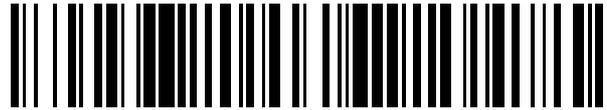


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 748**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/79** (2006.01)  
**A61K 33/18** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61P 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2012 E 12762365 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2747772**

54 Título: **Formulaciones oftalmológicas**

30 Prioridad:

**25.08.2011 GB 201114725**

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

**28.09.2015**

73 Titular/es:

**ALTACOR LIMITED (100.0%)  
St Johns Innovation Centre Cowley Road  
Cambridge, Cambridgeshire CB4 0WS, GB**

72 Inventor/es:

**CRAWFORD, FRANCESCA y  
GUNNING, PHILIP**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 546 748 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones oftalmológicas

**Antecedentes**

Esta invención se refiere a formulaciones de povidona yodada envasadas para uso oftálmico.

5 Las preparaciones de povidona yodada (polivinilpirrolidona yodada o PVP-I) están clínicamente indicadas en la prevención y el tratamiento de infecciones superficiales, desinfección pre- y postoperatoria, tratamiento de heridas, lavado de personal de salas de hospital y preparación preoperatoria de la piel del paciente. Productos comerciales tales como Betadine® y Videne® contienen 10% de PVP-I, en donde la propia PVP-I usada contiene 10% de yodo. Ninguna de estas formulaciones comerciales están recomendadas o son apropiadas para ser usadas en el ojo, si bien ambas se han utilizado en el ojo como diluciones extemporáneas al 50/50 con agua o solución salina. Adicionalmente, en algunos países está disponible una preparación al 5% p/v de Betadine para usos oftálmicos. Las formulaciones comercializadas como soluciones al 10% requieren ser diluidas antes del uso, a menudo a cargo del personal de enfermería. Se trata de un procedimiento incómodo y puede dar lugar a errores y posible contaminación durante el proceso de dilución después de la fabricación inicial. En particular, si las soluciones están excesivamente diluidas la concentración de yodo disponible puede ser menor que la cantidad necesaria para desarrollar una acción germicida eficaz, en tanto que una dilución insuficiente puede tener como consecuencia problemas de intolerabilidad.

Ha habido notificaciones de reacciones adversas (Ghosh et al., *Anaesthesia*, 2006, 61, páginas 1116-1129) con el uso oftálmico de cada una de estas formulaciones comerciales al 10%, por ejemplo, una intensa sensación de ardor. Estas reacciones se han atribuido a los excipientes de la formulación, en particular tensioactivos o pH muy ácido.

La eficacia de estas formulaciones para reducir y/o eliminar colonias bacterianas, organismos fúngicos y otros organismos infecciosos hallados habitualmente en o alrededor de la superficie ocular (córnea, conjuntiva y fónices palpebrales) y la región periocular (pestañas, cejas y región superior de la mejilla) está directamente relacionada con la cantidad de yodo disponible para ejercer efectos antimicrobianos. Una solución de PVP-I al 5% tiene aproximadamente 0,5% de yodo disponible, que es suficiente para reducir las colonias bacterianas en 91% y el número de especies en 50% (Isenberg et al., *Community Eye Health*, 2003, 16, páginas 30-31). Además, se ha encontrado que PVP-I al 5% es más eficaz que al 1% (Ferguson et al., *British Journal of Ophthalmology*, 2003, 86, páginas 163-167). Por lo tanto, cabe esperar que las formulaciones capaces de mantener la reserva de yodo disponible durante su vida útil conserven su eficacia durante este periodo.

La descripción de la Patente de EE.UU. N° 5849291 hace referencia a un microbicida de yodo generado enzimáticamente para la inactivación de organismos patógenos, que actúan como contaminantes de o sobre materiales biológicos sensibles tales como el ojo humano.

La Solicitud de Patente Internacional N° WO 2007/106381 se refiere a una composición oftálmica tópica, formada por povidona yodada al 0,01% a 10%, combinada con un medicamento antiinflamatorio esteroide o no esteroide.

La Solicitud de Patente Internacional N° WO 2009/097123 se refiere a un dispositivo para la preparación en el sitio de una composición farmacéutica que comprende povidona yodada y un antiinflamatorio esteroide o no esteroide, de utilidad en el tratamiento de infecciones virales agudas de los párpados y superficies oculares del ser humano y otros mamíferos.

