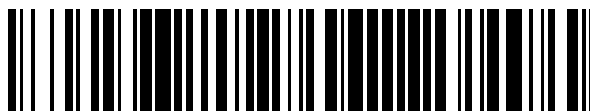


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 437**

51 Int. Cl.:

A61L 12/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2008 PCT/US2008/063877**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2008 WO08144494**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2008 E 08755679 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2155271**

54 Título: **Composiciones de fosfolípido para cuidado de lentes de contacto y preservación de composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

18.05.2007 US 938939 P

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

28.07.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GHOSH, MALAY;
CHOWHAN, MASOOD, A. y
SCHNEIDER, L. WAYNE.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 627 437 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 de fosfolípido para cuidado de lentes de contacto y preservación de composiciones farmacéuticas

Antecedentes de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que tienen actividad antimicrobiana, soluciones para tratar lentes de contacto que tienen actividad antimicrobiana, y al uso de fosfolípidos en tales composiciones y soluciones. Más específicamente, la invención se refiere al uso de compuestos de fosfolípidos de fórmula (I) en la preservación de diversos tipos de composiciones farmacéuticas de la contaminación microbiana, particularmente composiciones farmacéuticas oftálmicas, óticas y nasales. Además, la presente invención se refiere a métodos para desinfectar lentes de contacto.
- 10 Se requiere que numerosas composiciones farmacéuticas sean estériles, es decir, estén exentas de bacterias, hongos u otros microorganismos patógenos. Algunos ejemplos de tales composiciones incluyen:
- 15 soluciones y suspensiones que se inyectan en los cuerpos de seres humanos y otros mamíferos; cremas, nociones, soluciones u otras preparaciones que se aplican por vía tópica a heridas, rozaduras, quemaduras, erupciones, incisiones quirúrgicas, u otras condiciones donde la piel no está intacta; y diversos tipos de composiciones que se aplican directamente al ojo (por ejemplo, lágrimas artificiales, soluciones de irrigación, y productos farmacológicos), o se aplican a dispositivos que estarán en contacto con el ojo (por ejemplo, lentes de contacto).
- 20 Los tipos anteriores de composiciones se pueden fabricar en condiciones estériles a través de procedimientos que conocen bien los expertos en la materia. Sin embargo, una vez que se abre el envase de un producto, de un modo tal que la composición contenida en el mismo se expone a la atmósfera y a otras fuentes de contaminación microbiana potencial (por ejemplo, las manos de un paciente humano), la esterilidad del producto se puede ver comprometida. Tales productos se utilizan por lo general múltiples veces por el paciente, y por lo tanto se denomina frecuentemente que son de naturaleza de "múltiples dosis".
- 25 Existe la necesidad de un medio mejorado de preservación de composiciones farmacéuticas de la contaminación microbiana. Esta necesidad es particularmente relevante en los campos de las composiciones oftálmicas, óticas y nasales, en las que los agentes antimicrobianos utilizados para preservar las composiciones deben ser eficaces en la preservación de la contaminación microbiana de las composiciones a concentraciones que no sean tóxicas para los tejidos oftálmico, ótico y nasal.
- 30 Anteriormente, las composiciones oftálmicas de múltiples dosis han contenido generalmente uno o más preservantes antimicrobianos con el fin de prevenir la proliferación de bacterias, hongos y otros microbios. Tales composiciones pueden entrar en contacto con la córnea directa o indirectamente. La córnea es particularmente sensible a los agentes químicos exógenos. En consecuencia, con el fin de minimizar el potencial de efectos perjudiciales en la córnea, es preferente usar preservantes antimicrobianos que sean relativamente no tóxicos para la córnea, y usar tales preservantes en las concentraciones más bajas posibles, es decir, las cantidades mínimas requeridas con el fin de llevar a cabo sus funciones antimicrobianas.
- 35 En ocasiones, el equilibrio de la eficacia antimicrobiana y los efectos toxicológicos potenciales de los preservantes antimicrobianos es difícil de conseguir. Más específicamente, la concentración de un agente antimicrobiano necesaria para la preservación de formulaciones oftálmicas de la contaminación microbiana puede crear el potencial de efectos toxicológicos en la córnea y/o otros tejidos oftálmicos. El uso de concentraciones menores de los agentes antimicrobianos ayuda generalmente a reducir el potencial de tales efectos toxicológicos, pero las concentraciones
- 40 menores pueden ser insuficientes para conseguir el nivel requerido de eficacia biocida, es decir, de preservación antimicrobiana.
- 45 El uso de un nivel inadecuado de preservación antimicrobiana puede crear el potencial de contaminación microbiana de las composiciones y de las infecciones oftálmicas que resultan de tales contaminaciones. Esto es también un problema grave, dado que las infecciones oftálmicas que implican *Pseudomonas aeruginosa* u otros microorganismos virulentos pueden conducir a la pérdida de la función visual o incluso a la pérdida del ojo.
- De ese modo, existe la necesidad de un medio de mejorar la actividad de los agentes antimicrobianos para que se puedan utilizar concentraciones muy bajas de los agentes sin aumentar el potencial de efectos toxicológicos o someter a los pacientes a riesgos inaceptables de contaminación microbiana y a las infecciones oftálmicas resultantes.
- 50 Los fosfolípidos son lípidos que contienen fósforo compuestos principalmente por cadenas de ácidos grasos, un grupo fosfato y una base nitrogenada. De los lípidos presentes en la mayoría de las membranas celulares, son los fosfolípidos los que proporcionan los componentes estructurales para la membrana. Las moléculas de fosfolípido son

de naturaleza anfífilica y zwitteriónica, en las que las propiedades hidrófobas de tales moléculas se atribuyen a la presencia de cadenas largas de hidrocarburo y las propiedades hidrófilas de la molécula se atribuyen a las cargas que portan los grupos fosfato y amino. En un fosfolípido habitual, las propiedades de solubilidad de la molécula dependen de la longitud de la cadena o cadenas de hidrocarburo y de los grupos funcionales iónicos.

5 Los fosfolípidos se usan ampliamente en diversas áreas de la ciencia biológica, tales como en la industria cosmética, la industria farmacéutica y en la preparación de otros productos comerciales. En particular, se usan fosfolípidos (sintéticos o naturales) en la industria farmacéutica para preparar composiciones basadas en liposomas. En la actualidad, están disponibles en el mercado más de siete productos de liposomas en diversas disciplinas, y varios se encuentran en desarrollo. En todos los casos, los fármacos activos se encapsulan en vesículas de liposomas, están
10 disponibles en una forma de dosificación unitaria estéril, y no se utiliza ningún ingrediente preservante adicional.

Se describen usos adicionales de los fosfolípidos en la técnica médica y farmacéutica en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5,286,719 (Fost *et al.*), que desvela un método para proteger sustratos que son objeto de contacto de organismos virales infecciosos mediante el tratamiento de tales sustratos con cantidades viricidamente eficaces de una composición que contiene un fosfolípido sintético que se define en el mismo, y los documentos de
15 Patente de Estados Unidos con números 5,650,402 (Fost *et al.*) y 5,648,348 (Fost *et al.*), que desvelan fosfolípidos antimicrobianos que exhiben actividad antibacteriana y antifúngica de amplio espectro que son adecuados para su uso como agentes preservantes y/o desinfectantes en productos domésticos y para el cuidado personal. Sin embargo, estas referencias no desvelan el uso de los fosfolípidos solos para preservar una composición farmacéutica sin la necesidad de ingredientes preservantes convencionales, tales como cloruro de benzalconio.

