

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 552**

51 Int. Cl.:

A61K 31/56

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2007 E 14162854 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 2772258**

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

30 Prioridad:

14.03.2006 US 782629 P

29.09.2006 US 848315 P

07.12.2006 US 636293

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.02.2021

73 Titular/es:

CLS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

168 Second Avenue, Suite 331

New York NY 10003, US

72 Inventor/es:

SAMSON, MICHAEL C.;

LIANG, BO y

CAPRIOTTI, MR. JOSEPH A.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 807 552 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones oftálmicas que comprenden povidona yodada

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] La conjuntivitis infecciosa es un trastorno oftálmico caracterizado por la inflamación de la conjuntiva secundaria a la invasión de un microbio. Los microbios capaces de causar conjuntivitis en humanos incluyen bacterias (incluidas *Mycobacteria* sp), virus, hongos o amebas. El tratamiento actual para la conjuntivitis bacteriana consiste en gotas antibióticas. Debido a que las gotas antibióticas no son efectivas contra la conjuntivitis viral, el tratamiento de tales infecciones consiste solo en aliviar los síntomas. Los tratamientos para la conjuntivitis por hongos y amebas consisten en una pequeña selección de medicamentos que carece de actividad antibacteriana o antiviral y que, además, es tóxica para la superficie ocular.

[0002] El diagnóstico de los diversos agentes causales, como bacterias, virus u hongos, en la conjuntivitis infecciosa no es económicamente factible porque el diagnóstico preciso requiere un cultivo de laboratorio sofisticado que no se integra fácilmente en la práctica médica promedio. Debido a que el diagnóstico preciso no es práctico, se presume que la mayoría de las conjuntivitis es bacteriana sin cultivo y se trata con antibióticos. El tratamiento con antibióticos es subóptimo porque es ineficaz contra la conjuntivitis viral o fúngica.

[0003] El uso de esteroides se aborda con precaución en el contexto de una infección ocular. Si bien los esteroides pueden tener el beneficio de reducir la gravedad de la inflamación en una infección aguda, también se sabe que aumentan la susceptibilidad a ciertas infecciones.

[0004] Los corticosteroides tópicos se utilizan habitualmente para controlar la inflamación ocular. Su mecanismo de acción implica la inhibición de la respuesta inmune y la posterior destrucción del tejido que puede causar una inflamación exuberante. El corticosteroide tiene el efecto secundario indeseable de limitar la capacidad intrínseca del cuerpo para combatir infecciones. De hecho, el uso inoportuno de esteroides puede empeorar el curso de una infección secundaria a micobacterias, virus u hongos. Por lo tanto, el uso de un medicamento combinado antimicrobiano-esteroide en infecciones oculares se recomienda solo bajo la observación cuidadosa de un oftalmólogo capacitado debido a estos riesgos significativos. De hecho, Tobradex^R (Alcon), el fármaco antimicrobiano-esteroide oftálmico combinado más comúnmente recetado, enumera específicamente la "enfermedad viral de la córnea y la conjuntiva, la infección por micobacterias y la infección por hongos" como contraindicaciones absolutas para su uso. Claramente, estos medicamentos combinados no estaban destinados a ser utilizados frente a la conjuntivitis infecciosa en la que no se puede confirmar la infección bacteriana.

[0005] En resumen, no existe actualmente fármaco antimicrobiano no oftálmico con actividad amplia contra todas las causas de la conjuntivitis o queratitis, y actualmente no hay fármacos de combinación aprobados antimicrobiano/esteroide, o antimicrobiano/no esteroideo antiinflamatorio que pueden usarse de manera segura en conjuntivitis infecciosa o queratitis que potencialmente pueden ser de origen viral o fúngico.

[0006] El documento US 5 126 127 describe soluciones de Povidona-Yodo y métodos para preparar las mismas.

[0007] El documento EP 0 317 405 describe una solución oftálmica que comprende povidona yodada en asociación con un vehículo oftálmico.

[0008] El documento US 5 232 692 describe composiciones que comprenden una solución acuosa de povidona yodada y métodos para aplicar las composiciones.

[0009] El documento EP 0 476 777 describe preparaciones oftálmicas que comprenden una solución de povidona yodada en un envase primario estéril.

[0010] El documento WO 2004/087043 describe una composición oftálmica que comprende una quinolona o un aminoglucósido, un corticosteroide, una ciclodextrina y otros excipientes en un vehículo líquido.

[0011] El documento WO 02/100437 describe composiciones oftálmicas que comprenden un fármaco oftálmico y un compuesto de polisacárido lineal para administración al ojo.