La Patente de EE.UU. N° 5232692 se refiere a una composición que comprende una solución acuosa de povidona yodada a una concentración de 5% a 0,1% para la profilaxis oftálmica del recién nacido.

La Patente de EE.UU. N° 4364929 se refiere a un gel coloidal lubricante y germicida que comprende 0,05 a 2% de yodo y un coloide formador de gel. No se contempla el uso oftálmico del gel.

La Patente de EE.UU. N° 4954351 se refiere a una preparación farmacéutica de yodóforo que tiene una eficacia microbicida previsible y una duración de acción prolongada, que comprende PVP-I, yodo libre, una fuente de iones de yodo y una fuente de iones yodato, en donde la preparación tiene una proporción de yodo disponible (titulable) a yodo de entre 2:1 y 10:1, un pH entre 5 y 6, y una concentración de yodo libre de entre 2 y 20 ppm, en la que la cantidad del ion yodato en la preparación es suficiente para mantener la concentración de yodo libre entre 2 y 20 ppm durante al menos 12 meses a 20°C.

La Patente de EE.UU. N° 5709851 se refiere a una composición farmacéutica estable con poder de irritación reducido, en la que la composición comprende una solución acuosa de yodo elemental y al menos una sustancia orgánica que reacciona con el yodo, y de esta forma la pérdida de yodo está controlada debido a la provisión de una fuente de iones yodato en cantidad suficiente para proporcionar de 0,01% a 0,04% en peso de iones yodato, preferiblemente 0,02% a 0,03% en peso de iones yodato.

5 La Patente de EE.UU. N° 5643608 se refiere a composiciones acuosas, germicidas y estables de yodo/yoduro/yodato que contienen cantidades relativamente elevadas de yodo libre y que conservan también de forma sustancial las cantidades iniciales de yodo disponible y libre durante un periodo de almacenamiento de al menos aproximadamente tres meses. Las composiciones de la invención contienen desde aproximadamente 0,01 a 1,4% en peso de yodo disponible, desde aproximadamente 10 a 125 ppm de yodo libre, desde aproximadamente 0,005 a 0,5% en peso de ion yodato, desde aproximadamente 0,1 a 15% en peso de agente complejante de yodo, desde aproximadamente 0,004 a 0,5% en peso de ion yoduro, y tienen un pH desde aproximadamente 2,0 a 4,5.

10 La Patente de EE.UU. N° 5178853 se refiere a una preparación oftálmica que comprende una solución de povidona yodada que contiene 0,01 a 0,1% de yodo disponible en un acondicionamiento primario estéril, que consiste en un envase de vidrio tipo I o de tereftalato de polietileno, con un cuentagotas de caucho de bromobutilo recubierto con polipropileno, polietileno y/o polifluoroetileno. Dicha preparación presenta una vida útil optimizada. La solución de povidona yodada se prepara a partir de povidona con un valor K mayor que 30 y, de forma especialmente preferida, de aproximadamente 90.

15 La Patente de EE.UU. N° 4976969 describe una solución oftálmica que comprende 0,1 a 0,9% en volumen de povidona yodada en asociación con un vehículo oftálmico adecuado, seleccionado del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, metilcelulosa y alcohol polivinílico. La solución es útil para tratar diversos trastornos oftálmicos tales como conjuntivitis folicular y conjuntivitis papilar gigante, resultante de la reacción a lentes de contacto, cosméticos y alergias, entre otras. Es útil también en el tratamiento de la sequedad ocular resultante de la etapa postmenopáusica y de la enfermedad de Sjögren.

20 La Patente de EE.UU. N° 5126127 describe soluciones de povidona yodada estables según las normas de la U.S.P. (siglas en inglés de Farmacopea de EE.UU.) y un método para su preparación. La solución de povidona yodada incluye una cantidad de yodo disponible que es eficaz desde el punto vista microbicida, y un agente alcalinizante en una cantidad eficaz para mantener la estabilidad de la solución de acuerdo con las regulaciones de la U.S.P. cuando dicha solución se conserva en un envase de vidrio sin estar tamponada. En realizaciones preferidas, la solución de yodóforo es una solución microbicida de povidona yodada para uso oftálmico.

