo en un diluyente adecuado, por ejemplo, DPBST, usando el mismo volumen de diluyente usado para suspender el organismo como se ha indicado anteriormente. Tras la inoculación en un caldo de neutralización validado y la incubación durante un período de tiempo apropiado, el control de inóculo debe ser de entre 1,0 x 10⁵ y 1,0 x 10⁶ ufc/ml.

Las siguientes composiciones ilustrativas ilustran cómo el uso de una cantidad eficaz de un dipéptido con glicina y otro resto de aminoácido distinto de la glicina aumenta la eficacia antimicrobiana de una composición oftálmica. Las composiciones ilustrativas incluyen 2HCl de alexidina como componente antimicrobiano en un sistema tampón de borato, Tabla 6. Las composiciones ilustrativas comprenden dipéptidos son numéricos e incluyen *N*-glicilserina, *N*-glicilhistidina, *N*-glicilcisteína y ácido *N*-glicilaspártico. Los solicitantes también prepararon y ensayaron soluciones ilustrativas comparativas sin el dipéptido, pero con el componente de aminoácido correspondiente incluyendo serina, histidina, cisteína y ácido aspártico. Estas soluciones comparativas reciben un código no numérico, A, B, C, D y E.

30

Tabla 6:

Nº de solución (% p/p)	A	B	1	C	2	D	3	E	4	control
Ácido bórico	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223
Borato de Na	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077
Glicerina	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Glicina	0,5	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Serina	---	0,5	---	---	---	---	---	---	---	---
<i>N</i> -glicilserina	---	---	0,5	---	---	---	---	---	---	---
Histidina	---	---	---	0,5	---	---	---	---	---	---
<i>N</i> -glicilhistidina	---	---	---	---	0,5	---	---	---	---	---
Cisteína	---	---	---	---	---	0,5	---	---	---	---
<i>N</i> -glicilcisteína	---	---	---	---	---	---	0,5	---	---	---
Ácido aspártico	---	---	---	---	---	---	---	0,5	---	---
Ácido <i>N</i> -glicilaspártico	---	---	---	---	---	---	---	---	0,5	---
2HCl de alexidina (ppm)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

En la Tabla 7, se presentan los datos biocidas independientes para las Composiciones ilustrativas 1 a 4 y las Soluciones comparativas A a E más control. Como se ha indicado, la eficacia antimicrobiana del 2HCl de alexidina contra *S. aureus* se mejoró significativamente en presencia de cualquiera de los dipéptidos ensayados (en el transcurso de 4 horas) en comparación con el control de 2HCl de alexidina en tampón de borato. Además, la eficacia

35

frente a *S. aureus* en presencia del dipéptido es superior a la de los dos aminoácidos correspondientes solos (en el transcurso de 4 horas). En particular, los dipéptidos *N*-glicilserina y *N*-glicilhistidina, Composiciones ilustrativas 1 y 2, respectivamente, presentan una mayor mejora frente a la Soluciones comparativas A, B y C con respecto a *S. aureus* y *C. albicans*.

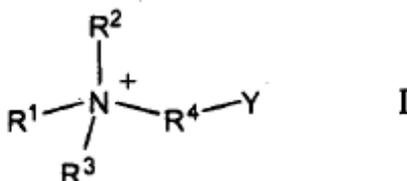
5

Tabla 7. Datos biocidas independientes

Solución de ensayo	Tiempo (h)	<i>S. aureus</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>C. albicans</i>
A	1	3,0	2,5	2,0
	4	3,4	3,2	2,4
B	1	2,7	2,3	1,9
	4	3,9	2,9	2,1
1	1	4,1	3,3	2,8
	4	> 4,6	4,1	3,8
C	1	3,1	2,0	1,7
	4	3,9	2,7	1,8
2	1	4,4	2,4	2,5
	4	4,6	3,4	3,4
D	1	1,6	1,1	0,7
	4	2,7	1,6	0,5
3	1	2,9	1,9	2,0
	4	4,1	2,7	2,3
E	1	3,0	2,6	2,1
	4	3,3	3,3	2,4
4	1	3,0	2,3	2,0
	4	4,1	2,8	2,0
control	1	3,0	0,7	0,8
	4	3,3	0,9	0,9
<i>Error experimental ± 0,5</i>				

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica acuosa que comprende uno o más componentes antimicrobianos y del 0,05 % en peso al 2,0 % en peso de un dipéptido, donde el dipéptido comprende un resto de glicina y otro resto de aminoácido distinto de la glicina.
2. Una composición oftálmica acuosa que comprende:
 del 0,02 % en peso al 2,0 % en peso de un dipéptido, donde el dipéptido comprende un resto de glicina y otro resto de aminoácido distinto de la glicina;
 un componente antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en biguanidas, biguanidas poliméricas, compuestos de amonio cuaternario y una mezcla cualquiera de los mismos;
 del 0,005 % en peso al 0,8 % en peso de un agente de compatibilidad seleccionado del grupo que consiste en ácido hialurónico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, dexpanterol, sorbitol, propilenglicol e hidroxipropilguar.
3. La composición oftálmica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde el uno o más componentes antimicrobianos incluye de 0,2 ppm a 3 ppm de poli(hexametilen-biguanida), de 0,5 ppm a 15 ppm de cloruro de α -[4-tris(2-hidroxietyl)-cloruro de amonio-2-butenil]poli[1-cloruro de dimetilamnio-2-butenil]- ω -tris(2-hidroxietyl)amnio o una mezcla de los mismos.
4. La composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el dipéptido está presente en una cantidad que aumenta la eficacia biocida de uno cualquiera del uno o más componentes antimicrobianos.
5. La composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el dipéptido es seleccionado del grupo que consiste en *N*-glicilserina y *N*-glicilhistidina.
6. La composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el dipéptido está presente del 0,1 % en peso al 1,0 % en peso.
7. La composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además del 0,05 % en peso al 1 % en peso de un tensioactivo anfótero de fórmula general I:



- donde R^1 es R o $-(CH_2)_n-NHC(O)R$, donde R es un alquilo C_8-C_{30} opcionalmente sustituido con hidroxilo, y n es 2, 3 o 4; cada R^2 y R^3 es seleccionado, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; R^4 es un alquileo C_2-C_8 opcionalmente sustituido con hidroxilo; e Y es CO_2^- o SO_3^- .
8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, donde el agente de compatibilidad es ácido hialurónico, que está presente del 0,002 % en peso al 0,04 % en peso, y el componente antimicrobiano incluye de 0,3 ppm a 2,0 ppm de poli(hexametilen-biguanida).
9. La composición de las reivindicaciones 7 o 8, donde R^1 es R; cada R^2 y R^3 es seleccionado, de manera independiente, de entre un alquilo C_1-C_2 ; R^4 es un alquileo C_2-C_4 e Y es SO_3^- .
10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además del 0,01 % en peso al 0,05 % en peso de ácido etilendiaminotetraacético o una sal correspondiente del mismo.
11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, 9 o 10, donde el agente de compatibilidad es propilenglicol, sorbitol o hidroxipropilmetilcelulosa.
12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, 9 o 10, donde el agente de compatibilidad es hidroxipropilguar.
13. Un método de limpieza y desinfección de una lente de contacto, comprendiendo el método sumergir la lente de contacto en la composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 durante al menos dos horas.

14. Un método para mejorar la actividad biocida de una composición oftálmica que comprende un principio activo farmacéutico, comprendiendo el método añadir a la composición un dipéptido, donde el dipéptido es seleccionado del grupo que consiste en *N*-glicilserina y *N*-glicilhistidina.