SUMARIO DE LA INVENCION

Las realizaciones de la invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas.

[0013] En una realización, la invención se refiere a una composición adecuada para la administración tópica a un ojo, eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de una infección por un microorganismo o un trastorno de al menos un tejido del ojo, que comprende

a) povidona yodo en una concentración entre 0,01% y 10%,

b) un esteroide seleccionado del grupo que consiste en prednisolona, prednisona y sales, ésteres y una combinación de los mismos, y

c) opcionalmente un agente antiinflamatorio.

[0014] En otra realización, la invención está dirigida a la composición definida anteriormente para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del ojo o una infección por un microorganismo de al menos un tejido del ojo, donde la composición se va a administrar en una o más dosis de la composición definida anteriormente para dicho ojo.

[0015] La presente divulgación proporciona una composición oftálmica compuesta de povidona yodada al 0,01% - 10% (peso/peso o peso/volumen) en combinación con un medicamento anti-inflamatorio, un esteroide, o una combinación de anti-inflamatorio y un esteroide. En una realización preferida, la povidona yodada (PVP-I) está entre 0,1% y 2,5%, entre 0,5 y 2%, entre 0,75 y 2%, entre 0,8 y 2%, entre 0,9 y 2%, entre 1% y 2% o entre 1% y 1,5%. En otra realización, el peso total de PVP-I, antiinflamatorio y esteroide está entre 0,1% y 4,5%. Esta solución es útil en el tratamiento de infecciones de la conjuntiva y la córnea. El amplio espectro de povidona yodada permitiría que esta combinación se use en casos de infección ocular conjuntival o corneal causada por micobacterias, virus, hongos y ameba; esto se distingue de las composiciones oftálmicas antimicrobianas-esteroides combinadas disponibles actualmente, que están contraindicadas en las infecciones mencionadas anteriormente. Además, la solución será útil en la profilaxis infecciosa y el control inflamatorio de pacientes que se recuperan de una cirugía oftálmica reciente. No existen combinaciones antimicrobianas/antiinflamatorias o antimicrobianas/esteroides disponibles actualmente útiles para infecciones virales, fúngicas, micobacterianas y amebianas en el período postoperatorio.

[0016] Una realización de la invención está dirigida a una composición oftálmica adecuada para la administración tópica a un ojo, eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de una infección por un microorganismo o un trastorno de al menos un tejido de ojo. La profilaxis puede ser, por ejemplo, la profilaxis de la infección después de la cirugía, la profilaxis de la infección después del nacimiento para el recién nacido o la profilaxis del contacto accidental con material contaminante. Puede producirse un contacto accidental con material contaminante, por ejemplo, durante una cirugía o durante el procesamiento de alimentos. La composición comprende povidona yodada en una concentración entre 0,01% a 10% y un antiinflamatorio, un esteroide o una combinación de los mismos.

[0017] El ojo de mamíferos se puede dividir en dos segmentos principales: el segmento anterior y el segmento posterior. El segmento anterior es el tercio frontal del ojo que incluye los tejidos frente al humor vítreo: la córnea, el iris, el cuerpo ciliar y el cristalino. Dentro del segmento anterior hay dos espacios llenos de líquido: la cámara anterior y la cámara posterior. La cámara anterior se encuentra entre la superficie posterior de la córnea (es decir, el endotelio corneal) y el iris. La cámara posterior se encuentra entre el iris y la cara frontal del vítreo: el segmento posterior es la parte posterior de dos tercios del ojo que incluye la membrana hialoide anterior y todos los tejidos detrás de él: humor vítreo, retina, coroides y nervio óptico. En algunos animales, la retina contiene una capa reflectante (el tapetum lucidum) que aumenta la cantidad de luz que percibe cada célula fotosensible, lo que permite que el animal vea mejor en condiciones de poca luz.

[0018] Fue sorprendente descubrir que las formulaciones de povidona yodada combinadas con esteroides, cuando estaban presentes en un rango de pH adecuado, eliminaban el efecto irritante no deseado de PVP-I en el ojo. La invención proporciona suspensiones acuosas de pH estable de fármacos insolubles en agua que permanecen en dicho estado incluso después de largos períodos de almacenamiento.

[0019] En una realización preferida, la composición oftálmica contiene povidona-yodo en una concentración entre 0,1% y 2,5% en peso, o más preferiblemente, entre 0,5% y 2% en peso. En otra realización preferida, la composición oftálmica tiene un peso total de povidona yodada, un antiinflamatorio, un esteroide entre 0,1% a 2,5% (peso a volumen, o peso a peso) o entre 0,1% a 4,5%.