20 El documento de Patente de Estados Unidos n.º 6,120,758 (Siddiqui *et al.*) desvela un sistema preservante para productos cosméticos, para el cuidado de la piel, y farmacéuticos aplicados por vía tópica (por ejemplo, preparaciones dermatológicas, óticas y oftálmicas), que incluye uno o más alcoholes bencílicos, AEDT disódico, y un ácido para-hidroxibenzoico, en una cantidad antimicrobiana eficaz, combinado con uno o más potenciadores seleccionados entre el grupo que consiste en ácido sórbico, sales de ácido sórbico, ácido benzoico, sales de ácido
25 benzoico y ciertos fosfolípidos. Sin embargo, no desvela que se puedan utilizar los fosfolípidos solos para preservar una composición farmacéutica de fármaco sin la necesidad de ingredientes preservantes convencionales, tales como cloruro de benzalconio, ni desvela el uso de las composiciones de fosfolípido para el cuidado de lentes de contacto.

El documento de Patente WO 95/27515 desvela composiciones que comprenden agua, peróxido de hidrógeno en una cantidad eficaz para desinfectar lentes de contacto, y un componente de fosfato cuaternario en una cantidad eficaz para preservar dicha composición.
30

Las lentes de contacto se exponen a un amplio espectro de microbios durante su uso normal y se ensucian relativamente pronto. Por lo tanto, se requiere la limpieza y la desinfección rutinarias de las lentes. Aunque la frecuencia de limpieza y desinfección puede variar algo entre los diferentes tipos de lentes y regímenes de cuidado de lentes, normalmente se requiere la limpieza y la desinfección diarias. La falta de limpieza y desinfección apropiadas de las lentes puede conducir a una multitud de problemas que varía de la simple incomodidad cuando se
35 portan las lentes a graves infecciones oculares. Las infecciones oculares causadas por microbios particularmente virulentos, tales como *Pseudomonas aeruginosa*, pueden conducir a la pérdida del ojo u ojos infectados si se dejan sin tratar o si se permite que alcancen un estadio avanzado antes de que se inicie el tratamiento. Por lo tanto, es extremadamente importante que los pacientes desinfecten sus lentes de contacto de acuerdo con el régimen prescrito por el optómetra o el oftalmólogo.
40

Desafortunadamente, los pacientes frecuentemente fallan en el seguimiento de los regímenes prescritos. Numerosos pacientes encuentran que los regímenes son difíciles de entender y/o complicados, y en consecuencia no cumplen con uno o más aspectos del régimen. Otros pacientes pueden tener una experiencia negativa con el régimen, tal como incomodidad ocular atribuible al agente desinfectante, y en consecuencia no desinfectan rutinariamente sus
45 lentes o se desvían de otro modo del régimen prescrito. En cualquier caso, se agrava el riesgo de infecciones oculares.

A pesar de la disponibilidad de diversos tipos de sistemas de desinfección de lentes de contacto, tales como calor, peróxido de hidrógeno, y otros agentes químicos, continúa existiendo la necesidad de sistemas mejorados que: 1) sean sencillos de usar, 2) tengan una actividad antimicrobiana potente, y 3) no sean tóxicos (es decir, no causen irritación ocular incluso si el sistema estuviera unido al material de lente). También existe la necesidad de agentes de desinfección químicos que retengan su actividad antimicrobiana en presencia de sales (por ejemplo, cloruro sódico) y otros componentes de composiciones utilizados para tratar las lentes de contacto.
50

La presente invención se refiere a la satisfacción de las necesidades citadas anteriormente.

Sumario de la invención

La presente invención se basa en el uso de compuestos de fosfolípidos sintéticos de fórmula (I) para mejorar la actividad antimicrobiana de composiciones farmacéuticas y preservar las composiciones farmacéuticas de la contaminación por microorganismos. La invención se refiere particularmente a composiciones oftálmicas, óticas y nasales de este tipo, pero también es aplicable a otros tipos diversos de composiciones farmacéuticas. La invención se refiere además a soluciones para el cuidado de lentes de contacto que contienen uno o más fosfolípidos sintéticos de fórmula (I) y a métodos para desinfectar lentes de contacto con tales soluciones.

Los fosfolípidos sintéticos utilizados en la presente invención tienen disposiciones moleculares únicas en las que un grupo fosfato se une a una funcionalidad amonio cuaternario a través de un grupo propenilo sustituido, y la funcionalidad amino cuaternario se une además al menos a una cadena larga de hidrocarburo. Tales disposiciones moleculares son las que hacen a los fosfolípidos de fórmula (I) altamente solubles en agua. En particular, la longitud de la cadena de hidrocarburo y los grupos funcionales iónicos son factores importantes a considerar para mantener la solubilidad y la eficacia de las moléculas para los usos que se describen en el presente documento.

La presencia de grupos funcionales amonio cuaternario también es una característica de los preservantes antimicrobianos conocidos, tales como cloruro de benzalconio, y poliquaternio-1. Estos grupos funcionales portan una carga positiva y en consecuencia tienden a interactuar con moléculas o iones cargados negativamente en solución. Tales interacciones pueden afectar adversamente la capacidad de los compuestos de amonio cuaternario para interactuar con sitios cargados negativamente en las paredes celulares de los microbios, comprometiendo de ese modo la actividad antimicrobiana de los compuestos.

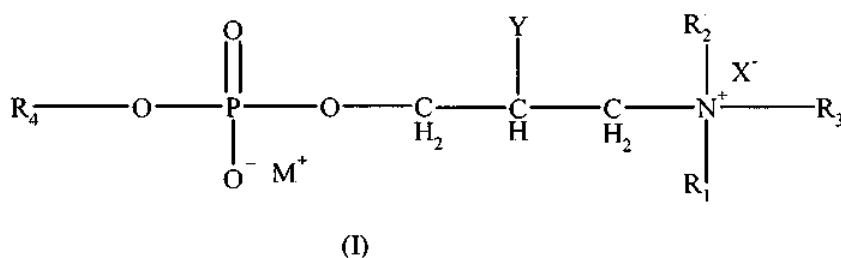
La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que los fosfolípidos sintéticos de fórmula (I) son potentes agentes antimicrobianos y son capaces de preservar las composiciones farmacéuticas de la contaminación microbiana sin el uso de agentes antimicrobianos convencionales, tales como cloruro de benzalconio o poliquaternio-1, pero son particularmente susceptibles a la desactivación en presencia de moléculas o iones cargados negativa y positivamente, por ejemplo, el sodio y el cloruro del cloruro sódico. Los iones sodio cargados positivamente del cloruro sódico compiten con la carga positiva del preservante para unirse a los sitios negativos del microorganismo, mientras que la presencia de iones cloruro cargados negativamente aumenta la probabilidad de interacción con los sitios cargados positivamente del preservante.

