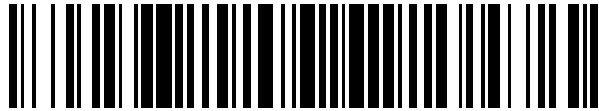


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 488 918**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2007 E 07752695 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 1998783**

54 Título: **Composiciones oftálmicas que comprenden povidona yodada**

30 Prioridad:

**14.03.2006 US 782629 P**  
**29.09.2006 US 848315 P**  
**07.12.2006 US 636293**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.09.2014**

73 Titular/es:

**CLS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**168 SECOND AVENUE, SUITE 331**  
**NEW YORK NY 10003, US**

72 Inventor/es:

**SAMSON, C. MICHAEL;**  
**LIANG, BO y**  
**CAPRIOTTI, JOSEPH A.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 488 918 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 povidona yodada

**5 Antecedentes de la invención**

La conjuntivitis infecciosa es un trastorno oftálmico caracterizado por la inflamación de la conjuntiva secundaria a una invasión microbiana. Los microbios capaces de causar una conjuntivitis en seres humanos incluyen bacterias (incluyendo *Mycobacteria* sp), virus, hongos o amebas. El tratamiento actual de la conjuntivitis bacteriana consiste en gotas antibióticas. Debido a que las gotas antibióticas son ineficaces frente a la conjuntivitis vírica, el tratamiento de dichas infecciones consiste únicamente en aliviar los síntomas. Los tratamientos de las conjuntivitis por hongos y amebas consisten en una pequeña selección de medicaciones que carece de actividad antibacteriana o antivírica y que, además, es tóxica para la superficie ocular.

El diagnóstico de los diversos agentes etiológicos tales como bacterias, virus u hongos, en la conjuntivitis infecciosa no es económicamente factible debido a que un diagnóstico preciso requiere un sofisticado cultivo de laboratorio que no está fácilmente integrado en la práctica sanitaria común. Debido a que un diagnóstico preciso no es práctico, se asume que la mayoría de las conjuntivitis son bacterianas sin realizar un cultivo, y se tratan con antibióticos. El tratamiento antibiótico es subóptimo debido a que es ineficaz frente a las conjuntivitis víricas o fúngicas.

El uso de esteroides es abordado con precaución en la situación de una infección ocular. Aunque los esteroides pueden tener el beneficio de reducir la gravedad en una infección aguda, también son conocidos por aumentar la susceptibilidad frente a ciertas infecciones.

Los corticosteroides tópicos se usan de forma rutinaria para controlar la inflamación ocular. Su mecanismo de acción implica la inhibición de la respuesta inmunitaria y la subsiguiente destrucción tisular que puede provocar una inflamación profusa. El corticosteroide tiene el indeseable efecto secundario de limitar la capacidad intrínseca del cuerpo para luchar contra la infección. De hecho, el uso inoportuno de esteroides puede empeorar el curso de una infección secundaria a micobacterias, virus u hongos. Por lo tanto, el uso de una medicación combinada de antimicrobiano-esteroides en infecciones oculares se recomienda únicamente con una cuidadosa observación de un oftalmólogo experto debido a estos riesgos significativos. De hecho, Tobradex<sup>R</sup> (Alcon), el fármaco oftálmico de combinación antimicrobiano-esteroides descrito más habitualmente, indica específicamente "enfermedad vírica de la córnea y de la conjuntiva, infecciones por micobacterias e infecciones fúngicas" como contraindicaciones absolutas para su uso. Claramente, estos fármacos de combinación no estaban destinados a ser usados frente a conjuntivitis infecciosas en las que no puede ser confirmada una infección bacteriana.

En resumen, actualmente no hay ningún fármaco antimicrobiano oftálmico con una amplia actividad frente a todas las causas de la conjuntivitis o la queratitis, y actualmente no hay aprobado ningún fármaco antiinflamatorio de combinación antimicrobiano / esteroideo, o antimicrobiano / no esteroideo que pueda ser usado con seguridad en conjuntivitis o queratitis infecciosas que puedan ser potencialmente de origen vírico o fúngico.

**Sumario de la invención**

La invención es una composición oftálmica formada por povidona yodada al 0,01 % - 10 % (peso/peso o peso/volumen) combinada con un esteroide, o una combinación de un agente antiinflamatorio y un esteroide. El esteroide se elige de entre el grupo que consiste en dexametasona, alcohol de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, y sales, ésteres y combinaciones de los mismos. En una forma de realización preferida, la povidona yodada (PVP-I) está entre el 0,1 % y el 2,5 %, entre el 0,5 y el 2 %, entre el 0,75 y el 2 %, entre el 0,8 y el 2 %, entre el 0,9 y el 2 %, entre el 1 % y el 2 % o entre el 1 % y el 1,5 %. En otra forma de realización, el peso total de la PVP-I, el antiinflamatorio y el esteroide es de entre el 0,1 % y el 4,5 %. Esta solución es útil en el tratamiento de infecciones de la conjuntiva y de la córnea. El amplio espectro de la povidona yodada permitiría el uso de esta combinación en los casos de una infección de la conjuntiva o de la córnea causada por micobacterias, virus, hongos y amebas; esto se distingue de las composiciones oftálmicas de combinación antimicrobiano-esteroide disponibles actualmente, que están contraindicadas en las infecciones mencionadas anteriormente. Adicionalmente, la solución será útil en la profilaxis infecciosa y el control inflamatorio de los pacientes en recuperación de una cirugía oftálmica reciente. Actualmente no hay disponibles combinaciones de antimicrobiano / antiinflamatorio o de antimicrobiano / esteroide útiles para las infecciones víricas, fúngicas, por micobacterias y por amebas en el periodo postoperatorio.

Una forma de realización de la invención se refiere a una composición oftálmica adecuada para su administración tópica en un ojo, eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de una infección por un microorganismo o de un trastorno de al menos un tejido del ojo. La profilaxis puede ser, por ejemplo, la profilaxis de una infección tras una cirugía, la profilaxis de una infección tras el parto de un recién nacido, o la profilaxis del contacto accidental con material contaminante. El contacto accidental con material contaminante puede producirse, por ejemplo, durante una cirugía o durante el procesamiento de alimentos. La composición comprende povidona yodada en una concentración de entre el 0,01 % y el 10 %, y un esteroide, o una combinación de un esteroide y un agente antiinflamatorio. El esteroide se elige de entre el grupo que consiste en dexametasona, alcohol de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona,

y sales, ésteres y combinaciones de los mismos.

El ojo de un mamífero puede dividirse en dos segmentos principales: el segmento anterior y el segmento posterior. El segmento anterior es el tercio frontal del ojo que incluye los tejidos por delante del humor vítreo: la córnea, el iris, el cuerpo ciliar y el cristalino. Dentro del segmento anterior hay dos espacios rellenos de fluidos: la cámara anterior y la cámara posterior. La cámara anterior está localizada entre la superficie posterior de la córnea (es decir, el endotelio corneal) y el iris. La cámara posterior está localizada entre el iris y la cara frontal del vítreo: el segmento posterior es los dos tercios traseros del ojo que incluyen la membrana hialoidea anterior y todos los tejidos detrás de ella: el humor vítreo, la retina, la coroides y el nervio óptico. En algunos animales, la retina contiene una capa reflectora (el tapetum lucidum) que aumenta la cantidad de luz que percibe cada célula fotosensible, permitiendo al animal ver mejor en condiciones de poca luz.

Fue sorprendente descubrir que las formulaciones de povidona yodada combinada con esteroides, cuando estaban presentes en un intervalo de pH adecuado, eliminaban el indeseable efecto irritante de la PVP-I en el ojo. La invención proporciona suspensiones acuosas de pH estable de fármacos insolubles en agua que permanecen en dicho estado incluso después de periodos prolongados de almacenamiento.

En una forma de realización preferida, la composición oftálmica contiene povidona yodada a una concentración de entre el 0,1 % y el 2,5 % en peso, o más preferiblemente, de entre el 0,5 % y el 2 % en peso. En otra forma de realización preferida, la composición oftálmica tiene un peso total de povidona yodada, un antiinflamatorio, un esteroide, de entre el 0,1 % y el 2,5 % (de peso en volumen o de peso en peso) o de entre el 0,1 % y el 4,5 %.