[0020] El esteroide de la composición oftálmica puede estar a una concentración de entre 0,01 y 10%. En una realización preferida, el esteroide está a una concentración de entre 0,05 y 2%.

[0021] La composición oftálmica puede comprender además (1) un anestésico tópico que alivia el dolor (2) una penetración potenciadora que mejora la penetración de la povidona yodada en los tejidos del ojo (esto puede ser un anestésico tópico) (3) un conservante antimicrobiano, que, por ejemplo, puede estar en una concentración de aproximadamente 0,001% a 1,0% en peso; (4) un codisolvente o un agente de superficie no iónico - tensioactivo, que, por ejemplo, puede ser de aproximadamente 0,01% a 2% en peso; (5) agente que aumenta la viscosidad, que, por ejemplo, puede ser de aproximadamente 0,01% a 2% en peso; y (6) un vehículo oftálmico adecuado.

[0022] La composición oftálmica puede estar en la forma de una solución, una suspensión, una emulsión, una pomada, una crema, un gel, o un vehículo de liberación controlada/liberación sostenida. Por ejemplo, la composición puede estar en forma de una solución para lentes de contacto, enjuague ocular o gotas para los ojos.

[0023] La composición oftálmica se puede usar para el tratamiento y/o profilaxis de una infección por un microorganismo. El microorganismo puede ser una bacteria, un virus, un hongo o una ameba, un parásito o una combinación de los mismos. La bacteria puede ser una micobacteria. Además, la solución puede usarse para tratar o para la profilaxis de trastornos tales como conjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerosa, queratitis epitelial, queratitis estromal y queratitis relacionada con el virus del herpes.

[0024] Por ejemplo, la composición oftálmica de la invención puede comprender lo siguiente: 0,5 a 2% (p/p) de complejo de polivinilpirrolidona-yodo; 0,05 a 2% (p/p) de esteroides; 0,005% a 0,02% (p/p) EDTA (ácido etilendiaminotetraacético); 0,01 a 0,5% (p/p) de cloruro de sodio; 0,02 a 0,1% (p/p) de tiloxapol; 0,5% a 2% (p/p) de sulfato de sodio; y 0,1 a 0,5% (p/p) de hidroxietilcelulosa; en un rango de pH de 5 a 7. Más específicamente, la composición oftálmica puede comprender lo siguiente: complejo de polivinilpirrolidona-yodo al 1,0% (p/p); 0,1% (p/p) de esteroides; 0,01% (p/p) de EDTA deshidratado; 0,3% (p/p) de sal de cloruro de sodio; 0,05% (p/p) de tiloxapol; 1,2% (p/p) de sulfato de sodio; y 0,25% (p/p) de hidroxietilcelulosa; a un rango de pH de 5,5 a 6,5. En una realización, la composición consiste esencialmente en 0,5 a 2% (p/p) de complejo de polivinilpirrolidona-yodo; 0,05 a 2% (p/p) de esteroides; 0,005% a 0,02% (p/p) EDTA (ácido etilendiaminotetraacético); 0,01 a 0,5% (p/p) de cloruro de sodio; 0,02 a 0,1% (p/p) de tiloxapol; 0,5% a 2% (p/p) de sulfato de sodio; y 0,1 a 0,5% (p/p) de hidroxietilcelulosa; en un rango de pH de 5 a 7. En otra realización, la composición consiste esencialmente en un complejo de polivinilpirrolidona-yodo al 1,0% (p/p); 0,1% (p/p) de esteroides; 0,01% (p/p) de sal disódica de EDTA; 0,3% (p/p) de sal de cloruro de sodio; 0,05% (p/p) de tiloxapol; 1,2% (p/p) de sulfato de sodio; y 0,25% (p/p) de hidroxietilcelulosa; a un rango de pH de 5,5 a 6,5.

[0025] Se sabe, por supuesto, que el EDTA puede estar en muchas formas, tales como una sal de ácido, de disodio, o tetrasodio libres. El esteroide puede ser prednisolona o prednisona. Estos esteroides pueden estar en su forma de fosfato de sodio (p. ej., fosfato de sodio de prednisolona o fosfato de sodio de prednisona) o en forma de acetato (p. ej., acetato de prednisolona o acetato de prednisona). La prednisolona es un metabolito activo de prednisona y se entiende que se puede usar prednisona en lugar de prednisolona.