Los presentes inventores han descubierto que esta propiedad de los fosfolípidos sintéticos de fórmula (I) hace a estos compuestos particularmente útiles como preservantes antimicrobianos para composiciones farmacéuticas oftálmicas, debido a que los aniones encontrados en el fluido lacrimal del ojo, es decir, el fluido de las lágrimas, interactúan con los compuestos de fórmula (I) neutralizando de ese modo los compuestos. Esta neutralización reduce o evita de forma eficaz la irritación ocular que se ha asociado frecuentemente al uso de preservantes antimicrobianos de amonio cuaternario convencionales, particularmente cloruro de benzalconio. De ese modo, se ha descubierto que los fosfolípidos sintéticos de fórmula (I) son muy útiles para preservar las composiciones farmacéuticas de la contaminación microbiana durante el almacenaje, y tienen la ventaja adicional de ser muy suaves cuando se aplican al ojo humano, debido a los efectos de neutralización discutidos anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar como preservantes antimicrobianos para las composiciones de la presente invención en lugar de los agentes antimicrobianos convencionales conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, cloruro de benzalconio. Más específicamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preservan sin la necesidad de agentes preservantes antimicrobianos convencionales, tales como cloruro de benzalconio, bromuro de benzalconio, poliquaternio-1, clorhexidina, clorobutanol, cloruro de cetilpiridinio, parabenos, timerosal, dióxido de cloro y N,N-diclorotaurina.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones estériles que comprenden una cantidad preservante eficaz de un fosfolípido sintético de fórmula:



en la que:

R₁ y R₃ son alquilo (C₁-C₆);

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₁₆) opcionalmente sustituido con NHC(=O)-(CH₂)₁₀CH₃ o NHC(=O)-(CH₂)₁₂CH₃;

- 5 R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃, son como se han definido anteriormente;

X es halo;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en OH, O-alquilo (C₁-C₁₀) y O-alqueno (C₁-C₁₀); y

M se selecciona entre el grupo que consiste en sodio y potasio;

- 10 un tampón fisiológicamente adecuado, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, en las que la composición tiene una fuerza iónica de no más de 0,12, en las que la cantidad del compuesto de fórmula (I) es de un 0,001 % (p/v) a un 0,005 % (p/v), y cuya composición no contiene ningún otro agente antimicrobiano.

En las definiciones precedentes de los sustituyentes R₁, R₂, R₃, R₄, X, Y y M, y en cualquier parte, se entenderá que los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa:

- 15 El término "alqueno" incluye grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 30 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono, estando la cadena opcionalmente interrumpida con uno o más heteroátomos. Los hidrógenos de la cadena pueden estar sustituidos con otros grupos, tales como, halo, -CF₃, -NO₂, -NH₂, -CN, -OCH₃, -C₆H₅, -O-C₆H₅O-alquilo, -O-C₆H₅O-alqueno, p-NHC(=O)-C₆H₅-NHC(=O)-CH₃, -CH=NH, -NHC(=O)-Ph y -SH. Los grupos alqueno lineales o ramificados preferentes incluyen alilo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo o hexadecenilo.
- 20

- El término "alquilo" incluye grupos hidrocarburo alifáticos de cadena lineal o ramificada que están saturados y tienen de 1 a 30 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar interrumpidos con uno o más heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno, o azufre, y pueden estar sustituidos por otros grupos, tales como halo, -CF₃, -NO₂, -NH₂, -CN, -OCH₃, -C₆H₅, -O-C₆H₅O-alquilo, -O-C₆H₅O-alqueno, p-NHC(=O)-C₆H₅-NHC(=O)-CH₃, -CH=NH, -NHC(=O)-Ph y -SH. Los grupos alquilo lineales o ramificados preferentes incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, sec-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo o hexadecilo.
- 25

- El término "halo" significa un elemento de la familia de los halógenos. Los restos halo preferentes incluyen flúor, cloro, bromo o yodo.
- 30

- La disposición molecular única de los fosfolípidos sintéticos (es decir, en la que un grupo fosfato está unido a una funcionalidad amonio cuaternario a través de un grupo propenilo sustituido, y la funcionalidad amonio cuaternario está unida además al menos a una cadena larga de hidrocarburo) es la que los hace altamente solubles en agua. En particular, la longitud de la cadena de hidrocarburo y los grupos funcionales iónicos son factores importantes a considerar para mantener la solubilidad y la eficacia de las moléculas para los usos que se describen en el presente documento.
- 35

Los compuestos de fórmula (I) preferentes son aquellos en los que R₁ y R₃ son metilo; R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en (CH₂)₁₁CH₃, (CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₀CH₃ y (CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₂CH₃; R₄ es

- CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃, son como se han definido anteriormente; X es cloro; Y es OH; y M es sodio. Los compuestos más preferentes se identifican en la siguiente tabla:
- 40

SUSTITUYENTE	COMPUESTO N.º 1 (FOSFOLÍPIDO CDM)	COMPUESTO N.º 2 (FOSFOLÍPIDO PTC)	COMPUESTO N.º 3 (FOSFOLÍPIDO PTM)
R ₁	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
R ₂	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	-(CH ₂) ₃ -NHC(=O)-(CH ₂) ₁₀ CH ₃	-(CH ₂) ₃ -NHC(=O)-(CH ₂) ₁₂ CH ₃
R ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
R ₄	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{N}^+\text{---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{N}^+\text{---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_3\text{---NH---C(=O)---} \\ \text{(CH}_2\text{)}_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{N}^+\text{---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_3\text{---NH---C(=O)---} \\ \text{(CH}_2\text{)}_{12}\text{CH}_3$
X	Cl ⁻	Cl ⁻	Cl ⁻
Y	-OH	-OH	-OH
M ⁺	Na ⁺	Na ⁺	Na ⁺

El Compuesto número 1 es el compuesto de fórmula (I) más preferente.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos (véanse, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.286.719; 5.648.348 y 5.650.402) y/o adquirir en fuentes comerciales, tales como Uniquema (Cowick Hall, Snaith, Goole East Yorkshire, DN149AA).

- 5 Como se ha descrito anteriormente, los fosfolípidos sintéticos de fórmula (I) tienen disposiciones moleculares y propiedades físicas únicas con respecto a otros fosfolípidos que los hacen altamente solubles en agua y particularmente eficaces para los usos que se describen en el presente documento. La afinidad de los compuestos por interacciones iónicas es una de tales propiedades.

- 10 Se ha descubierto que la fuerza iónica de las composiciones de la presente invención es un factor importante para conseguir la preservación o desinfección de compuesto de fórmula (I). Más específicamente, las composiciones pierden actividad antimicrobiana cuando aumenta la concentración de agentes aniónicos en las composiciones. En consecuencia, es importante limitar la cantidad de solutos iónicos presentes en la composición de la presente invención, para que se evite la pérdida de actividad antimicrobiana que afecte adversamente la capacidad del compuesto de fórmula (I) para preservar las composiciones de la contaminación microbiana y/o para desinfectar las lentes de contacto. Este principio se ilustra además en el Ejemplo 2 posterior (véanse Formulaciones I a K). Por lo tanto, es preferente el uso de soluciones que tienen bajas fuerzas iónicas, es decir, bajas concentraciones de solutos iónicos tales como cloruro sódico. Algunos ejemplos de solutos iónicos incluyen cloruro potásico, cloruro de magnesio y cloruro de calcio. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "fuerza iónica" significa una medida de las interacciones electrostáticas promedio entre iones en un electrolito; es igual a la mitad de la suma de los términos obtenidos multiplicando la molalidad de cada ion por su valencia al cuadrado.