El esteroide de la composición oftálmica puede estar a una concentración de entre el 0,01 y el 10 %. En una forma de realización preferida, el esteroide está a una concentración de entre el 0,05 y el 2 %.

La composición oftálmica puede comprender adicionalmente (1) un anestésico tópico que alivie el dolor (2) un potenciador de la penetración que potencie la penetración de la povidona yodada en los tejidos del ojo (éste puede ser un anestésico tópico) (3) un conservante antimicrobiano que puede estar, por ejemplo, a una concentración de aproximadamente el 0,001 % hasta el 1,0 % en peso; (4) un cosolvente o un agente superficial-tensioactivo no iónico que puede estar, por ejemplo, aproximadamente a entre el 0,01 % y el 2 % en peso; (5) un agente incrementador de la viscosidad que puede estar, por ejemplo, aproximadamente a entre el 0,01 % al 2 % en peso; y (6) un vehículo oftálmico adecuado.

La composición oftálmica puede estar en forma de una solución, una suspensión, una emulsión, un ungüento, una crema, un gel o un vehículo de liberación controlada / de liberación sostenida. Por ejemplo, la composición puede estar en forma de una solución para lentes de contacto, un lavado ocular, unas gotas oculares, y similares.

La composición oftálmica puede usarse para el tratamiento y/o la profilaxis de una infección por un microorganismo. El microorganismo puede ser una bacteria, un virus, un hongo o una ameba, un parásito o una combinación de los mismos. La bacteria puede ser un micobacteria. Además, la solución puede usarse para el tratamiento o la profilaxis de trastornos tales como conjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerosa, queratitis epitelial, queratitis estromal y queratitis relacionada con el virus herpes.

Por ejemplo, la composición oftálmica puede comprender lo siguiente: del 0,5 al 2 % (p/p) de complejo de polivinilpirrolidina yodada; del 0,05 al 2 % (p/p) de esteroide; del 0,005 % al 0,02 % (p/p) de EDTA (ácido etilendiaminatetraacético); del 0,01 al 0,5 % (p/p) de cloruro de sodio; del 0,02 al 0,1 % (p/p) de tiloxapol; del 0,5 % al 2 % (p/p) de sulfato de sodio ; y del 0,1 al 0,5 % (p/p) de hidroxietil celulosa; a un intervalo de pH del 5 al 7. Más específicamente, la composición oftálmica puede comprender lo siguiente: un 1,0 % (p/p) de complejo de polivinilpirrolidina yodada; un 0,1 % (p/p) de esteroide; un 0,01 % (p/p) de EDTA deshidratado; un 0,3 % (p/p) de sal de cloruro de sodio; un 0,05 % (p/p) de tiloxapol; un 1,2 % (p/p) de sulfato de sodio; y un 0,25 % (p/p) de hidroxietil celulosa; a un intervalo de pH del 5,5 al 6,5. En una forma de realización, la composición consiste esencialmente en entre el 0,5 y el 2 % (p/p) de complejo de polivinilpirrolidina yodada; del 0,05 al 2 % (p/p) de esteroide; del 0,005 % al 0,02 % (p/p) de EDTA (ácido etilendiaminatetraacético); del 0,01 al 0,5 % (p/p) de cloruro de sodio; del 0,02 al 0,1 % (p/p) de tiloxapol; del 0,5 % al 2 % (p/p) de sulfato de sodio ; y del 0,1 al 0,5 % (p/p) de hidroxietil celulosa; a un intervalo de pH del 5 al 7. En otra forma de realización, la composición consiste esencialmente en un 1,0 % (p/p) de complejo de polivinilpirrolidina yodada; un 0,1 % (p/p) de esteroide; un 0,01 % (p/p) de sal disódica de EDTA; un 0,3 % (p/p) de sal de cloruro de sodio; un 0,05 % (p/p) de tiloxapol; un 1,2 % (p/p) de sulfato de sodio ; y un 0,25 % (p/p) de hidroxietil celulosa; a un intervalo de pH del 5,5 al 6,5.

Por supuesto, se sabe que el EDTA puede estar en muchas formas, tales como ácido libre, sal disódica o tetrasódica. El esteroide puede ser dexametasona. Este esteroide puede estar en forma de fosfato sódico (por ejemplo, fosfato sódico de dexametasona) o en forma de acetato (por ejemplo, acetato de dexametasona).

En una forma de realización preferida, la composición oftálmica retiene al menos el 90 % de su PVP-I y al menos el 90 % de su esteroide después de 1 mes, de 2 meses, de 3 meses, de 6 meses o de 1 año tras su elaboración. Esto puede llevarse a cabo, al menos, mediante la producción de la composición oftálmica de acuerdo con la fórmula

indicada anteriormente (por ejemplo, en los dos párrafos previos). Esta estabilidad se mantiene incluso cuando la composición se almacena a temperatura ambiente en un entorno interior iluminado con entre 100 lux y 1.000 lux. En una forma de realización preferida, la composición es una solución acuosa.

5 En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición oftálmica como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento y/o en la profilaxis de un trastorno ocular o de una infección por un microorganismo de al menos un tejido del ojo que comprende la etapa de administrar una o más dosis de una composición oftálmica, analizada anteriormente, en el ojo. El trastorno ocular puede ser, por ejemplo, una infección por un microorganismo de al menos un tejido del ojo, una conjuntivitis, una abrasión corneal, una queratitis infecciosa ulcerosa, una queratitis epitelial, una queratitis estromal y una queratitis relacionada con el virus herpes. El microorganismo puede ser una bacteria (por ejemplo, una micobacteria), un virus, un hongo o una ameba.

10 El tratamiento puede comprender la administración de una solución de la invención en la que la suma de la povidona yodada, el antiinflamatorio y el esteroide es de entre 0,001 mg y 5 mg por dosis. Además, el volumen de la dosis puede ser de entre 10 microlitros y 200 microlitros, o de entre 50 microlitros y 80 microlitros; aproximadamente una gota en cada ojo. La administración puede ser entre 1 y 24 veces al día, entre 2 y 4 veces al día o entre 2 y 24 veces al día.

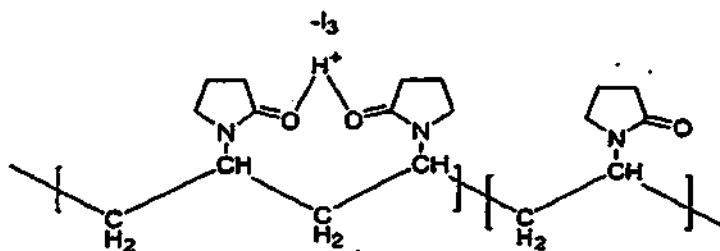
15 En este documento también se describe una etapa de almacenamiento de la solución de al menos un mes, de al menos dos meses, de al menos tres meses, de al menos seis meses o de al menos un año, antes de ser administrada. El almacenamiento puede ser en un moteado transparente (un recipiente que no bloquea sustancialmente la luz) en un entorno iluminado. Un entorno iluminado puede ser, por ejemplo, un entorno interior iluminado con entre aproximadamente 100 lux y 1.000 lux de luz.

## 25 Descripción detallada de la invención

En una forma de realización preferida, las composiciones de la presente invención se administran por vía tópica. El intervalo de dosificación es de entre 0,001 y 5,0 mg/por ojo; en el que las citadas cifras de masa representan la suma de los tres componentes: el antiinflamatorio, la povidona yodada y el anestésico tópico. La dosis para un ojo se entiende que es de aproximadamente una gota de solución. Una gota de solución puede ser de entre 10  $\mu$ l y 200  $\mu$ l, de entre 20  $\mu$ l y 120  $\mu$ l, o de entre aproximadamente 50  $\mu$ l (microlitros) y aproximadamente 80  $\mu$ l de solución, o cualquier valor entre los mismos. Por ejemplo, dispensadores tales como pipetas pueden dispensar gotas de fluido desde al menos 1  $\mu$ l hasta 300  $\mu$ l, y cualquier valor entre los mismos.