25 La Solicitud de Patente Internacional N° WO 2004/064804 hace referencia a preparaciones oftalmológicas novedosas, basadas en povidona yodada, que incluyen también un agente de viscosidad. Sin embargo, no se ofrece información sobre el modo de preparar la formulación para garantizar la estabilidad del producto durante un almacenamiento prolongado. Es importante que los productos sean eficaces incluso después de un almacenamiento de 1 a 2 años, por lo que los productos deben poder demostrar que son estables durante este periodo.

30 Existe la necesidad de formulaciones de povidona yodada para uso oftálmico mejoradas y listas para el uso, envasadas de forma que su administración sea sencilla.

### Breve descripción de la invención

35 Según la invención, los presentes inventores ofrecen una formulación acuosa germicida, apropiada para ser usada en el ojo, que tiene un pH de 4,0 a 6,5 y que comprende 4,0 a 7,5% p/p de povidona yodada y un agente que incrementa la viscosidad, en donde la formulación está tamponada con una concentración de solución tampón de 25 mM a 75 mM.

40 De manera sorprendente, los presentes inventores han encontrado que, para garantizar la estabilidad de los productos, existe la necesidad de una concentración específica de solución tampón. Frente a una concentración excesivamente alta de solución tampón, el producto es inestable con respecto al ensayo de yodo (el agente activo), en tanto que ante una concentración demasiado baja de solución tampón el producto es inestable con respecto a su acidez.

### Compendio detallado de la invención

45 De manera apropiada, la formulación es isotónica o, más preferiblemente, hipotónica con respecto al ojo. La tonicidad se puede modificar incluyendo en la formulación un modificador de tonicidad tal como cloruro sódico.

De manera apropiada, la formulación está comprendida en un envase unitario estéril de una sola dosis para facilitar su administración. Opcionalmente, el envase estará fabricado para proteger el contenido de la luz, por ejemplo usando materiales coloreados u opacos y, a tal efecto, puede estar incluido también en un acondicionamiento adicional.

50 Las formulaciones según la invención pueden estar acondicionadas en envases de uso final de un material adecuado con el que sean compatibles y que no permitan la degradación de las formulaciones ni que sus componentes experimenten permeación a través del material. Materiales adecuados incluyen materiales sintéticos tales como tereftalato de polietileno, polipropileno o, preferiblemente, polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés), preferiblemente en ampollas fabricadas predominantemente con polietileno de alta densidad (HDPE) y, de forma especialmente preferida, en un envase de HDPE compresible para proporcionar una sola dosis, en dosis unitarias dentro del intervalo de 2 a 100 ml, preferiblemente en dosis unitarias de 5 a 50 ml y, de manera