- Los compuestos de fórmula (I) también se pueden incluir en diversos tipos de composiciones farmacéuticas como preservantes, para que prevengan la contaminación microbiana de las composiciones. Los tipos de composiciones que se pueden preservar con los compuestos de fórmula (I) incluyen: (a) composiciones farmacéuticas oftálmicas, tales composiciones tópicas usadas en el tratamiento de glaucoma, infecciones, diversas enfermedades retinianas, alergias o inflamación; (b) composiciones farmacéuticas óticas, tales como composiciones tópicas usadas en el tratamiento de infecciones bacterianas o inflamación del oído; (c) composiciones farmacéuticas nasales, tales como composiciones tópicas usadas en el tratamiento de rinitis; (d) composiciones para tratar lentes de contacto, tales como productos y composiciones de limpieza para mejorar la comodidad ocular de los pacientes que portan las lentes de contacto; (e) otros tipos de composiciones oftálmicas, tales como productos lubricantes oculares, lágrimas artificiales, astringentes, etc.; (f) composiciones dermatológicas, tales como composiciones antiinflamatorias, así como champús y otras composiciones cosméticas; y (f) otros tipos diversos de composiciones farmacéuticas.

- La presente invención no se limita con respecto a los tipos de composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto o compuestos de fórmula (I) como preservantes, pero los compuestos son particularmente útiles en la preservación de composiciones oftálmicas, óticas y nasales de la contaminación microbiana. Los compuestos son particularmente útiles en estos tipos de composiciones debido a la capacidad de los compuestos para exhibir un efecto preservante a concentraciones muy bajas, sin afectar de forma adversa a los tejidos oftálmico, ótico y nasal. En particular, cuando el compuesto o compuestos de fórmula (I) se aplican al ojo, tienen un efecto considerablemente menor en los tejidos oculares debido a los efectos de neutralización iónica y/o dilución en presencia del fluido lacrimal, es decir, las lágrimas.

- 40 Las composiciones de la presente invención se pueden formular en forma de soluciones acuosas. Además, las composiciones se pueden formular en forma de suspensiones, geles, emulsiones y otras formas de dosificación conocidas por los expertos en la materia.

- Las composiciones oftálmicas, óticas y nasales de la presente invención se formularán para que sean compatibles con el ojo, oído, nariz y/o lentes de contacto que se van a tratar con las composiciones. Como será evidente para los expertos en la materia, las composiciones oftálmicas destinadas a aplicación directa al ojo se formularán para que tengan un pH y una tonicidad, es decir, una osmolalidad, que sean compatibles con el ojo. Esto requerirá normalmente un tampón para mantener el pH de la composición a o cerca del pH fisiológico (es decir, 7,4) y puede requerir un agente de ajuste de la tonicidad (por ejemplo, NaCl) para llevar la osmolalidad de la composición a un nivel que varíe de ligeramente hipotónico a isotónico, con respecto a las lágrimas humanas.

- 50 Las composiciones oftálmicas de la presente invención contendrán una cantidad preservante eficaz de uno o más fosfolípidos sintéticos de fórmula (I) y un vehículo oftálmicamente aceptable. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "vehículo oftálmicamente aceptable" significa una composición farmacéutica que tiene unas propiedades físicas (por ejemplo, pH y/o osmolalidad) que son fisiológicamente compatibles con los tejidos oftálmicos.

- 55 Un intervalo preferente de osmolalidad para las composiciones oftálmicas de la presente invención es de 150 a 350 miliOsmoles por kilogramo (mOsm/kg). Un intervalo de 200 a 300 mOsm/kg es particularmente preferente y una

osmolalidad de aproximadamente 275 mOsm/kg es la más preferente. El pH de las composiciones oftálmicas de la presente invención varía de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9,0.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener uno o más principios activos. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "principio activo" significa un compuesto que causa un efecto fisiológico para un fin terapéutico, por ejemplo, un compuesto que disminuye o controla la presión intraocular en el tratamiento de glaucoma, y por lo tanto funciona como un fármaco.

10 Las composiciones de la presente invención contendrán uno o más fosfolípidos sintéticos de fórmula (I). Las concentraciones de los compuestos en las composiciones dependerán del fin de su uso, por ejemplo, la preservación de composiciones farmacéuticas, y la ausencia o inclusión de otros agentes antimicrobianos. Las concentraciones que se determinan necesarias para los fines indicados anteriormente se pueden describir funcionalmente como "una cantidad eficaz para preservar" o variaciones de la misma como se describe a continuación. La expresión "eficaz para preservar" significa una cantidad de un agente antimicrobiano eficaz para producir el efecto deseado de preservación de las composiciones descritas en el presente documento de la contaminación microbiana, preferentemente una cantidad que, ya sea individualmente o en combinación con uno o 15 más agentes antimicrobianos adicionales, es suficiente para satisfacer los requisitos de eficacia preservativa de al menos la Farmacopea de los Estados Unidos ("USP"), 29ª revisión, The National Formulary, United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, MD 2256-2259. Las concentraciones usadas están en intervalo de 0,001 a 0,005 por ciento en peso/volumen (% p/v).

20 El principio o principios activos que se pueden incluir en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes oftálmicos, óticos o nasales que se pueden aplicar por vía tópica. Por ejemplo, tales agentes oftálmicos incluyen (pero no se limitan a): agentes antiglaucoma, tales como beta bloqueantes (por ejemplo, betaxolol y timolol), muscarínicos (por ejemplo, pilocarpina), prostaglandinas, inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, metazolamida y etoxzolamida), agonistas y antagonistas dopaminérgicos, y agonistas del receptor alfa adrenérgico, tales como para-amino clonidina (también conocida como apraclonidina) y brimonidina; 25 antiinfectivos, tales como ciprofloxacino; antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos, tales como suprofen, ketorolaco, dexametasona, rimexolona y tetrahidrocortisol; proteínas; factores de crecimiento, tales como EGF; y agentes antialérgicos, tales como cromolín sódico, emedastina y olopatadina. Otros ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, anticolinérgicos, agentes simpatomiméticos, agentes antiangiogénicos, agentes antipermeabilidad vascular, anestésicos, analgésicos, inhibidores de proteasa, agentes que impiden el transporte/movilidad celular, agentes anticitomegalovirus, modificadores de la respuesta inmune, agentes antineoplásicos. Las composiciones de la presente invención también pueden incluir combinaciones de principios activos. Las más preferentes son composiciones oftálmicas administrables por vía 30 tópica.

35 Como será evidente para los expertos en la materia, las composiciones de la presente invención pueden contener una gran diversidad de ingredientes, tales como agentes de tonicidad (por ejemplo, cloruro sódico, propilenglicol, manitol), tensioactivos (por ejemplo, polisorbato, Cremophor, y copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno), agentes de ajuste de la viscosidad (por ejemplo, hidroxipropil metil celulosa, otros derivados de celulosa, gomas y derivados de gomas), agentes de tamponamiento (por ejemplo, boratos, citratos, fosfatos, carbonatos) agentes de mejora de la comodidad (por ejemplo, goma de guar, goma de xantano y polivinilpirrolidona cuando sea apropiado y aplicable), adyuvantes de solubilización, agentes de ajuste de pH, antioxidantes, o agentes complejantes (por ejemplo, sal disódica del ácido (etilendinitrilo)-tetraacético, también denominada AEDT disódico, ácido nonil etilendiaminatriacético) y agentes estabilizantes. La capacidad de las composiciones de fórmula (I) para retener su actividad antimicrobiana en presencia de tales agentes es una ventaja significativa de la presente invención. 40

45 La formulación de las composiciones para el tratamiento de lentes de contacto (por ejemplo, desinfección y/o limpieza) implicará consideraciones similares a las descritas anteriormente para otros tipos de composiciones oftálmicas, así como consideraciones con respecto al efecto físico de las composiciones en los materiales de la lente de contacto y el potencial para la unión o absorción de los componentes de la composición por parte de las lentes. Las composiciones de desinfección de lentes de contacto de la presente invención se formularán preferentemente en forma de soluciones acuosas, así como en forma de suspensiones, geles, emulsiones, etc. Las composiciones 50 pueden contener una diversidad de agentes de tonicidad, tensioactivos, agentes de ajuste de la viscosidad y agentes de tamponamiento, como se ha descrito anteriormente.