[0026] En una realización preferida, la composición oftálmica retiene al menos 90% de su PVP-I y al menos 90% de su esteroide después de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses o 1 año después de que se fabrica. Esto se puede lograr, al menos, produciendo la composición oftálmica de acuerdo con la fórmula mencionada anteriormente (por ejemplo, dos párrafos anteriores). Esta estabilidad se mantiene incluso cuando la composición se almacena a temperatura ambiente en un ambiente interior iluminado de 100 lux a 1000 lux. En una realización preferida, la composición es una solución acuosa.

[0027] En otra realización, la invención está dirigida a una composición oftálmica de la invención para uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno del ojo o una infección por un microorganismo de al menos un tejido del ojo que comprende la etapa de administrar una de las dosis más de dicha composición oftálmica, para el ojo. El trastorno ocular puede ser, por ejemplo, una infección por microorganismos de al menos un tejido del ojo, conjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerosa, queratitis epitelial, queratitis estromal y queratitis relacionada con el virus del herpes. El microorganismo puede ser una bacteria (p. ej., microbacterias), virus, hongos o amebas.

[0028] En el método, el tratamiento puede comprender la administración de una solución de la invención, donde la suma de la povidona yodada, el anti-inflamatorio, y el esteroide es de entre 0,001 mg a 5 mg por dosis. Además, el volumen de dosis puede estar entre 10 microlitros y 200 microlitros o entre 50 microlitros y 80 microlitros; aproximadamente una gota por ojo. La administración puede ser de 1 a 24 veces al día, de 2 a 4 veces al día o de 2 a 24 veces al día.

[0029] En una realización, el método comprende además una etapa de almacenamiento de la solución durante al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses, al menos seis meses, o al menos un año antes de que se administra. El almacenamiento puede estar en una botella transparente (un contenedor que no bloquea sustancialmente la luz) en un entorno iluminado. Un ambiente iluminado puede ser, por ejemplo, un ambiente iluminado interior con aproximadamente 100 lux a 1000 lux de luz.

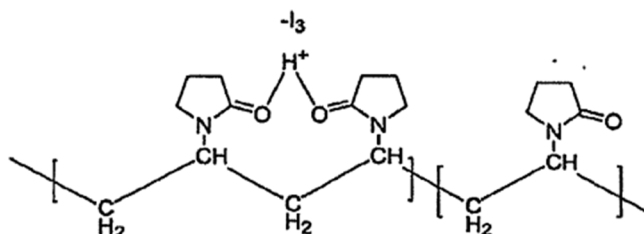
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0030] En una realización preferida, las composiciones de la presente invención se administran por vía tópica. El rango de dosificación es de 0,001 a 5,0 mg/por ojo; en donde las cifras de masa citadas representan la suma de los tres componentes: antiinflamatorio, povidona yodada y anestésico tópico. Se entiende que la dosis para un ojo es aproximadamente una gota de solución. Una gota de solución puede estar entre 10 ml y 200 ml, entre 20 ml y 120 ml, o entre aproximadamente 50 ml (microlitros) y aproximadamente 80 ml de solución o cualquier valor intermedio. Por ejemplo, los dispensadores como las pipetas pueden dispensar gotas de fluido de al menos 1 ml a 300 ml y cualquier valor intermedio.

[0031] En una realización preferida, la solución se puede administrar como una gota ocular usando cualquiera de los muchos tipos de dispensadores de gotas para los ojos en el mercado. Aunque no se requiere, el recipiente para las

composiciones de la invención puede ser transparente, translúcido y opaco y puede contener otras propiedades o combinación de propiedades tales como revestimiento de vidrio, a prueba de manipulaciones, envasado en alícuotas de dosis únicas o pocas, y una combinación de las mismas.

[0032] La povidona yodada tiene la siguiente estructura química:



[0033] Antiinflamatorios adecuados para las composiciones y métodos de la invención incluyen, al menos, los siguientes: fumarato de ketotifeno, diclofenaco sódico, flurbiprofeno, trometamina ketorlac, suprofen, celecoxib, naproxeno, rofecoxib o un derivado o combinación de los mismos. El ketorolaco (también llamado ketorlac, o ketorolaco trometamina) es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) en la familia de los ácidos propiónicos.

[0034] Esteroides adecuados para las composiciones de la invención y las composiciones para uso de acuerdo con la invención incluyen, prednisolona, prednisona, acetato de prednisolona, fosfato de sodio de prednisolona, o una combinación de los mismos. Se entiende, para cualquiera de los productos químicos de esta descripción, que los productos químicos pueden estar en diversas formas modificadas tales como formas de acetato y formas de fosfato de sodio y sales de sodio.