## ES 2 546 748 T3

- especialmente preferida, en dosis unitarias de 5, 10 y 50 ml. De este modo, se prefieren envases que contienen desde aproximadamente 2 a 7 ml, por ejemplo, 5 ml, o aproximadamente 7 a 12 ml, por ejemplo, 10 ml, o aproximadamente 25 a 35 ml, por ejemplo, 30 ml, o aproximadamente 45 a 55 ml, por ejemplo, 50 ml de la formulación. El envase puede ser en sí mismo una ampolla estéril preformada que se llena y sella, o se puede formar, llenar y sellar en un solo proceso (tecnología *Blow-Fill-Seal* = Soplado-Llenado-Sellado).
- 5 Asimismo, se pueden considerar envases multidosis que contienen la formulación, pero son menos preferidos.
- Un envase puede tener acoplado un cabezal de aerosol y contener una formulación según la invención, en donde la formulación se puede administrar como un nebulizador de aerosol.
- 10 Un aspecto adicional de la invención hace referencia a que los envases de dosis unitaria están fabricados de manera tal que el sello de la boquilla de dispensación se puede volver a fijar después de haberlo abierto para evitar el derramamiento o la contaminación del contenido.
- Las formulaciones y los envases que las contienen también se pueden utilizar, preferiblemente, de forma directa en el ojo.
- 15 El contenido de povidona yodada en la formulación se encuentra, preferiblemente, en el intervalo de 4,0 a 6,0% p/p, por ejemplo, 4,5 a 5,5% p/p.
- La povidona yodada puede tener un valor K de 30 a 60, según la determinación de la monografía de la U.S.P. sobre povidona yodada, pero preferiblemente tiene un valor K de aproximadamente 30 para proporcionar una velocidad óptima de liberación de yodo hacia el depósito y yodo libre.
- Las formulaciones tienen, preferiblemente, un pH entre 4,0 y 6,0, por ejemplo, entre 5,0 y 6,0.
- 20 Las formulaciones contienen un agente que incrementa la viscosidad. El agente que incrementa la viscosidad puede estar presente en una concentración de 0,05% a 0,5% p/p y, más preferiblemente, de 0,3 a 0,4% p/p. El agente que incrementa la viscosidad es, típicamente, un compuesto polímero, por ejemplo, carbómeros o polímeros basados en celulosa. Preferiblemente, el polímero es un carbómero, una carboximetilcelulosa o hidroxipropil metilcelulosa o, más preferiblemente, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC). También se pueden usar otros polímeros, por ejemplo, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o alcohol polivinílico. De manera opcional, se puede usar más de un agente que incrementa la viscosidad.
- 25 La HPMC es, preferiblemente, de grado E50, pero también se pueden utilizar grados E5 y E15. Los presentes inventores prefieren, en particular, una HPMC que se comercializa bajo la marca registrada Methocel E50 Premium y que tiene 7 a 12% de grupos hidroxipropoxilo y 28 a 30% de grupos metoxi.
- 30 La solución tampón se puede seleccionar entre combinaciones de sustancias químicas que tamponan soluciones entre pH 4,0 y 6,5. Por ejemplo, la solución tampón puede ser un tampón de citrato, un tampón de fosfato o un tampón de citrato/fosfato. Preferiblemente, la solución tampón es un tampón de ácido cítrico / dihidrógeno fosfato sódico o un tampón de ácido cítrico / citrato sódico, o un tampón de hidrógeno fosfato disódico / dihidrógeno fosfato sódico. La concentración de solución tampón deberá estar en el intervalo de 25 a 75 mM para conferir estabilidad a la formulación con respecto al yodo disponible y al pH. Preferiblemente, la concentración de la solución tampón será de 30 a 60 mM, preferiblemente 40 a 55 mM y, de forma especialmente preferida, de 42 a 51 mM o de 40 a 46 mM, por ejemplo, de aproximadamente 43 mM o aproximadamente 50 mM.
- 35 Como se usa en este documento, "concentración de solución tampón" significa la concentración total de especies tamponantes, por ejemplo:
- 40 en una solución tampón de ácido cítrico / dihidrógeno fosfato sódico – la concentración de ácido cítrico más la concentración de dihidrógeno fosfato sódico;
- en una solución tampón de ácido cítrico / citrato sódico – la concentración de ácido cítrico más la concentración de citrato sódico;
- 45 en una solución tampón de hidrógeno fosfato disódico / dihidrógeno fosfato sódico – la concentración de hidrógeno fosfato disódico más la concentración de dihidrógeno fosfato sódico.
- De manera opcional, la formulación puede contener otros ingredientes tales como un estabilizador, por ejemplo, yodato de potasio, por ejemplo en una cantidad de hasta 0,03% p/p, por ejemplo, de aproximadamente 0,015% p/p.
- 50 Un ejemplo de formulación comprende (por ejemplo, consiste en) povidona yodada (4,5 a 5,5, por ejemplo, aproximadamente 5,0% p/p), hidroxipropil metilcelulosa (0,3 a 0,4, por ejemplo, aproximadamente 0,35% p/p), cloruro sódico (0,38 a 0,42, por ejemplo, aproximadamente 0,40% p/p), fosfato sódico dibásico anhidro (0,48 a 0,52, por ejemplo, aproximadamente 0,50% p/p), ácido cítrico anhidro (0,14 a 0,16, por ejemplo, aproximadamente 0,15% p/p), a pH 5,3 a 5,7, por ejemplo, aproximadamente pH 5,5, que contiene c.s. (cantidad suficiente) de agua y que se distingue por una capacidad tampón de 40 a 46 mM, por ejemplo, aproximadamente 43 mM.

Los porcentajes y proporciones indicados anteriormente para la formulación son los que se han utilizado para preparar la formulación.

Las formulaciones tienen, preferiblemente, una viscosidad que les permite diseminarse fácilmente cuando se aplican en el ojo, pero que es insuficiente para interferir con cualquier procedimiento quirúrgico que se deba llevar a cabo.