55 Las composiciones descritas anteriormente se pueden usar para desinfectar lentes de contacto de acuerdo con procesos conocidos por los expertos en la materia. Más específicamente, las lentes se retirarán en primer lugar de los ojos de los pacientes, y a continuación se sumergirán en las composiciones durante un tiempo suficiente para desinfectar las lentes. La inmersión se conseguirá por lo general por medio de remojo de las lentes en una solución durante un período de tiempo que varía de unas pocas horas a una noche, es decir, de cuatro a ocho horas. A continuación, las lentes se aclararán y se colocarán en el ojo. Antes de la inmersión en las composiciones de desinfección, preferentemente las lentes se limpiarán y se aclararán.

Las composiciones y los métodos de la presente invención se pueden usar junto con diversos tipos de lentes de contacto, incluyendo tanto las lentes clasificadas generalmente como "duras" como las lentes clasificadas generalmente como "blandas", así como lentes permeables al gas rígidas y blandas. Tales lentes adecuadas pueden incluir lentes que contienen silicona y flúor así como tanto lentes de hidrogel como lentes que no son de hidrogel.

5 Además, no se espera que las composiciones de la presente invención decoloren las lentes de contacto coloreadas. Las composiciones de la presente invención comprenden un compuesto o compuestos de fosfolípido de fórmula (I) en una cantidad eficaz ya sea solos o en combinación con otros agentes antimicrobianos en un tampón fisiológicamente adecuado. Algunos ejemplos adecuados de una solución de desinfección, una solución de gotas de comodidad para un usuario de lente de contacto y una gota ocular lubricante se proporcionan en los Ejemplos y los
10 Ejemplos de Referencia 5-9 posteriores.

Como se ha descrito anteriormente, la cantidad de cada compuesto usada dependerá del fin del uso, por ejemplo, la desinfección de las lentes de contacto, y la ausencia o inclusión de otros agentes antimicrobianos. Las concentraciones que se determinan necesarias para los fines indicados anteriormente se describen funcionalmente como "una cantidad eficaz para desinfectar" o variaciones de la misma como se describe a continuación. La
15 expresión "eficaz para desinfectar" significa una cantidad de agente antimicrobiano eficaz para producir el efecto deseado de desinfección de las lentes de contacto reduciendo considerablemente el número de microorganismos viables presentes en las lentes, preferentemente en una cantidad que es suficiente para satisfacer los requisitos de desinfección de acuerdo con la Notificación de Premercado de la FDA (510k), Documento de Directrices para
20 Productos de Cuidado de Lentes de Contacto (1997) e ISO/FDIS 14729: Óptica oftálmica - Productos para el cuidado de lentes de contacto - Requisitos y métodos de ensayo microbiológicos para productos y regímenes para la gestión higiénica de las lentes de contacto (2001). Las concentraciones usadas están en el intervalo de un 0,001 a un 0,005 % p/v.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente el uso de los compuestos de fórmula (I) en las composiciones de la presente invención y para demostrar la actividad antimicrobiana de los compuestos.

25 EJEMPLO 1

La siguiente formulación representa un ejemplo de una formulación oftálmica preservada de la presente invención. En esta formulación, el compuesto de fosfolípido de fórmula (I) funciona para preservar la formulación de la contaminación microbiana durante el almacenamiento.

Composición de una formulación oftálmica preservada

Ingrediente	Concentración (% p/v)
Clorhidrato de Olopatadina	0,05-0,25
Fosfolípido de Fórmula (I)	0,001-0,005
AEDT disódico	0-0,05
Ácido bórico	0-2
Propilenglicol	0-2
Cloruro sódico	0-0,9
Ácido clorhídrico	c.s. hasta pH
Hidróxido sódico	c.s. hasta pH
Agua purificada	c.s. hasta 100
pH	c.s. hasta 6,0 - 8,0

30 Preparación de Formulación Oftálmica Preservada al 0,1 % (como Ejemplo de referencia): se combinaron clorhidrato de olopatadina (0,111 g) y ácido bórico (1,0 g) en agua purificada (-75 ml) y se agitaron durante aproximadamente 30 minutos. A esto se añadió propilenglicol (0,3 g), y a continuación cloruro sódico (0,5 g). La mezcla se agitó bien para disolver. Se añadió a la mezcla fosfolípido CDM (1,0 g de solución de trabajo al 1 % preparada en agua). Se
35 añadió una cantidad suficiente de agua purificada para llevar la formulación hasta ~95 g. El pH se ajustó a ~7,0, mediante la adición de solución de hidróxido sódico (1 N) y la cantidad de lote final se ajustó a continuación a 100 g por adición de agua purificada. La formulación se esterilizó por filtración a través de un filtro de membrana de 0,22 micrómetros en una campana de flujo laminar.

EJEMPLO 2

Se evaluó la actividad antimicrobiana de las formulaciones que se muestran en la siguiente Tabla 1, que contenían 0,0001-1 (% p/v) de un fosfolípido identificado anteriormente como Compuesto n.º 1 (Fosfolípido CDM), Compuesto n.º 2 (Fosfolípido PTC) o Compuesto n.º 3 (Fosfolípido PTM), con respecto a cinco microorganismos usados en un ensayo estándar de eficacia preservante antimicrobiana. La evaluación se llevó a cabo determinando el grado en el que la solución redujo una población inicial de aproximadamente 10^6 cfu/ml de microorganismos con el tiempo. La abreviatura "cfu" significa unidades formadoras de colonias. Los resultados de eficacia preservante para las formulaciones también se presentan en la Tabla 1. Se debería observar que las Formulaciones A a V tienen todas osmolalidades similares de aproximadamente 275 mOsm/kg mientras que difieren en la fuerza iónica relativa. Solo las Formulaciones B, F y N son de acuerdo con la invención. Las demás formulaciones se describen con fines de referencia.

TABLA 1
COMPOSICIONES DE VEHÍCULO DE FOSFOLÍPIDO PARA ESTUDIO PET

FORMULACIÓN	A	B	C	D	C (Repetición)	D (Repetición)	E
INGREDIENTE	CANTIDAD % (P/V)						
COMPUESTO N.º 1	0,0001	0,001	0,01	0,1	0,01	0,1	1,0
COMPUESTO N.º 2	0	0	0	0	0	0	0
COMPUESTO N.º 3	0	0	0	0	0	0	0
ÁCIDO BÓRICO	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
PROPILENGLICOL	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
CLORURO SÓDICO	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
FOSFATO SÓDICO DIBÁSICO, DODECAHIDRATO	0	0	0	0	0	0	0
GLICERINA	0	0	0	0	0	0	0
ÁCIDO CLORHÍDRICO	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH
HIDRÓXIDO SÓDICO	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH
AGUA PURIFICADA	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %
pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
FUERZA IÓNICA	0,0322	0,0322	0,0322	0,0347	0,0322	0,0347	0,0352
RESULTADOS DE PET (REDUCCIÓN EN UNIDADES LOG₁₀)							
<i>S. aureus</i> (6 horas)	0,0	0,0	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
<i>S. aureus</i> (24 horas)	0,0	0,0	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
<i>S. aureus</i> (7 días)	0,5	1,1	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
<i>S. aureus</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	4,9	4,9	NT
<i>S. aureus</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	4,9	4,9	NT
<i>P. aeruginosa</i> (6 horas)	0,4	0,4	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
<i>P. aeruginosa</i> (24 horas)	0,3	0,3	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
<i>P. aeruginosa</i> (7 días)	0,5	0,5	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
<i>P. aeruginosa</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	4,9	4,9	NT
<i>P. aeruginosa</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	4,9	4,9	NT