35 En una forma de realización preferida, la solución puede ser administrada en forma de una gota ocular mediante el uso de cualquiera de los tipos de dispensadores de gotas oculares comercializados. Aunque no es necesario, el recipiente para las composiciones de la invención puede ser transparente, translúcido y opaco, y puede contener otras propiedades o propiedades de recombinación tales como estar revestido de vidrio, ser hermético a prueba de manipulaciones, estar envasado en alícuotas de dosis individuales o de pocas dosis, y una combinación de los mismos.

La povidona yodada tiene la siguiente estructura química:

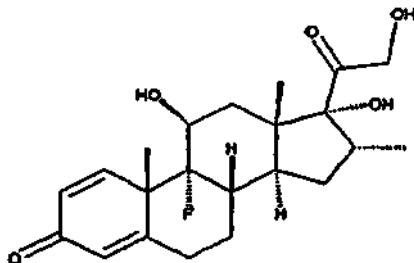


45 Algunos antiinflamatorios adecuados para las composiciones de la invención incluyen, al menos, los siguientes: fumarato de ketotifeno, diclofenaco de sodio, flurbiprofeno de sodio, ketorolaco trometamina, suprofen, celecoxib, naproxeno, rofecoxib o un derivado o una combinación de los mismos. El ketorolaco (también denominado ketorlac, o ketorolaco trometamina) es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de la familia de los ácidos propiónicos.

50 Algunos esteroides adecuados para las composiciones de la invención incluyen al menos: dexametasona, alcohol de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, y sales, ésteres, y derivados y combinaciones de los mismos. Algunos esteroides que pueden ser adicionalmente añadidos incluyen acetato de fluometalona, alcohol de fluometalona, etabonato de lotoprendol, medrisona, prednisolona, prednisona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, rimexolona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, yodoxamida trometamina, o un derivado o combinación de los mismos. Se entiende que, para muchos de los compuestos químicos de esta desvelación, los compuestos químicos pueden estar en varias formas modificadas tales como formas de acetato y

formas de fosfato sódico, sales de sodio, y similares.

La dexametasona tiene la siguiente estructura química:



5

Se sabe que muchos de los reactivos mencionados en cualquier parte de esta desvelación pueden estar en formas químicamente equivalentes tales como sales, hidruros, ésteres y otras modificaciones del compuesto químico básico. Por ejemplo, la dexametasona de cualquiera de las composiciones de la invención puede ser sustituida por cualquiera de sus derivados, incluyendo ésteres y sales de la misma. Algunos ejemplos de dichos derivados incluyen, al menos, 17-acetato de dexametasona (CAS RN: 1177-87-3), fosfato disódico de dexametasona (CAS RN: 2392-39-4), valerato de dexametasona (CAS RN: 14899-36-6), 21-isonicotinato de dexametasona (CAS RN: 2265-64-7), palmitato de dexametasona (CAS RN: 33755-46-3), propionato de dexametasona (CAS RN: 55541-30-5), acefurato de dexametasona (CAS RN: 83880-70-0), 21-galactósido de dexametasona (CAS RN: 92901-23-0), 21-tiopivalato de dexametasona, 21-tiopentanoato de dexametasona, 21-tiol-2-metil-butanoato de dexametasona, 21-tiol-3-metil-butanoato de dexametasona, 21-tiohexanoato de dexametasona, 21-tiol-4-metil-pentanoato de dexametasona, 21-tiol-3,3-dimetil-butanoato de dexametasona, 21-tiol-2-etil-butanoato de dexametasona, 21-tiooctanoato de dexametasona, 21-tiol-2-etilhexanoato de dexametasona, 21-tiononanoato de dexametasona, 21-tiodecanoato de dexametasona, 21-p-fluorotiobenoato de dexametasona o una combinación de los mismos. Los derivados de dexametasona también se describen en la patente de EE.UU. 4.177.268.

20

Algunos anestésicos tópicos adecuados para las composiciones de la invención incluyen, al menos, proparacaína, lidocaína, tetracaína o un derivado o combinación de los mismos.

25 Las composiciones de la presente invención pueden ser administradas en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones (dispersiones), geles, cremas o ungüentos en un vehículo oftálmico adecuado.

En cualquiera de las composiciones de esta desvelación para administración tópica, tal como una administración tópica en el ojo, las mezclas de formular preferiblemente como soluciones de entre el 0,01 y el 2,0 por ciento en peso en agua a un pH de entre 5,0 y 8,0 (las cifras se refieren a la presencia combinada de povidona yodada y dexametasona). Este intervalo de pH puede conseguirse mediante la adición de tampones a la solución. Hemos averiguado, sorprendentemente, que la formulación de la presente invención es estable en soluciones tamponadas. Es decir, no hay ninguna interacción adversa entre el tampón y el yodo ni ningún otro componente que podría hacer que la composición fuera inestable. Aunque el régimen preciso se deja a la discreción del médico, se recomienda que la solución resultante se aplique por vía tópica colocando una gota en cada ojo entre 1 y 24 veces al día. Por ejemplo, la solución puede aplicarse 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18 o 24 veces al día.

35

#### **Conservante antimicrobiano**

40 Como un ingrediente opcional pueden añadirse conservantes antimicrobianos adecuados para evitar la contaminación en envases multidosis. Dichos agentes pueden incluir cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metil parabeno, propil parabeno, alcohol feniletílico, EDTA, ácido sórbico, Onamer M, otros agentes conocidos por los expertos en la técnica, o una combinación de los mismos. Normalmente, dichos conservantes se emplean a un nivel de entre el 0,001 % y el 1,0 % en peso.

45

#### **Cosolventes / Tensioactivos**

Las composiciones de la invención pueden contener un cosolvente opcional. La solubilidad de los componentes de las presentes composiciones puede ser mejorada mediante un tensioactivo u otro cosolvente apropiado en la composición. Dichos cosolventes / tensioactivos incluyen polisorbato 20, 60 y 80, tensioactivos de polioxietileno / polioxipropileno (por ejemplo, Pluronic F-68, F-84 y P-103), ciclodextrina, tiloxapol, otros agentes conocidos por los expertos en la técnica, o una combinación de los mismos. Normalmente dichos cosolventes se emplean a un nivel de entre el 0,01 % y el 2 % en peso.

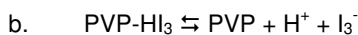
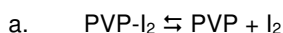
55

**Agentes de viscosidad**

Las composiciones de la invención pueden contener un agente de viscosidad opcional - es decir, un agente que puede aumentar la viscosidad. La viscosidad aumentada por encima de las simples soluciones acuosas puede ser deseable para aumentar la absorción ocular del compuesto activo, para disminuir la variabilidad en la dispensación de la formulación, para disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de la formulación y/o para mejorar de otro modo la formulación oftálmica. Dichos agentes incrementadores de la viscosidad incluyen como ejemplos alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, otros agentes conocidos por los expertos en la técnica, o una combinación de los mismos. Dichos agentes se emplean normalmente a un nivel de entre el 0,01 % y el 2 % en peso.

**La Formulación**

Las dos siguientes reacciones deben ser consideradas para la química de la PVP-I en soluciones acuosas:



La afinidad de yodo libre ( $\text{I}_2$ ) por la reacción con los grupos funcionales -OH, -SH y -NH está bien descrita en la bibliografía y forma las bases de la actividad antimicrobiana de las soluciones que contienen yodo (Rackur H. J. Hosp. Infect., 1985; 6: 13 - 23, y las referencias en el mismo). La dexametasona (9-fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona) contiene tres de dichas fracciones (-OH) en las posiciones 11, 17 y 21. Una persona de la técnica concluiría que estos grupos hidroxilo tenderían a experimentar reacciones de sustitución covalente a través del yodo libre generado en la reacción de la solución en equilibrio descrita anteriormente para la PVP-I<sub>2</sub>.

En la deducción de las presentes formulaciones se realizaron experimentos con combinaciones de varios antiinflamatorios y PVP-I, o de esteroides y PVP-I. Se observó que la mayoría de las formulaciones eran ineficaces debido a la rápida reacción entre la PVP-I y el reactivo añadido (el antiinflamatorio o el esteroide). Algunas de estas formulaciones ineficaces se describen en otra parte de esta desvelación. Particularmente, el factor limitante para las soluciones de PVP-I a las menores concentraciones es la estabilidad y la eficacia como microbicida.