5 Las formulaciones tienen, preferiblemente, un contenido de yodo disponible de 0,43 a 0,66% p/v.

Los presentes inventores prefieren que las formulaciones sean ligeramente hipotónicas, dado que esta propiedad tiene la función de hidratar la córnea en circunstancias en las que la evaporación de lágrimas está aumentada, aunque también son apropiadas las formulaciones que son isotónicas.

10 Preferiblemente, las formulaciones mantienen un contenido de yodo disponible dentro de +/- 20% de su valor original y preferiblemente de +/- 10% cuando la formulación se almacena durante 26 semanas y, preferiblemente, durante 24 meses a temperatura ambiente.

15 La mayor parte de las formulaciones se pueden preparar simplemente mezclando y agitando los ingredientes y, cuando se requiere un ajuste del pH, empleando métodos convencionales conocidos en sí mismos. Sin embargo, cuando intervienen carbómeros, los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que resulta deseable agregar una solución de povidona yodada a una solución de carbómero, en lugar de hacerlo a la inversa.

De este modo, un método para preparar una formulación según la invención, en la que el agente que incrementa la viscosidad es un carbómero, comprende agregar una solución de povidona yodada a una solución del carbómero y los restantes componentes de la formulación.

20 El uso previsto de la formulación es la administración en el ojo y los anexos del ojo, de manera adecuada un ojo humano o de otro mamífero, incluido el uso pediátrico, para el tratamiento de trastornos oculares.

25 El uso de las formulaciones según la invención está indicado en la cirugía ocular u otros procedimientos oculares tales como inyección intravítrea o exploración del ojo. Se pueden usar antes, durante o después de la intervención. De forma particular, se pueden utilizar para irrigar el ojo antes de una operación o procedimiento ocular, por ejemplo para prevenir o inhibir una endoftalmitis, que es un efecto adverso poco común, pero serio, para prevenir o inhibir infecciones, y/o como agente antimicrobiano. Preferiblemente, se aplican antes de la inyección de un anestésico, puesto que esta última inyección puede provocar una ligera hemorragia y la sangre podría inhibir la acción germicida de la formulación. Adicionalmente, se pueden usar como gotas oculares contra infecciones.

30 La formulación según la invención se puede utilizar como método para tratar infecciones del tejido ocular, incluidas la superficie ocular y estructuras anexas, por ejemplo la conjuntivitis bacteriana, la queratitis fúngica o vírica e infecciones protozoarias.

Como se usa en este documento, "tratamiento" abarca tanto tratamiento terapéutico como profiláctico.

Las formulaciones y otros aspectos de la invención tienen, preferiblemente, una o múltiples de las ventajas siguientes con respecto a las formulaciones existentes:

- formulación lista para usar, que no requiere ser diluida antes de su uso en el ojo;
- 35 - envase de dosis única fácil de usar;
- mejor tolerabilidad (por ejemplo, como lo demuestra el menor escozor), por ejemplo en el contexto postoperatorio;
- una viscosidad adecuada que permite la diseminación por las diversas cavidades en y alrededor de la órbita ocular;
- prolongado tiempo de retención en el ojo, lo que refuerza la actividad germicida;
- buena actividad antimicrobiana;
- 40 - actividad antimicrobiana de amplio espectro;
- buena estabilidad a largo plazo, por ejemplo con respecto al mantenimiento del contenido de yodo disponible y la estabilidad del pH.

45 Un régimen de aplicación apropiado consiste en saturar con la formulación un aplicador con un extremo de algodón estéril, para tratar las pestañas y los márgenes de los párpados, usando uno o múltiples aplicadores por párpado; repetir una vez. A continuación, se usa la formulación para saturar una esponjilla estéril u otro material adecuado para tratar los párpados, la ceja y la mejilla de manera circular, trazando círculos cada vez más amplios hasta cubrir toda la zona; repetir tres (3) veces la aplicación. Separando los párpados, se irrigan la córnea, la conjuntiva y los fórnices palpebrales con la formulación, utilizando una pera de goma estéril o aplicando las gotas directamente desde el envase. La formulación se deja en contacto con el ojo durante dos minutos, tras los cuales se retiran los residuos de la solución de tratamiento de la córnea, la conjuntiva y los fórnices palpebrales, usando una solución

50

salina estéril en una pera de goma.

**Ejemplos**

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención y algunas de sus características preferidas, aunque sin limitarla de ninguna forma. En los mismos, los porcentajes se expresan en p/p si no se indica lo contrario.