FORMULACIÓN	A	B	C	D	C (Repetición)	D (Repetición)	E
<i>E. coli</i> (6 horas)	0,1	0,0	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
<i>E. coli</i> (24 horas)	0,0	0,0	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
<i>E. coli</i> (7 días)	0,0	0,0	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
<i>E. coli</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	4,9	4,9	NT
<i>E. coli</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	4,9	4,9	NT
<i>C. albicans</i> (7 días)	0,0	0,0	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
<i>C. albicans</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	4,9	4,9	NT
<i>C. albicans</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	4,9	4,9	NT
<i>A. niger</i> (7 días)	1,0	1,1	2,1	5,0	5,1	1,1	5,0
<i>A. niger</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	5,1	0,7	NT
<i>A. niger</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	5,1	1,7	NT

TABLA 1 (CONTINUACIÓN)

FORMULACIÓN	F	G	H	I	J	K
INGREDIENTE	CANTIDAD % (P/V)					
COMPUESTO N.º 1	0,005	0,01	0,1	0,01	0,01	0,01
COMPUESTO N.º 2	0	0	0	0	0	0
COMPUESTO N.º 3	0	0	0	0	0	0
ÁCIDO BÓRICO	0	0	0	0	0	0
PROPILENGLICOL	1,1	1,1	1,1	0,4	0	0
CLORURO SÓDICO	0,25	0,25	0,25	0,7	0,7	0,85
FOSFATO SÓDICO DIBÁSICO, DODECAHIDRATO	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
GLICERINA	0	0	0	0	0,4	0
ÁCIDO CLORHÍDRICO	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH
HIDRÓXIDO SÓDICO	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH
AGUA PURIFICADA	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %
pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
FUERZA IÓNICA	0,0567	0,0567	0,0567	0,1297	0,1297	0,1603
RESULTADOS DE PET (REDUCCIÓN EN UNIDADES LOG₁₀)						
<i>S. aureus</i> (6 horas)	3,9	4,9	4,9	2,4	2,4	1,1
<i>S. aureus</i> (24 horas)	4,9	4,9	4,9	4,3	4,8	4,9
<i>S. aureus</i> (7 días)	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
<i>S. aureus</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>S. aureus</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>P. aeruginosa</i> (6 horas)	2,4	5,0	5,0	3,7	1,2	1,2

FORMULACIÓN	F	G	H	I	J	K
<i>P. aeruginosa</i> (24 horas)	2,6	5,0	5,0	4,9	2,3	2,3
<i>P. aeruginosa</i> (7 días)	2,5	5,0	5,0	< 2,5	< 1,5	< 1,5
<i>P. aeruginosa</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>P. aeruginosa</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>E. coli</i> (6 horas)	0,1	4,9	4,9	0,6	0,3	0,3
<i>E. coli</i> (24 horas)	0,2	4,9	4,9	0,9	0,5	0,5
<i>E. coli</i> (7 días)	4,3	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
<i>E. coli</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>E. coli</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>C. albicans</i> (7 días)	0,4	1,4	4,8	0,2	0,2	0,3
<i>C. albicans</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>C. albicans</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>A. niger</i> (7 días)	+0,1	0,3	3,0	0,6	0,0	0,0
<i>A. niger</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>A. niger</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT

TABLA 1 (CONTINUACIÓN)

FORMULACIÓN	L	M	N	O	P
INGREDIENTE	CANTIDAD % (P/V)				
COMPUESTO N.º 1	0	0	0	0	0
COMPUESTO N.º 2	0,01	0,1	0	0	0
COMPUESTO N.º 3	0	0	0,005	0,01	0,1
ÁCIDO BÓRICO	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
PROPILENGLICOL	1,0	1,0	0,3	0,3	0,3
CLORURO SÓDICO	0,25	0,25	0,15	0,15	0,15
FOSFATO SÓDICO DIBÁSICO, DODECAHIDRATO	0	0	0	0	0
GLICERINA	0	0	0	0	0
ÁCIDO CLORHÍDRICO	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH
HIDRÓXIDO SÓDICO	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH
AGUA PURIFICADA	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %
pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
FUERZA IÓNICA	0,0493	0,0513	0,0322	0,0322	0,0322
RESULTADOS DE PET (REDUCCIÓN EN UNIDADES LOG₁₀)					
<i>S. aureus</i> (6 horas)	5,0	5,0	1,2	4,9	4,9
<i>S. aureus</i> (24 horas)	5,0	5,0	4,0	4,9	4,9
<i>S. aureus</i> (7 días)	5,0	5,0	4,9	4,9	4,9
<i>S. aureus</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	NT
<i>S. aureus</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	NT

ES 2 627 437 T3

FORMULACIÓN	L	M	N	O	P
<i>P. aeruginosa</i> (6 horas)	4,9	4,9	4,2	4,8	4,8
<i>P. aeruginosa</i> (24 horas)	4,9	4,9	4,8	4,8	4,8
<i>P. aeruginosa</i> (7 días)	4,9	4,9	4,8	4,8	4,8
<i>P. aeruginosa</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	NT
<i>P. aeruginosa</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	NT
<i>E. coli</i> (6 horas)	5,0	5,0	0,1	4,9	4,9
<i>E. coli</i> (24 horas)	5,0	5,0	0,2	4,9	4,9
<i>E. coli</i> (7 días)	5,0	5,0	0,2	4,9	4,9
<i>E. coli</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	NT
<i>E. coli</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	NT
<i>C. albicans</i> (7 días)	4,9	4,9	1,5	5,1	5,1
<i>C. albicans</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	NT
<i>C. albicans</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	NT
<i>A. niger</i> (7 días)	4,0	4,0	1,9	2,8	4,4
<i>A. niger</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	NT
<i>A. niger</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	NT

TABLA 1 (CONTINUACIÓN)

FORMULACIÓN	Q	R	S	T	U	V
INGREDIENTE	CANTIDAD % (P/V)					
COMPUESTO N.º 1	0	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
COMPUESTO N.º 2	0	0	0	0	0	0
COMPUESTO N.º 3	0	0	0	0	0	0
ÁCIDO BÓRICO	0	0	0	0	0	0
PROPILENGLICOL	2	2	1,7	1,3	0,6	0
CLORURO SÓDICO	0	0	0,15	0,3	0,6	0,85
FOSFATO SÓDICO DIBÁSICO, DODECAHIDRATO	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
GLICERINA	0	0	0	0	0	0
ÁCIDO CLORHÍDRICO	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH
HIDRÓXIDO SÓDICO	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH	c.s. hasta pH
AGUA PURIFICADA	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %
pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
FUERZA IÓNICA	0,015	0,015	0,0406	0,0673	0,1175	0,1603
RESULTADOS DE PET (REDUCCIÓN EN UNIDADES LOG₁₀)						
<i>S. aureus</i> (6 horas)	NT	NT	NT	NT	NT	NT