Es por tanto el objetivo de la presente invención descubrir nuevas formulaciones de combinaciones de PVP-I y un antiinflamatorio para resolver los problemas de estabilidad, eficacia y no irritabilidad para el ojo. Hemos averiguado, inesperadamente, que una solución de PVP-I al 1 % es eficaz para el tratamiento de una infección o la profilaxis de una infección cuando se combina con dexametasona. La bibliografía ha indicado previamente que mientras que es deseable la PVP-I al 1 %, los efectos secundarios de la administración ocular excluyen su uso. Los efectos secundarios indeseables incluyen dolor e irritación.

Fue sorprendente descubrir que la solución de PVP-I y dexametasona permanece estable durante muchos meses. Basándonos en los datos de estabilidad desvelados, establecimos la conjetura de que las composiciones de la invención pueden ser estables durante años, aunque todavía se están realizando experimentos a este respecto. Un resultado adicionalmente inesperado es que la reacción de la dexametasona y la PVP-I no se produce en un grado apreciable a la temperatura ambiente, con luz o en la oscuridad, con el tiempo. Inesperadamente, la reacción entre el yodo libre en solución y los grupos hidroxilo presentes en la molécula de dexametasona combinados como en nuestra formulación, no se produce.

Debido a la elevada propensión del potencial oxidativo de la PVP-I, la resultante combinación estable de PVP-I y dexametasona es inesperada para el trabajador / científico / físico en este campo. Se observó que cuando la concentración de PVP-I es mayor del 0,5 %, puede conseguirse una formulación en combinación estable. Sorprendentemente, se averiguó que la combinación de PVP-I al 0,3 % con dexametasona era mucho menos estable. Esto es una vez más inesperado debido a que se espera que las menores concentraciones de yodo sean menos reactivas, y por lo tanto menos destructivas para cualquiera de las partes. Después de 8 semanas, a temperatura ambiente, el yodo disponible en la combinación (inicialmente PVP-I al 0,3 %) disminuyó en un 20 %. Aunque la PVP-I diluida al 0,1 % tiene la actividad antimicrobiana más fuerte (Gottardi W. J. Hosp. Infect., 1985; 6 (Supl.): 1 - 11) nuestros datos demostraron que necesitamos PVP-I al menos al 0,5 % junto con dexametasona para mostrar la mejor actividad antimicrobiana. Hemos observado que la PVP-I reaccionaba con el ketorolaco (un antiinflamatorio no esteroideo) rápidamente, y el ketorolaco era completamente consumido, y el yodo disponible en el complejo de PVP-I se redujo significativamente dependiendo de la proporción entre el ketorolaco y la PVP-I. La combinación de PVP-I y fosfato sódico de dexametasona también demostró ser menos eficaz pero más útil. Observamos una cierta disociación en el complejo de PVP-I hacia un complejo polimérico desconocido en el espectro de UV, y la reducción en el yodo es de aproximadamente el 5 % después de 12 semanas. Adicionalmente se observó que la PVP-I reacciona inmediatamente con la proparacaína y libera rápidamente yodo libre.

Sorprendentemente, la formulación en combinación ha contribuido a la estabilidad de la solución diluida de PVP-I. El yodo disponible de una solución de povidona yodada al 0,625 % era del 91 % a 25 °C y del 98 % a 4 °C después de 5 semanas de almacenamiento, respectivamente. (Iryo Yakugaku 2003, 29 (1), 62 - 65). Nuestros datos demostraron que nuestra formulación estabilizaba la solución diluida de PVP-I. Después de 8 semanas a la temperatura ambiente, el yodo disponible en soluciones con un 0,5 % y un 1 % de PVP-I era de más del 99 %.

El uso de esteroides tópicos solos está contraindicado en infecciones sospechosas de virus y de hongos en el ojo humano. Adicionalmente, el uso de las soluciones de combinación de antibacterianos / esteroides está contraindicado en la situación de sospecha de una infección vírica. No hay soluciones descritas que contengan esteroides que sean seguras para su uso en el ojo humano en la situación de una supuesta infección vírica o fúngica. Por lo tanto es inesperado para los autores y otros de la técnica que una solución que contiene esteroides fuera de utilidad en el tratamiento de una infección ocular aguda vírica o fúngica.

Un potente antiinflamatorio esteroideo permite moderar la potencialmente devastadora respuesta inmunitaria ocular en la situación de una infección activa. Sin embargo, debido al poder antiséptico (antibacteriano, antivírico y antifúngico, antiprotozoario) de la PVP-I, el compuesto es utilizable en una situación de infección activa sin el riesgo de empeorar la infección. Esta propiedad única (poli-antimicrobica y potente antiinflamatorio) es una mejora significativa sobre todos los demás antibióticos y antiinflamatorios oculares.

Aunque un esteroide tópico es un beneficio sustancial en el tratamiento de una inflamación ocular, su uso está cargado de riesgos. Los esteroides tópicos aplicados en el ojo actúan mediante varios mecanismos genómicos y no genómicos bien descritos para reducir la producción de las proteínas constituyentes de la cascada inflamatoria, disminuir la permeabilidad vascular, disminuir la producción de citocinas pro-inflamatorias, disminuir la potencia de los factores inflamatorios solubles, inhibir la producción de proteínas en fase aguda, disminuir la migración de los leucocitos y aumentar la estabilidad de las membranas celulares. A través de todos estos mecanismos, los esteroides aplicados tópicamente pueden reducir las concentraciones locales de productos tóxicos activados en el ojo, incluyendo las familias de proteínas de la gelatinasa, la collagenasa y la metaloproteínasa de la matriz. Con esta reducción de las sustancias potencialmente tóxicas aparece un aumento en el riesgo de una infección prolongada y una infección potencial. Si el esteroide tópico es administrado junto con un antimicrobiano apropiado (es decir, un antibacteriano para la infección bacteriana, un antibiótico para la infección vírica, un antifúngico para la infección fúngica), su riesgo puede ser reducido y/o eliminado. La práctica oftalmológica habitual no puede distinguir con fiabilidad el agente etiológico en la mayoría de los casos de una infección ocular externa aguda en un marco temporal relevante para la prescripción de un tratamiento. Por lo tanto, los efectos beneficiosos que se pueden conseguir con el uso rápido de esteroides tópicos son retrasados o eliminados completamente mientras el médico espera los resultados del cultivo, o más probablemente, retrasa indefinidamente el tratamiento. La nueva combinación de un polimicrobica eficaz frente a bacterias, virus y hongos, y un esteroide tópico, elimina el riesgo y permite un inmediato control de la inflamación y la erradicación del patógeno. Desde nuestro punto de vista, esto es la forma de realización más preferida de la presente invención.

También hemos apreciado que los demás componentes de nuestra composición preferida parecen estabilizar adicionalmente la formulación. Esto es, el EDTA, el cloruro de sodio, el tiloxapol, el sulfato de sodio y la hidroxietil celulosa parecen tener unos beneficios adicionales para estabilizar adicionalmente la composición.

Las formas de realización de la presente invención se resumen en los siguientes puntos:

1. Una composición oftálmica adecuada para su administración tópica en un ojo, eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de una infección por un microorganismo o de un trastorno de al menos un tejido del ojo, que comprende

- a) povidona yodada en una concentración de entre el 0,01 % y el 10 %, y
- b) un esteroide elegido de entre el grupo que consiste en dexametasona, alcohol de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, y sales, ésteres y combinaciones de los mismos.

2. La composición oftálmica del punto 1 en la que dicha povidona yodada está entre el 0,1 % y el 2,5 % en peso.

3. La composición oftálmica del punto 1 en la que dicha povidona yodada está entre el 0,5 % y el 2 % en peso.

4. La composición oftálmica del punto 1 en la que un peso total de dicha povidona yodada, un antiinflamatorio opcional y dicho esteroide es de entre el 0,1 % y el 4,5 % en la solución:

5. La composición oftálmica del punto 1 que comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio elegido de entre el grupo que consiste en fumarato de ketotifeno, diclofenaco de sodio, flurbiprofeno de sodio, ketorolaco trometamina, suprofen, celecoxib, naproxen, rofecoxib, y una combinación de los mismos.