5 Ejemplo 1 – Estudio de la estabilidad de soluciones de PVP-I al 5% formuladas para uso oftálmico.

Este ejemplo estudió la estabilidad de cuatro formulaciones de povidona yodada, preparadas con diferentes capacidades tampón y ajustadas a un pH nominal de 5,5. La Tabla 1 muestra la composición de las cuatro formulaciones. Las formulaciones del Ejemplo 1 se prepararon simplemente mezclando los ingredientes. Los ingredientes fueron suministrados por proveedores comerciales.

10 Tabla 1. Composiciones de las formulaciones de PVP-I.

Componente	Función	Form A1 (% p/p)	Form A5 (% p/p)	Form 1 (% p/p)	ATC0010 (% p/p)
Povidona yodada	Ingrediente farmacéutico activo	5	5	5	5
Yodato de potasio	Estabilizador	0	0	0,015	0
Hidroxipropil metilcelulosa	Modificador de viscosidad	0,35	0,35	0,35	0,35
Cloruro sódico	Modificador de tonicidad	0,60	0,15	0,30	0,40
Fosfato sódico dibásico anhidro	Solución tampón	0,20	0,60	0,95	0,50
Ácido cítrico anhidro	Solución tampón	0,05	0,15	0,33	0,15
Hidróxido sódico	Ajuste de pH	pH 5,5	pH 5,5	pH 5,5	pH 5,5
Agua purificada	Disolvente	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Capacidad tampón		17 mM	50 mM	83 mM	43 mM

15 Las formulaciones se sometieron a estudios de estabilidad, con almacenamiento a 25°C y condiciones aceleradas de 40°C. Las Tablas 2 y 3 muestran los resultados de la medición del contenido de yodo disponible para cada formulación almacenada a las dos temperaturas (la Tabla 3 muestra las condiciones de estudio de estabilidad acelerada). El ensayo de yodo disponible fue una ligera variación del método de la Farmacopea Europea. Como se puede ver por la Tabla 3, resulta evidente una mejor estabilidad para la Formulación A1, la Formulación ATC0010 y la Formulación A5, comparadas con la Formulación 1. La tendencia hacia una estabilidad creciente está inversamente relacionada con el incremento de la capacidad tampón. Esta tendencia también parece desprenderse de la Tabla 2. Las Tablas 4 y 5 muestran los resultados de la medición del pH para cada formulación almacenada a las dos temperaturas (la Tabla 5 muestra las condiciones de estudio de estabilidad acelerada). En este caso, resulta evidente una mejor estabilidad del pH para la Formulación 1, Formulación ATC0010 y Formulación A5, comparadas con la Formulación A1. La tendencia hacia un incremento de la estabilidad está relacionada con un aumento de la capacidad tampón para las formulaciones. Por lo tanto, es evidente que se requiere un equilibrio de la capacidad tampón con el fin de garantizar que el producto sea estable con respecto al ingrediente activo (yodo) y con respecto al pH.

20

25

## ES 2 546 748 T3

Tabla 2. Efecto sobre el contenido de yodo disponible (% p/v) tras el almacenamiento a 25°C.

Código de la formulación	Tiempo de almacenamiento (semanas)						
	0	2	4	8	13	26	52
Form A1	0,50	0,51	0,51	0,50 (-0%)	0,49 (-2%)	0,48 (-4%)	0,47 (-6%)
ATC0010	0,54	0,54	0,53	0,54 (0%)	0,53 (-2%)	0,50 (0%)	0,49 (-9%)
Form A5	0,55	0,54	0,53	0,54 (-2%)	0,51 (-7%)	0,52 (-5%)	0,50 (-9%)
Formulación 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.d. = no determinado

Tabla 3. Efecto sobre el contenido de yodo disponible (% p/v) tras el almacenamiento a 40°C.