FORMULACIÓN	Q	R	S	T	U	V
<i>S. aureus</i> (24 horas)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>S. aureus</i> (7 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>S. aureus</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>S. aureus</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>P. aeruginosa</i> (6 horas)	0,5	5,0	5,0	5,0	4,5	2,5
<i>P. aeruginosa</i> (24 horas)	0,9	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
<i>P. aeruginosa</i> (7 días)	0,4	5,0	5,0	5,0	5,0	0,0
<i>P. aeruginosa</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>P. aeruginosa</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>E. coli</i> (6 horas)	0,0	5,0	5,0	5,0	2,6	0,4
<i>E. coli</i> (24 horas)	0,1	5,0	5,0	5,0	3,4	0,9
<i>E. coli</i> (7 días)	0,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
<i>E. coli</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>E. coli</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>C. albicans</i> (7 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>C. albicans</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>C. albicans</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>A. niger</i> (7 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>A. niger</i> (14 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<i>A. niger</i> (28 días)	NT	NT	NT	NT	NT	NT

NT= no sometido a ensayo

- Los resultados de la Tabla 1 anterior demuestran la potente actividad antimicrobiana de los fosfolípidos sintéticos de fórmula (I). Los resultados también demuestran que la eficacia preservante depende en parte tanto de la concentración del fosfolípido presente como de la fuerza iónica de la composición. Las Formulaciones A a E conjuntamente, las Formulaciones F a H conjuntamente y las Formulaciones Q a V conjuntamente demuestran cada una que la eficacia preservante depende de la concentración, es decir, la eficacia preservante mejora a medida que aumenta la concentración de fosfolípidos (Compuesto n.º 1). Las formulaciones I a K conjuntamente demuestran que la eficacia preservante disminuye a medida que aumenta la fuerza iónica (con respecto a las formulaciones A a E y F a H) debido al aumento de la cantidad de concentración de cloruro sódico, cuando la concentración del fosfolípido (Compuesto n.º 1) se fija a 0,01.

Las siguientes formulaciones 3 a 9 son soluciones isotónicas acuosas. Se pueden preparar de una forma similar a la solución del Ejemplo 1 anterior.

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

Solución oftálmica (preservada con cloruro de benzalconio y fosfolípido)

Ingrediente	Concentración (% p/v)
Clorhidrato de olopatadina	0,111
Cloruro de benzalconio	0,005
Fosfolípido de Fórmula (I)	0,001-2
Fosfato sódico dibásico (anhidro)	0,5
Cloruro sódico	0,6
Ácido clorhídrico	c.s. hasta pH
Hidróxido sódico	c.s. hasta pH

ES 2 627 437 T3

Ingrediente	Concentración (% p/v)
Agua purificada	c.s. hasta 100
pH	c.s. hasta pH 7,0

EJEMPLO 4

Formulación ótica o nasal

Ingrediente	Concentración (% p/v)
Principio activo	0,01-5
Fosfolípido de Fórmula (I)	0,005
AEDT disódico	0,001-0,05
Fosfato sódico dibásico	0-1
Fosfato sódico monobásico	0-1
Cloruro sódico	0,5-0,9
Ácido clorhídrico	c.s. hasta pH
Hidróxido sódico	c.s. hasta pH
Agua purificada	c.s. hasta 100
pH	c.s. hasta 4,5 - 8,0

5 **EJEMPLO 5**

Solución desinfectante

Ingrediente	Concentración (% p/v)
Fosfolípido de Fórmula (I)	0,001-0,005
AEDT disódico	0,0001-0,05
Ácido bórico	0-2
Propilenglicol	0-1
Cloruro sódico	0,5-0,9
Ácido clorhídrico	c.s. hasta pH
Hidróxido sódico	c.s. hasta pH
Agua purificada	c.s. hasta 100
pH	c.s. hasta 6,0-8,0

EJEMPLO 6

Solución de gota de comodidad para lentes de contacto

Ingrediente	Concentración (% p/v)
Fosfolípido de Fórmula (I)	0,001-0,005
AEDT disódico	0,0001-0,05
Fosfato sódico dibásico	0-1
Fosfato sódico monobásico	0-1
Povidona	0-2
Cloruro sódico	0,5-0,9

ES 2 627 437 T3

Ingrediente	Concentración (% p/v)
Ácido clorhídrico	c.s. hasta pH
Hidróxido sódico	c.s. hasta pH
Agua purificada	c.s. hasta 100
pH	c.s. hasta 5,0 - 8,0

EJEMPLO 7

Gota ocular lubricante

Ingrediente	Concentración (% p/v)
Fosfolípido de Fórmula (1)	0,001-0,005
AEDT disódico	0-0,05
Dextrano T 70	0-3
Hidroxipropil metilcelulosa	0-0,5
Bicarbonato sódico	0-2
Cloruro sódico	0,5-0,9
Cloruro potásico	0,05-0,2
Ácido clorhídrico	c.s. hasta pH
Hidróxido sódico	c.s. hasta pH
Agua purificada	c.s. hasta 100
pH	c.s. hasta 6,5 -7,8

5 EJEMPLO DE REFERENCIA 8

Gota ocular lubricante

Ingrediente	Concentración (% p/v)
HP-Guar	0,16
Fosfolípido CDM	0,01
Ácido bórico	0,7
Sorbitol	1,4
Polietilenglicol	0,4
Propilenglicol	0,3
Cloruro potásico	0,12
Cloruro sódico	0,1
Cloruro de calcio	0,0053
Cloruro de magnesio	0,0064
Cloruro de cinc	0,00015
AMP-95	0,6
Hidróxido sódico	c.s. hasta pH
Ácido clorhídrico	c.s. hasta pH
Agua purificada	c.s. hasta 100
pH	c.s. hasta pH 7,9

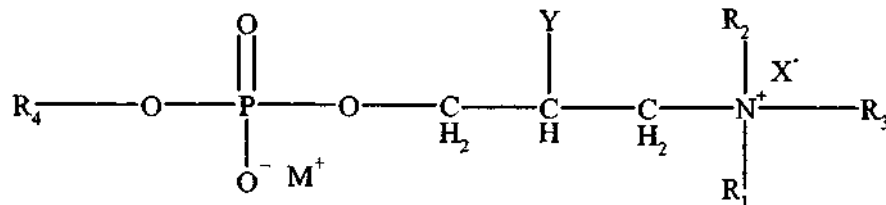
EJEMPLO DE REFERENCIA 9

Gota ocular lubricante

Ingrediente	Concentración (% p/v)
HP 8A-Guar	0,16-019
Fosfolípido CDM	0,01
Ácido bórico	0,63
Sorbitol	1,26
Polietilenglicol	0,4
Propilenglicol	0,3
Cloruro potásico	0,12
Cloruro sódico	0,1
Cloruro de calcio	0,0053
Cloruro de magnesio	0,0064
Cloruro de cinc	0,00135
AMP-95	0,513
Hidróxido sódico	c.s. hasta pH
Ácido clorhídrico	c.s. hasta pH
Agua purificada	c.s. hasta 100
pH	c.s. hasta pH 7,4-7,9

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica estéril que comprende una cantidad preservante eficaz de un compuesto de la siguiente fórmula,



(I)

5 en la que:

R₁ y R₃ son alquilo (C₁-C₆);

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₁₆) opcionalmente sustituido con NHC(=O)-(CH₂)₁₀CH₃ o NHC(=OHCH₂)₁₂CH₃;

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X,

10 en la que R₁, R₂, y R₃, son como se han definido anteriormente;

X es halo;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en OH, O-alquilo (C₁-C₁₀) y O-alquenilo (C₁-C₁₀);

M se selecciona entre el grupo que consiste en sodio y potasio;

15 un tampón fisiológicamente adecuado, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, en la que la composición tiene una fuerza iónica no mayor de 0,12, en la que la cantidad del compuesto de fórmula (I) es de un 0,001 % (p/v) a un 0,005 % (p/v), y cuya composición no contiene otros agentes antimicrobianos.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que:

R₁ y R₃ son metilo;

20 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en (CH₂)₁₁CH₃, (CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₀CH₃, y (CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₂CH₃;

R₄ es CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃, son como se han definido anteriormente;

X es cloro;

Y es OH; y

M es sodio.