6. La composición oftálmica del punto 1 en la que dicho esteroide está a una concentración de entre el 0,01 y el 10 %.

7. La composición oftálmica del punto 1 en la que dicho esteroide está a una concentración de entre el 0,05 y el 2 %.

8. La composición oftálmica del punto 1, que comprende adicionalmente un esteroide elegido de entre el

grupo que consiste en acetato de fluometalona, alcohol de fluometalona, etabonato de lotoprendol, medrisona, prednisolona, prednisona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, rimexolona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, yodoxamida trometamina y sales, ésteres, y derivados y combinaciones de los mismos.

- 5 9. La composición oftálmica del punto 1 en la que dicha composición comprende adicionalmente un anestésico tópico que alivia el dolor.
10. La composición oftálmica del punto 9 en la que dicho anestésico tópico se elige de entre el grupo que consiste en proparacaína, lidocaína, tetracaína y una combinación de los mismos.
- 10 11. La composición oftálmica del punto 1 en la que dicha composición comprende adicionalmente un potenciador de la penetración que potencia la penetración de la povidona yodada en los tejidos del ojo.
12. La composición oftálmica del punto 11 en la que dicho potenciador de la penetración es un anestésico tópico.
13. La composición oftálmica del punto 1 en la que dicha composición comprende adicionalmente un conservante antimicrobiano.
- 15 14. La composición oftálmica del punto 13 en la que dicho conservante antimicrobiano se elige de entre el grupo que consiste en cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metil parabeno, propil parabeno, alcohol feniletílico, EDTA, ácido sórbico, Onamer M y una combinación de los mismos.
15. La composición oftálmica del punto 13 en la que dicho conservante antimicrobiano está a una concentración de desde aproximadamente el 0,001 % hasta el 1,0 % en peso en dicha solución.
- 20 16. La composición oftálmica del punto 1 en la que dicha composición comprende adicionalmente un cosolvente / tensioactivo.
17. La composición oftálmica del punto 16 en la que dicho cosolvente / tensioactivo se elige de entre el grupo que consiste en polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, Pluronic F-68, Pluronic F-84, Pluronic P-103, ciclodextrina, tiloxapol y una combinación de los mismos.
- 25 18. La composición oftálmica del punto 16 en la que dicho cosolvente / tensioactivo está a una concentración de desde aproximadamente el 0,01 % hasta el 2 % en peso en dicha composición.
19. La composición oftálmica del punto 1 en la que dicha composición comprende adicionalmente un agente incrementador de la viscosidad.
- 30 20. La composición oftálmica del punto 19 en la que dicho agente incrementador de la viscosidad se elige de entre el grupo que consiste en alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, y una combinación de los mismos.
21. La composición oftálmica del punto 19 en la que dicho agente incrementador de la viscosidad está a una concentración de entre aproximadamente el 0,01 % y el 2 % en peso en dicha solución.
- 35 22. La composición oftálmica del punto 1, en la que dicha composición está en forma de una solución, una suspensión, una emulsión, un ungüento, una crema, un gel o un vehículo de liberación controlada / de liberación sostenida.
23. La composición oftálmica del punto 1, en la que dicho microorganismo se elige de entre el grupo que consiste en bacterias, virus, hongos y amebas.
24. La composición oftálmica del punto 23 en la que dicha bacteria es una micobacteria.
- 40 25. La composición oftálmica del punto 1 en la que dicho trastorno ocular se elige de entre el grupo que consiste en una infección por un microorganismo de al menos un tejido del ojo, conjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerosa, queratitis epitelial, queratitis estromal y queratitis relacionada con el virus herpes.
26. La composición oftálmica del punto 1 en la que dicha profilaxis es la profilaxis de una infección tras una abrasión corneal o una cirugía ocular.
- 45 27. La composición oftálmica del punto 1, que comprende:
- del 0,5 al 2 % (p/p) de un complejo de polivinilpirrolidinona yodada;
- del 0,05 al 2 % (p/p) de esteroide;
- 50 del 0,005 % al 0,02 % (p/p) de EDTA;
- del 0,01 al 0,5 % (p/p) de cloruro de sodio;
- del 0,02 al 0,1 % (p/p) de tiloxapol;
- del 0,5 % al 2 % (p/p) de sulfato de sodio; y
- del 0,1 al 0,5 % (p/p) de hidroxietil celulosa;
- 55 en la que dicho esteroide se elige de entre el grupo que consiste en dexametasona, formas de acetato de la misma, y formas de fosfato sódico de la misma.
28. La composición oftálmica del punto 1, que comprende:
- 60 un 1,0 % (p/p) de un complejo de polivinilpirrolidinona yodada;
- un 0,1 % (p/p) de esteroide;
- un 0,01 % (p/p) de EDTA;
- un 0,3 % (p/p) de sal de cloruro de sodio;
- un 0,05 % (p/p) de tiloxapol;
- 65 un 2 % (p/p) de sulfato de sodio; y
- un 0,25 % (p/p) dehidroxietil celulosa



en la que dicho esteroide se elige de entre el grupo que consiste en dexametasona, formas de acetato de la misma, y formas de fosfato sódico de la misma.

29. La composición oftálmica del punto 1 en la que dicha composición retiene el 90 % de su polivinilpirrolidinona yodada y el 90 % de su esteroide después de un período de 3 meses en un entorno iluminado.

30. La composición oftálmica del punto 1 en la que dicha composición e el 90 % de su polivinilpirrolidinona yodada y el 90 % de su esteroide después de un período de 1 año en un entorno iluminado.

31. La composición oftálmica del punto 1 en la que dicha composición es una solución acuosa.

32. Una composición oftálmica del punto 1 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno ocular o de una infección por un microorganismo de al menos un tejido del ojo, tratamiento y/o profilaxis que comprenden la etapa de administrar una o más dosis de una composición oftálmica del punto 1 en dicho ojo.

33. La composición oftálmica del punto 32 en la que dicha profilaxis es la profilaxis de una infección tras una abrasión corneal o una cirugía ocular.

34. La composición oftálmica del punto 32 en la que dicho trastorno ocular se elige de entre el grupo que consiste en una infección por un microorganismo de al menos un tejido del ojo, una conjuntivitis, una abrasión corneal, una queratitis infecciosa ulcerosa, una queratitis epitelial, una queratitis estromal y una queratitis relacionada con el virus herpes.

35. La composición oftálmica del punto 32, en la que dicho microorganismo es una bacteria, un virus, un hongo o una ameba.

36. La composición oftálmica del punto 35 en la que dicha bacteria es una micobacteria.

37. La composición oftálmica del punto 32 en la que la suma de dicha povidona yodada, un antiinflamatorio opcional y dicho esteroide es de entre 0,001 mg y 5 mg por dosis.

38. La composición oftálmica del punto 32 en la que cada dosis es de entre 10 microlitros y 200 microlitros.

39. La composición oftálmica del punto 32 en la que cada dosis es de entre 50 microlitros y 80 microlitros.

40. La composición oftálmica del punto 32 en la que dicha administración comprende la administración de dicha solución en dicho ojo entre una y cuatro veces al día.

41. La composición oftálmica del punto 32 en la que dicha administración comprende la administración de dicha solución en dicho ojo entre una y veinticuatro veces al día.

42. La composición oftálmica del punto 32 en la que la composición se almacenó durante al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses o al menos 1 año antes de dicha etapa de administración.

43. La composición oftálmica del punto 42 en la que dicho almacenamiento es en un entorno iluminado.

La invención se ha descrito en este documento mediante referencia a ciertas formas de realización preferidas. Sin embargo, como las variaciones obvias de la misma serán apreciables por los expertos en la técnica, la invención no debe ser considerada como limitada a las mismas.