Código de la formulación	Tiempo de almacenamiento (semanas)					
	0	2	4	8	13	26
Form A1	0,50	0,48	0,48	0,47 (-6%)	0,46 (-8%)	0,43 (-14%)
ATC0010	0,54	0,52	0,50	0,49% (-9%)	0,47 (-13%)	0,45 (-17%)
Form A5	0,55	0,52	0,51	0,50 (-9%)	0,49 (-11%)	0,47 (-15%)
Formulación 1	0,56	0,52	0,51	0,50 (-11%)	n.d.	n.d.

n.d. = no determinado

5 Tabla 4. Efecto sobre el pH tras el almacenamiento a 25°C.

Código de la formulación	Tiempo de almacenamiento (semanas)						
	0	2	4	8	13	26	52
Form A1	5,38	5,31	5,16	5,00 (-7%)	4,94 (-8%)	4,80 (-11%)	4,60 (-15%)
ATC0010	5,67	5,51	5,51	5,49 (-3%)	5,42 (-4%)	5,33 (-6%)	5,16 (-9%)
Form A5	5,46	5,47	5,33	5,20 (-5%)	5,30 (-3%)	5,08 (-7%)	5,06 (-7%)
Formulación 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.d. = no determinado

Tabla 5. Efecto sobre el pH tras el almacenamiento a 40°C.

Código de la formulación	Tiempo de almacenamiento (semanas)					
	0	2	4	8	13	26
Form A1	5,38	4,89	4,81	4,61 (-14%)	4,41 (-18%)	4,21 (-22%)
ATC0010	5,67	5,47	5,41	5,28 (-7%)	5,15 (-9%)	4,96 (-13%)
Form A5	5,46	5,22	5,03	4,95 (-9%)	4,98 (-9%)	4,69 (-14%)
Formulación 1	5,51	5,44	5,46	5,48 (-1%)	n.d.	n.d.

n.d. = no determinado

10 Ejemplo 2 – Evaluación de la actividad antimicrobiana de compuestos miscibles en agua, usando un procedimiento de curvas de acción bactericida (“*time-kill procedure*”).

La eficacia microbiológica de la formulación ATC0010 se evaluó de acuerdo con la norma ASTM E2783: “*Standard Test Method for Assessment of Antimicrobial Activity for Water Miscible Compounds Using a Time-Kill Procedure*”. Una parte alícuota del material de prueba ATC0010 se pone en contacto con una población conocida de

## ES 2 546 748 T3

microorganismos de ensayo durante periodos de tiempo específicos. Se extingue la actividad del material de prueba a intervalos determinados de la toma de muestras (1, 2, 10 y 30 min) con una técnica adecuada de neutralización. El material de prueba se neutraliza en el tiempo de la toma de muestras y se determinan los microorganismos supervivientes. Se calcula la reducción porcentual y de log<sub>10</sub> con respecto a la población microbiana inicial.

5 La Tabla 6 muestra los resultados frente a 5 microorganismos frecuentes hallados en o alrededor del ojo.

Tabla 6. Eficacia antibacteriana, establecida mediante curvas de acción bactericida, de ATC0010 contra microorganismos oculares frecuentes.

Microorganismo de ensayo	Tiempo	Recuento medio / ml	Recuento log	Reducción log	% de reducción
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	0	3.000.000	6,48	0,00	0
	1 min	10	1,00	>5,48	99,99966667
	2 min	10	1,00	>5,48	99,99966667
	10 min	10	1,00	>5,48	99,99966667
	30 min	10	1,00	>5,48	99,99966667
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	0	3.190.000	6,50	0,00	0
	1 min	10	1,00	>5,50	99,99968652
	2 min	10	1,00	>5,50	99,99968652
	10 min	10	1,00	>5,50	99,99968652
	30 min	10	1,00	>5,50	99,99968652
<i>Staphylococcus epidermidis</i> TU 3298	0	2.140.000	6,33	0,00	0
	1 min	151.167	5,18	1,19	92,93613707
	2 min	1.947	3,29	3,12	99,90903427
	10 min	10	1,00	>5,33	99,99953271
	30 min	10	1,00	>5,33	99,99953271
<i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA Infección del torrente sanguíneo	0	2.560.000	6,41	0,00	0
	1 min	41.167	4,61	1,85	98,39192708
	2 min	748	2,87	3,92	99,97076823
	10 min	10	1,00	>5,41	99,99960938
	30 min	10	1,00	>5,41	99,99960938
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Absceso de la córnea	0	1.130.000	6,05	0,00	0
	1 min	10	1,00	>5,05	99,99911504
	2 min	10	1,00	>5,05	99,99911504
	10 min	10	1,00	>5,05	99,99911504
	30 min	10	1,00	>5,05	99,99911504

10 Como muestran los resultados, ATC0010 produjo una rápida eliminación de todos los microorganismos en el plazo de 10 minutos.