25 3. La composición de la reivindicación 2 en la que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en el Fosfolípido CDM que es un compuesto de fórmula (I), en la que:

R₁ y R₃ son metilo;

R₂ es -(CH₂)₁₁CH₃;

R₄ es -CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃ son como se han definido anteriormente;

30 X es cloro;

Y es OH; y

M es sodio,

el Fosfolípido PTC que es un compuesto de fórmula (I), en la que:

R₁ y R₃ son metilo;

5 R₂ es $-(\text{CH}_2)_3\text{-NHC(=O)-}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$;

R₄ es $-\text{CH}_2\text{CH(Y)CH}_2\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{X}^-$, en la que R₁, R₂, y R₃ son como se han definido anteriormente;

X es cloro;

Y es OH; y

M es sodio,

10 y el Fosfolípido PTM que es un compuesto de fórmula (I), en la que:

R₁ y R₃ son metilo;

R₂ es $-(\text{CH}_2)_3\text{-NHC(=O)-}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$;

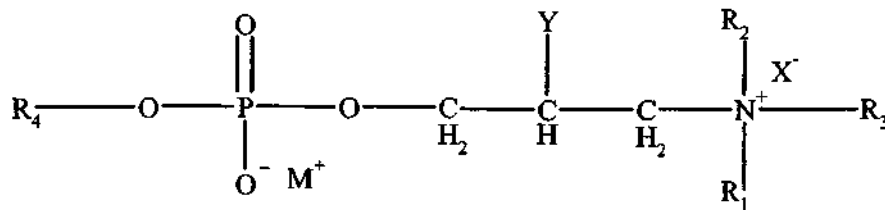
R₄ es $\text{CH}_2\text{CH(Y)CH}_2\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{X}^-$, en la que R₁, R₂, y R₃ son como se han definido anteriormente;

X es cloro;

15 Y es OH; y

M es sodio.

4. Método para preservar una composición farmacéutica de la contaminación microbiana que comprende añadir a la composición una cantidad preservante eficaz de un compuesto de la siguiente fórmula,



(I)

20 en la que:

R₁ y R₃ son alquilo (C₁-C₆);

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₁₆) opcionalmente sustituido con NHC(=O)-(CH₂)₁₀CH₃ o NHC(=O)-(CH₂)₁₂CH₃;

25 R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃, son como se han definido anteriormente;

X es halo;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en OH, O-alquilo (C₁-C₁₀) y O-alquenilo (C₁-C₁₀); y

M se selecciona entre el grupo que consiste en sodio y potasio,

y un tampón fisiológicamente adecuado, en la que la composición tiene una fuerza iónica no mayor de 0,12, en la que la cantidad del compuesto de fórmula (I) es de un 0,001 % (p/v) a un 0,005 % (p/v), y cuya composición no contiene otros agentes antimicrobianos.

5. El método de la reivindicación 4 en el que,

5 R₁ y R₃ son metilo;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en (CH₂)₁₁CH₃, (CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₀CH₃, y (CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₂CH₃;

R₄ es CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃, son como se han definido anteriormente;

X es cloro;

10 Y es OH; y

M es sodio.

6. El método de la reivindicación 5 en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en el Fosfolípido CDM que es un compuesto de fórmula (I), en la que:

R₁ y R₃ son metilo;

15 R₂ es -(CH₂)₁₁CH₃;

R₄ es -CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃ son como se han definido anteriormente;

X es cloro;

Y es OH; y

M es sodio,

20 el Fosfolípido PTC que es un compuesto de fórmula (I), en la que:

R₁ y R₃ son metilo;

R₂ es -(CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₀CH₃;

R₄ es -CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃ son como se han definido anteriormente;

X es cloro;

25 Y es OH; y

M es sodio,

y el Fosfolípido PTM que es un compuesto de fórmula (I), en la que:

R₁ y R₃ son metilo;

R₂ es -(CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₂CH₃;

30 R₄ es CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃ son como se han definido anteriormente;

X es cloro;

Y es OH; y

M es sodio.

7. Solución para tratar lentes de contacto, que comprende la composición de acuerdo con la reivindicación 1.

8. La solución de la reivindicación 7, en la que,

R₁ y R₃ son metilo;

5 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en (CH₂)₁₁CH₃, (CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₀CH₃, y (CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₂CH₃;

R₄ es CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃, son como se han definido anteriormente;

X es cloro;

Y es OH; y

M es sodio.

10 9. La solución de la reivindicación 8 en la que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en el Fosfolípido CDM que es un compuesto de fórmula (I), en la que:

R₁ y R₃ son metilo;

R₂ es -(CH₂)₁₁CH₃;

R₄ es -CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃ son como se han definido anteriormente;

15 X es cloro;

Y es OH; y

M es sodio,

el Fosfolípido PTC que es un compuesto de fórmula (I), en la que:

R₁ y R₃ son metilo;

20 R₂ es -(CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₀CH₃;

R₄ es -CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃ son como se han definido anteriormente;

X es cloro;

Y es OH; y

M es sodio,

25 y el Fosfolípido PTM que es un compuesto de fórmula (I), en la que:

R₁ y R₃ son metilo;

R₂ es -(CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₂CH₃;

R₄ es CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃ son como se han definido anteriormente;

X es cloro;

30 Y es OH; y

M es sodio.

10. Método para desinfectar una lente de contacto, que comprende poner en contacto la lente con una solución de acuerdo con la reivindicación 7.

11. El método de la reivindicación 10 en el que:

R₁ y R₃ son metilo;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en (CH₂)₁₁CH₃, (CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₀CH₃, y (CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₂CH₃;

5 R₄ es CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃, son como se han definido anteriormente;

X es cloro;

Y es OH; y

M es sodio.

10 12. El método de la reivindicación 11 en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en el Fosfolípido CDM que es un compuesto de fórmula (I), en la que:

R₁ y R₃ son metilo;

R₂ es -(CH₂)₁₁CH₃;

R₄ es -CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃ son como se han definido anteriormente;

X es cloro;

15 Y es OH; y

M es sodio,

el Fosfolípido PTC que es un compuesto de fórmula (I), en la que:

R₁ y R₃ son metilo;

R₂ es -(CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₀CH₃;

20 R₄ es -CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃ son como se han definido anteriormente;

X es cloro;

Y es OH; y

M es sodio,

y el Fosfolípido PTM que es un compuesto de fórmula (I), en la que:

25 R₁ y R₃ son metilo;

R₂ es -(CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₂CH₃;

R₄ es CH₂CH(Y)CH₂N⁺R₁R₂R₃X⁻, en la que R₁, R₂, y R₃ son como se han definido anteriormente;

X es cloro;

Y es OH; y

30 M es sodio.

13. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición es oftálmica, ótica o nasal.