### Ejemplos

A lo largo de esta sección, la letra "A" en el nombre de una muestra se refiere al complejo de povidona yodada ("PVP-I"), A00 se refiere a PVP-I al 0,0 %, A03 se refiere a PVP-I al 0,3 %, A05 se refiere a PVP-I al 0,5 %, A10 se refiere a PVP-I al 1,0 %, A15 se refiere a PVP-I al 1,5 %, A20 se refiere a PVP-I al 2,0 %, A40 se refiere a PVP-I al 4,0 %, y así sucesivamente.

De forma análoga, la letra "B, C, D, K, P" en el nombre de una muestra se refiere a dexametasona, a fosfato sódico de dexametasona, a fosfato sódico de prednisolona, a ketorolaco (también denominado ketorlaco) y a proparacaína, respectivamente. B00 se refiere a dexametasona al 0,0 %, B01 se refiere a dexametasona al 0,1 %, C01 se refiere a fosfato sódico de dexametasona al 0,1 %, D01 se refiere a fosfato sódico de prednisolona al 0,1 %, K01 se refiere a ketorolaco al 0,1 % y P008 se refiere a proparacaína al 0,08 %, y así sucesivamente.

### Ejemplo 1: producción de suspensiones de povidona yodada / dexametasona

|  |   |
|--|---|
| Povidona yodada (PVP-I)                | de 0,0 a 4,0                            |
| Dexametasona, Micronizada, USP         | 0,1                                     |
| EDTA, USP                              | 0,01                                    |
| Cloruro de sodio, USP                  | 0,3                                     |
| Sulfato de sodio, USP                  | 1,2                                     |
| Tiloxapol, USP                         | 0,05                                    |
| Hidroxietil celulosa                   | 0,25                                    |
| Ácido sulfúrico y/o hidróxido de sodio | c. s. para el ajuste del pH a 5,7 - 6,0 |
| Agua estéril, USP                      | c. s. para 100                          |

Procedimientos experimentales:

- 5 En un vaso de precipitados de 1.000 ml se añadieron 400 g de agua estéril, hidroxietil celulosa (2,25 g, 0,25 % p/p) con agitación vigorosa con un agitador suspendido. Se añadió lentamente cloruro de sodio (2,70 g, 0,3 % p/p) mientras se disolvía, seguido de la adición de EDTA (0,09 g, 0,01 % p/p) y de sulfato de sodio (10,8 g, 1,2 % p/p). Después de agitar durante 10 minutos, se transfirió tiloxapol (0,45 g, 0,05 % p/p) disuelto en agua a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y c. s. para 540 g con agua estéril y se agitó durante otros 10 minutos para dar "la solución a granel 1."
- 10 Se transfirieron 60 g de cada solución a granel 1 a dos vasos de precipitados de 125 ml y se añadió complejo de povidona yodada (0,5 g, 1,5 g) en las respectivas soluciones con agitación. El valor del pH se ajustó al intervalo de 5,7 a 6,0 mediante la adición de hidróxido de sodio o de ácido sulfúrico, y c. s. para las suspensiones hasta 100 g con agua estéril para dar las muestras de control A05B00 y A15B00, respectivamente.
- 15 A los restantes 417 g de la solución a granel 1 se añadió dexametasona (0,7 g, 0,1 % p/p) y se homogeneizaron durante 5 minutos y después c. s. para 420 g para dar la solución a granel 2.
- 20 Se transfirieron 60 g de cada solución a granel 2 a siete vasos de precipitados de 125 ml y se añadió complejo de povidona yodada (0,0 g, 0,3 g, 0,5 g, 1,0 g, 1,5 g, 2,0 g y 4,0 g) en las respectivas soluciones con agitación. El valor del pH se ajustó al intervalo de 5,7 a 6,0 mediante la adición de hidróxido de sodio o de ácido sulfúrico, y c. s. para las suspensiones hasta 100 g con agua estéril para dar las muestras A00B01<sup>1)</sup>, A03B01, A05B01, A10B01, A15B01, A20B01 y A40B01, respectivamente. Los espectros de CL-EM de todas las muestras confirmaron el hallazgo de que no había ninguna reacción entre la PVP-I y la dexametasona. El pico de la dexametasona (MH<sup>+</sup> = 392,9) no se había alterado a otros picos de masa.
- 25 <sup>1)</sup>: no incluida en las reivindicaciones

**Ejemplo 2: producción de soluciones de povidona yodada / fosfato sódico de dexametasona; povidona yodada / prednisolona de sodio fosfato<sup>1)</sup>; y povidona yodada / ketorolaco<sup>1)</sup>.**

- 30 De una forma similar, se produjeron las soluciones de A00C01<sup>1)</sup>, A03C01, A05C01, A10C01, A15C01, A00D01<sup>1)</sup>, A03D01<sup>1)</sup>, A05D01<sup>1)</sup>, A10D01<sup>1)</sup>, A15D01<sup>1)</sup>, A00K01<sup>1)</sup>, A05K01<sup>1)</sup>, A10K01<sup>1)</sup> y A15K01<sup>1)</sup>.
- <sup>1)</sup>: no incluida en las reivindicaciones
- 35 Los espectros de CL-EM de A05C01, A10C01 y A15C01 confirmaron el pico de ácido fosfórico de dexametasona (MH<sup>+</sup> = 472,9). Los espectros de CL-EM de A05D01, A10D01 y A15D01 confirmaron el pico de ácido fosfórico de prednisolona (MH<sup>+</sup> = 440,9).
- 40 Sin embargo, los experimentos de CL-EM de A05K01 y A10K01 confirmaron el hallazgo de reacción entre la PVP-I y el ketorolaco trometamina. Para A05K01, había una pequeña cantidad de ketorolaco remanente en la muestra (MH<sup>+</sup> = 256,1), el pico principal es: MH<sup>+</sup> = 381,9. Para A10K01 y A15K01, no había nada de ketorolaco y se había convertido completamente en un nuevo compuesto (MH<sup>+</sup> = 381,9).
- 45 Los experimentos de CL-EM de A00B01P008 (control), A05B01P008 y A10B01P008 confirmaron el hallazgo de reacción entre la PVP-I y la proparacaína. Para el control se observaron dos picos: (MH<sup>+</sup> = 295,1 (proparacaína) y (MH<sup>+</sup> = 392,9 (dexametasona) en el espectro de CL-EM. Haciendo una comparación entre A05B01P008 y A10B01P008, el pico de proparacaína ((MH<sup>+</sup> = 295,1) con respecto al pico de dexametasona (MH<sup>+</sup> = 392,9) se hizo mucho menor, lo que sugiere que povidona yodada reaccionó con la proparacaína.

**Ejemplo 3: producción de suspensiones de povidona yodada / dexametasona / proparacaína**

|    |  |   |
|----|--|---|
| 50 |  | Cantidad (% en peso)                    |
|    | PVP-I                                  | del 0,0 al 1,5                          |
|    | Dexametasona, micronizada, USP         | 0,1                                     |
|    | Proparacaína clorhidrato, USP          | 0,08 %                                  |
|    | EDTA, USP                              | 0,01                                    |
|    | Cloruro de sodio, USP                  | 0,3                                     |
|    | Sulfato de sodio, USP                  | 1,2                                     |
|    | Tiloxapol, USP                         | 0,05                                    |
|    | Hidroxietil celulosa                   | 0,25                                    |
|    | Ácido sulfúrico y/o hidróxido de sodio | c. s. para el ajuste del pH a 5,7 – 5,9 |
|    | Agua estéril, USP                      | c. s. para 100                          |

En un vaso de precipitados de 400 ml se añadieron 100 g de agua estéril, hidroxietil celulosa (0,75 g, 0,25 % p/p) con agitación vigorosa con un agitador suspendido ARROW. Se añadió lentamente cloruro de sodio (0,9 g, 0,3 % p/p) mientras se disolvía, seguido de la adición de EDTA (0,03 g, 0,01 % p/p), sulfato de sodio (3,6 g, 1,2 % p/p) y sal de clorhidrato de proparacaína (0,24 g, 0,08 % p/p) secuencialmente. Después de agitar durante 10 minutos, se transfirió tiloxapol (0,15 g, 0,05 % p/p) disuelto en agua a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se añadió dexametasona (0,3 g, 0,1 % p/p) y se homogenizó durante 10 minutos y después c. s. para 180 g con agua estéril para dar la solución a granel 5. Se transfirieron 60 g de cada solución a granel 5 a cuatro vasos de precipitados de 125 ml y se añadió el complejo de povidona yodada (0,0 g, 0,5 g, 1,0 g) en las respectivas soluciones con agitación. El valor del pH se ajustó aproximadamente a 5,8 mediante la adición de hidróxido de sodio o de ácido sulfúrico, y c. s. para la solución hasta 100 g para proporcionar las muestras A00B01P008, A05B01P008 y A10B01P008.