En el texto anterior se ha descrito la presente invención en términos generales, sin limitaciones. Se prevé que las variaciones y modificaciones, que resultarán evidentes para los expertos en la técnica, estén incluidas en el alcance de esta solicitud y patentes subsiguientes.

5 Durante toda la descripción y en las reivindicaciones siguientes, excepto que el contexto exija lo contrario, se entenderá que la palabra “comprender” y sus variaciones tales como “comprende/n” o “que comprende/n” implica la inclusión de un número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas indicados, pero no la exclusión de ningún otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

10 La solicitud de la que esta descripción y reivindicaciones forman parte puede ser usada como base de prioridad con respecto a cualquier otra solicitud subsiguiente. Las reivindicaciones de una solicitud subsiguiente de este tipo pueden estar dirigidas a cualquier característica o combinación de características descrita en este documento. Pueden adoptar la forma de producto, composición, proceso o reivindicaciones de uso, y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitaciones, las reivindicaciones siguientes:

15 La relación o discusión en esta especificación de cualquier documento publicado aparentemente con anterioridad no deberá considerarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento forma parte del estado de la técnica o es de conocimiento general común.

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación acuosa germicida, adecuada para ser usada en el ojo, que tiene un pH de 4,0 a 6,5 y que comprende 4,0 a 7,5% p/p de povidona yodada y un agente que incrementa la viscosidad, en donde la formulación está tamponada con una concentración de solución tampón de 25 mM a 75 mM.
- 5 2. Una formulación según la reivindicación 1, en la que de manera independiente o en cualquier combinación:  
 el contenido de povidona yodada es de 4,0 a 6,0% p/p; y/o  
 la formulación tiene un pH de entre 4,0 y 6,0, por ejemplo, entre 5,0 y 6,0; y/o  
 la formulación contiene un agente que incrementa la viscosidad, presente en una concentración de 0,05% a 0,5% p/p, por ejemplo, de 0,3% a 0,4% p/p.
- 10 3. Una formulación según las reivindicaciones 1 o 2, en la que el agente que incrementa la viscosidad es un compuesto polímero seleccionado de hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carbómeros, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y alcohol polivinílico.
4. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la solución tampón es un tampón de cítrico / citrato, o un tampón de cítrico / fosfato, o un tampón fosfato.
- 15 5. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el contenido de yodo disponible está dentro del intervalo de 0,43 a 0,66% p/v.
6. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es isotónica o hipotónica con respecto al ojo.
7. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el contenido de yodo disponible se mantiene dentro de +/-20% de su valor original cuando la formulación se almacena durante 26 semana a temperatura ambiente.
- 20 8. Una formulación según la reivindicación 7, en la que el contenido de yodo disponible se mantiene dentro de +/-10% de su valor original cuando la formulación se almacena durante 26 semanas a temperatura ambiente.
9. Método para preparar una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el agente que incrementa la viscosidad es un carbómero, que comprende agregar una solución de povidona yodada a una solución del carbómero y los restantes componentes de la formulación.
- 25 10. Un envase estéril de dosis única, que comprende una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
11. Un envase de dosis única según la reivindicación 10, que es una ampolla fabricada de tereftalato de polietileno, polipropileno o polietileno de alta densidad, por ejemplo, una ampolla compresible de polietileno de alta densidad.
- 30 12. Un envase de dosis única según las reivindicaciones 10 u 11, que contiene de 2 a 7 ml de la formulación; o que contiene de 7 a 12 ml de la formulación; o que contiene de 25 a 35 ml de la formulación.
13. Un envase estéril de dosis única según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en la que el envase de dosis única se construye de tal manera que el sello de la boquilla dispensadora se puede volver a fijar después de abrirlo para evitar el derramamiento o contaminación.
- 35 14. Un envase de dosis única, equipado con un cabezal de nebulización de aerosol y que contiene una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la formulación se puede suministrar como una nebulización de aerosol.
15. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para ser usada por administración tópica en el ojo o los anexos del ojo en el tratamiento de trastornos oculares; o  
 para ser usada por administración tópica en el ojo o los anexos del ojo en relación con la cirugía ocular (antes, durante o después de la intervención), u otros procedimientos oculares tales como inyección intravítrea o exploración del ojo; o  
 para usar en la irrigación del ojo antes de una operación o procedimiento ocular; o
- 45 para usar por administración en forma de gotas oftálmicas como agente contra infecciones; o  
 para usar en el tratamiento de infecciones del tejido ocular.