Durante la producción de estas muestras se observó un fuerte olor a yodo. Se especuló que la PVP-I había reaccionado muy rápidamente con la proparacaína. La especulación se confirmó mediante los espectros de CL-EM. Los picos de dexametasona y de proparacaína en las muestras de combinación con la PVP-I se hicieron muy pequeños o incluso desaparecieron.

**Estabilidad de las soluciones**

La cantidad de yodo valorable en las soluciones fue determinada mediante un método de valoración después de varias semanas de almacenamiento de la muestra a la temperatura ambiente.

**Método de valoración:** se transfirieron 5 ml de cada muestra a un vaso de precipitados de 125 ml con una pipeta, y se añadió 1 ml de una solución indicadora de almidón al 1 % (p/v). La solución se valoró con una solución de tiosulfato de sodio 0,0025 N hasta que el color azul desapareció completamente. Se determinó el volumen usado de la solución de tiosulfato de sodio.

$$\text{Yodo valorable (mg)} = V (\text{ml, volumen usado para la valoración}) * 12,69 (\text{mg/ml}) / 2$$

El yodo valorable calculado (mg) está indicado en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de los datos de estabilidad (yodo disponible)

| Muestra   | Yodo (mg) | Yodo (mg)           | Cambio en el yodo (mg) % | Yodo (mg)            | Cambio en el yodo (mg) % |
|-----------|-----------|---------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|
|           | Semana 0  | Después de 1 semana |                          | Después de 8 semanas |                          |
| CLSA05B00 | 2,32      | 2,25                | -3,02                    |                      |                          |
| CLSA15B00 | 7,31      | 7,17,               | -1,92                    |                      |                          |
| CLSA03B01 | 1,36      | 1,27                | -6,62                    | 1,08                 | -20,59                   |
| CLSA05B01 | 2,27      | 2,32                | 2,2                      | 2,25                 | -0,88                    |
| CLSA10B01 | 4,28      | 4,28                | 0                        | 4,25                 | -0,7                     |
| CLSA15B01 | 7,28      | 7,36                | 1,1                      | 7,52                 | 3,3                      |
| CLSA20B01 | 9,87      | 9,9                 | 0,3                      | 9,71                 | -1,62                    |

|                         | Yodo (mg) (después de 4 semanas) | Yodo (mg) (después de 12 semanas) | Cambio en el yodo (mg) % |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| CLSA10C01               | 4,25                             | 4                                 | -5,9                     |
| CLSA15C01               | 6,79                             | 6,54                              | -3,7                     |
| CLSA10D01 <sup>1)</sup> | 4,6                              | 4,38                              | -4,8                     |
| CLSA15D01 <sup>1)</sup> | 6,44                             | 6,41                              | -0,5                     |
|                         | Semana 0                         | Después de 5 semanas              |                          |
| CLSA05K01 <sup>1)</sup> | 1,81                             | 0                                 | -100                     |
| CLSA10K01 <sup>1)</sup> | 4,54                             | 1,87                              | -58,8                    |
| CLSA15K01 <sup>1)</sup> | 7,17                             | 4,57                              | -36,3                    |

<sup>1)</sup>: no incluida en las reivindicaciones

Los datos de concentración de la PVP-yodo después de semanas de almacenamiento a temperatura ambiente, tanto en la oscuridad como con luz, han sugerido que se han conseguido unas formulaciones en combinación estables para las combinaciones de PVP-yodo con dexametasona, o fosfato sódico de dexametasona, o fosfato sódico de

prednisolona. La combinación de un 0,3 % (% en peso) de PVP-I con dexametasona es menos estable que las de las anteriores combinaciones de un 0,5 % de PVP-yodo con dexametasona, que tienen una alteración de menos del 5 % en la concentración de yodo disponible después de 8 semanas.

5 Los datos también han sugerido que la PVP-I reaccionó con el ketorolaco trometamina. A un 0,5 % de PVP-I en la muestra después de cinco semanas, no quedaba yodo valorable. A un 1,5 % y a un 1,5 % de PVP-I en las muestras, el yodo valorable disminuyó significativamente al 58,8 % y el 36,3 %, respectivamente.  
Prueba de estabilidad de la dexametasona en la muestra mediante el uso de HPLC

10 Se llevó a cabo el método de la USP. La concentración de los datos de la dexametasona está tabulada en forma de cuadro a continuación, en la Tabla 2:

Tabla 2.

| Muestras   | Concentración (mg/ml) /<br>3 semanas | Concentración (mg/ml) /<br>7 semanas | Cambio en la<br>concentración % |
|------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| CLS-A05B01 | 0,94                                 | 0,92                                 | -2,13                           |
| CLS-A10B01 | 0,86                                 | 0,90                                 | 4,65                            |
| CLS-A15B01 | 0,93                                 | 0,86                                 | -7,53                           |

15 Los espectros de HPLC han demostrado que no había una aparición de picos nuevos en comparación con los controles estándar. Los espectros sugirieron que no había ninguna reacción entre la PVP-yodo y la dexametasona.

Prueba de estabilidad del fosfato sódico de dexametasona en la muestra mediante el uso de HPLC

20 Se llevó a cabo el método de la USP. La concentración de los datos del fosfato sódico de dexametasona está tabulada en forma de cuadro a continuación, en la Tabla 3. A05C01 (1 día), A10C01, A15C01 (3 días) en un horno a 40 °C.

Tabla 3.

| Nombre de la muestra | Concentración inicial (mg/ml) | Concentración (mg/ml) | Cambio en la<br>concentración % |
|----------------------|-------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| A05C01               | 1,273                         | 1,244                 | -2,28                           |
| A10C01               | 0,948                         | 1,075                 | 13,40                           |
| A15C01               | 1,355                         | 1,148                 | -15,28                          |

25 Los espectros de HPLC han demostrado que aparecía un nuevo pico en las muestras de A10C01 y A15C01 en comparación con los controles estándar y con A05C01. Las concentraciones de fosfato sódico de dexametasona estaban alteradas en más del 10 % en las muestras de A10C01 y A15C01.

30 En otro experimento hemos averiguado sorprendentemente que las gotas oculares con la siguiente formulación: del 0,5 al 2 % (p/p) de complejo de polivinilpirrolidina yodada; del 0,05 al 0,2 % (p/p) de esteroide; del 0,005 % al 0,02 % (p/p) de EDTA; del 0,0,1 al 0,5 % (p/p) de cloruro de sodio; del 0,02 al 0,1 % (p/p) de tiloxapol; del 0,5 % al 2 % (p/p) de sulfato de sodio; y del 0,1 al 0,5 % (p/p) de hidroxietil celulosa; en las que dicho esteroide es dexametasona (de acuerdo con la invención), prednisolona, prednisona, o formas de acetato de las mismas, o formas de fosfato sódico de las mismas, eran estables durante 1 mes, 3 meses y hasta 6 meses. Basándonos en los datos recopilados hasta ahora, dicha solución parece ser susceptible de almacenaje durante hasta al menos 1 año desde la fecha del fabricante. La estabilidad se define como una desviación en la concentración de los componentes principales (PVP-I y esteroide) menor del 10 % durante un periodo de tiempo. Por lo tanto, la PVP-I no se había reducido a menos del 90 % durante el periodo de 1 mes, de 3 meses y de 6 meses mientras la solución está almacenada, y basándonos en nuestros datos a los 6 meses, parece que la solución sería estable durante al menos un año. Las condiciones de almacenamiento eran a temperatura ambiente, en frascos transparentes, con una iluminación interior de entre 100 y 1.000 lux de iluminación incandescente y/o fluorescente. La estabilidad puede ser atribuida a la combinación única de PVP-I y dexametasona, prednisolona, prednisona (incluyendo las formas de acetato y las formas de fosfato sódico de estos esteroides). Adicionalmente hemos averiguado que cuando hay presentes otros reactivos (EDTA, cloruro de sodio, tiloxapol, sulfato de sodio; e hidroxietil celulosa) contribuyen adicionalmente a la estabilidad.

45 Al comparar varias formulaciones durante el desarrollo hemos averiguado que en la PVP-I confiere varias ventajas a la formulación. En resumen, las formulaciones de PVP-I tienen las siguientes propiedades mejoradas en comparación con una solución de yodo: (1) menos irritante para la piel y el ojo, (2) lavable, (3) aumento en la estabilidad, (4) aumento en la estabilidad a la luz, (5) baja toxicidad sistémica, (6) menos efectos secundarios.  
50 También, basándonos en el conocimiento actual, la PVP-I es neutra con respecto a la formación de tejido cicatrizal.

**Ejemplo 4. Ensayos antimicrobianos**

Se probaron soluciones de combinaciones de PVP-yodo con varios antiinflamatorios esteroideos para comprobar la actividad antimicrobiana frente a bacterias, levaduras, hongos y virus patógenos comunes. Se usó el método de inoculación del caldo de los Ensayos Antimicrobianos (USP) para llevar a cabo la prueba de eficacia del tratamiento de varias concentraciones de las soluciones de combinaciones de PVP-yodo frente a cepas clínicas oculares puras. Se averiguó que las concentraciones de PVP-yodo a partir del 0,03 % pueden producir unos efectos supresores dependientes de la dosis sobre el crecimiento microbiano. Los efectos antimicrobianos pueden ser adicionalmente apoyados por la eliminación completa de todas las especies probadas en las 72 horas posteriores al tratamiento de inoculación con una solución al 0,03 %. La eficacia óptima de los efectos antimicrobianos puede conseguirse a unas concentraciones con encima del 0,5 %. Por encima de las concentraciones, la solución puede destruir y eliminar eficazmente todas las especies probadas incluso en una condición de contacto inmediato sin una inoculación adicional. Por ejemplo, se averiguó que una solución de un 1 % de PVP-yodo y un 0,1 % de dexametasona (% en peso) destruía al contacto *Pseudomonas aeurogenosa*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus Aureus* resistente a meticilina, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida parapsilosis*, *Candida albicans* y *Apergillus niger*. Los resultados demostraron claramente la eficacia de las soluciones en la eliminación del crecimiento microbiano.

**Ejemplo 5. Pruebas de adenovirus**

Se probaron soluciones de combinaciones de PVP-yodo con dexametasona para comprobar su actividad antivírica frente a adenovirus humanos. Se combinó una alícuota de 0,5 ml de cada artículo de prueba y de control con 0,5 ml de solución madre de virus en un tubo estéril. Los tubos se incubaron después a 37 °C durante 30 minutos. Se usó A00B01 como control positivo. Se usó solución salina equilibrada de Hank (HBSS) como control negativo. Inmediatamente después de la incubación, los artículos de prueba y de control fueron valorados para comprobar el HAdV-4 infeccioso.

Tabla 4. Actividad antivírica

| Número de muestra del cliente | Título de HAdV-4 (Log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> /ml) |
|-------------------------------|---|
| A00B01                        | 4,4   |
| A10B01                        | ≤ 1,6   |
| A15B01                        | ≤ 1,6   |
| A20B01                        | ≤ 1,6   |
| HBSS                          | 4,0   |

Después de una incubación de 30 minutos de los artículos de prueba con el virus, A00B01 no tuvo ningún efecto sobre la infectividad del virus, pero los compuestos A10B01, A15B01 y A20B01 dieron como resultado una completa inactivación del virus.

**Ejemplo 6. Estudios de irritación del ojo humano**

Todos los voluntarios fueron examinados antes de la prueba y se encontró que tenían los ojos sanos sin ningún signo de enfermedad. Se elaboró una solución de PVP-yodo al 1,0 % sola y se probó en 15 voluntarios sanos. Inmediatamente se notificaron los efectos secundarios del tratamiento. Los efectos secundarios encontrados incluían un dolor leve, incomodidad, lagrimeo y enrojecimiento. Esto es coherente, ya que en la bibliografía se ha indicado previamente en la PVP-yodo al 1 % no es adecuada para su uso debido a que la irritación es inaceptable para el paciente (por ejemplo, la patente de EE.UU. 5.126.127). A partir de los efectos secundarios notificados, está claro que un régimen de múltiples aplicaciones a los voluntarios sería intolerable.

La solución de A10B01, que contiene un 1 % de PVP-I y un 0,1 % de dexametasona, fue probada por siete voluntarios sanos. La administración era en forma de gotas oculares. Sorprendentemente se averiguó que la solución era tolerable para el ojo (no quema) y era cómoda en un intervalo de pH. Específicamente, la formulación de pH 5,9 es cómoda tras su instilación en el ojo.

Una persona usó la solución en forma de gota ocular cuatro veces al día durante un periodo de 3 días sin ningún efecto secundario adverso. Otros valores de pH, tales como un pH de 6 a 8, se pueden obtener simplemente mediante el ajuste del pH con un compuesto químico adecuado tal como ácido sulfúrico o hidróxido de sodio, o mediante la adición de un tampón adecuado.

Todos los voluntarios fueron examinados por médicos inmediatamente después del periodo de ensayo y en exámenes de seguimiento adicionales después de un periodo de tiempo. Además, los médicos contactaron con los voluntarios al mes, a los dos meses y a los tres meses después del ensayo y ninguno de los voluntarios notificó ningún efecto adverso.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición oftálmica adecuada para su administración tópica en un ojo, eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de una infección por un microorganismo o de un trastorno de al menos un tejido del ojo, que comprende
- a) povidona yodada en una concentración de entre el 0,01 % y el 10 %, y
  - b) un esteroide elegido de entre el grupo que consiste en dexametasona, alcohol de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona y sales, ésteres y combinaciones de los mismos.
- 10 2. La composición oftálmica de la reivindicación 1 en donde dicha povidona yodada está entre el 0,1 % y el 2,5 % en peso.
3. La composición oftálmica de la reivindicación 1 en donde un peso total de dicha povidona yodada y de dicho esteroide es de entre el 0,1 % y el 4,5 % en dicha solución.
- 15 4. La composición oftálmica de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio.
5. La composición oftálmica de la reivindicación 1 en donde dicho esteroide está a una concentración de entre el 0,01 % y el 10 %.
- 20 6. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en donde dicha composición está en forma de una solución, una suspensión, una emulsión, un ungüento, una crema, un gel o un vehículo de liberación controlada / de liberación sostenida.
- 25 7. Una composición oftálmica de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento y/o en la profilaxis de un trastorno ocular o de una infección por un microorganismo de al menos un tejido del ojo, en donde la composición oftálmica se debe administrar en una o más dosis de la composición oftálmica de la reivindicación 1 en dicho ojo.
- 30 8. La composición oftálmica de la reivindicación 1 o 7 en donde dicha profilaxis es la profilaxis de una infección posterior a una abrasión corneal o a una cirugía ocular.
9. La composición oftálmica de las reivindicaciones 1 o 7 en donde dicho trastorno ocular se elige de entre el grupo que consiste en una infección por un microorganismo de al menos un tejido del ojo, una conjuntivitis, una abrasión corneal, una queratitis infecciosa ulcerosa, una queratitis epitelial, una queratitis estromal y una queratitis relacionada con el virus herpes.
- 35 10. La composición oftálmica de las reivindicaciones 1 o 7, en donde dicho microorganismo es una bacteria, un virus, un hongo o una ameba.
- 40 11. La composición oftálmica de la reivindicación 7 en donde la suma de dicha povidona yodada y de dicho esteroide es de entre 0,001 mg y 5 mg por dosis.
12. La composición oftálmica de la reivindicación 7 en donde cada dosis es de entre 10 microlitros y 200 microlitros.
- 45 13. La composición oftálmica de la reivindicación 7 en donde dicha administración comprende la administración de dicha solución a dicho ojo entre una y veinticuatro veces al día.