[0035] Se sabe que cualquiera de los reactivos mencionados en cualquier lugar en esta descripción puede estar en formas químicamente equivalentes tales como sales, hidruros, ésteres y otras modificaciones de la química básica.

[0036] Anestésicos tópicos adecuados para las composiciones y métodos de la invención incluyen, al menos, proparacaína, lidocaína, tetracaína o un derivado o combinación de los mismos.

[0037] Las composiciones de la presente invención pueden administrarse como soluciones, suspensiones, emulsiones (dispersiones), geles, cremas, ungüentos o en un vehículo oftálmico adecuado.

[0038] En cualquiera de las composiciones de la presente divulgación para la administración tópica, tales como la administración tópica en el ojo, las mezclas se formulan preferiblemente como 0,01 a 2,0 por ciento en peso de soluciones en agua a un pH de 5,0 a 8,0 (cifras se refieren a presencia combinada de povidona yodada y dexametasona). Este rango de pH se puede lograr mediante la adición de tampones a la solución. Hemos encontrado que, sorprendentemente, la formulación de la presente invención es estable en soluciones tamponadas. Es decir, no hay interacción adversa entre el tampón y el yodo u otro componente que pueda causar que la composición sea inestable. Si bien el régimen preciso se deja a discreción del médico, se recomienda que la solución resultante se aplique tópicamente colocando una gota en cada ojo de 1 a 24 veces al día. Por ejemplo, la solución se puede aplicar 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18 o 24 veces al día.

Conservante antimicrobiano

[0039] Como ingrediente opcional, se puede añadir conservantes antimicrobianos adecuados para prevenir contaminación de paquete multi-dosis. Dichos agentes pueden incluir cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metil parabeno, propil parabeno, alcohol feniletílico, EDTA, ácido sórbico, Onamer M, otros agentes conocidos por los expertos en la técnica, o una combinación de los mismos. Típicamente, tales conservantes se emplean a un nivel de 0,001% a 1,0% en peso.

Co-disolventes/agentes tensioactivos

[0040] Las composiciones de la invención pueden contener un co-disolvente opcional. La solubilidad de los componentes de las presentes composiciones puede mejorarse mediante un tensioactivo u otro codisolvente apropiado en la composición. Tales codisolventes/tensioactivos incluyen polisorbato 20, 60 y 80, tensioactivos de polioxietileno/polioxipropileno (por ejemplo, Pluronic F-68, F-84 y P-103), ciclodextrina, tiloxapol, otros agentes conocidos por los expertos en la técnica, o una combinación de los mismos. Típicamente, tales codisolventes se emplean a un nivel de 0,01% a 2% en peso.

Agentes de viscosidad

[0041] Las composiciones de la invención pueden contener un agente de viscosidad opcional - es decir, un agente que puede aumentar la viscosidad. La viscosidad aumentada por encima de las soluciones acuosas simples puede ser deseable para aumentar la absorción ocular del compuesto activo, para disminuir la variabilidad en la dispensación de la formulación, para disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de la formulación y/o para mejorar la formulación oftálmica. Tales agentes mejoradores de la viscosidad incluyen como ejemplos alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, otros agentes conocidos por los expertos en la técnica, o una combinación de los mismos. Tales agentes se emplean típicamente a un nivel de 0,01% a 2% en peso.

La Formulación

[0042] Las dos reacciones siguientes deben ser consideradas para la química de PVP-I en soluciones acuosas:

- a. $\text{PVP-I}_2 \rightleftharpoons \text{PVP} + \text{I}_2$
- b. $\text{PVP-HI}_3 \rightleftharpoons \text{PVP} + \text{H}^+ + \text{I}_3^-$

[0043] La afinidad de yodo libre (I_2) para la reacción con grupos funcionales -OH, -SH y -NH se describe bien en la literatura y constituye la base de la actividad antimicrobiana de las soluciones que contienen yodo (Rackur HJ Hosp. Infect., 1985; 6: 13-23, y referencias allí). La dexametasona (9-fluoro-11 β , 17, 21-trihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dieno-3, 20-diona) contiene tres restos (-OH) en las posiciones 11, 17 y 21. Una persona en el campo concluiría que estos grupos hidroxilo serían propensos a las reacciones de sustitución covalente por el yodo libre generado en la reacción de equilibrio de la solución descrita anteriormente para PVP- I_2 .

[0044] Al derivar las presentes formulaciones, los experimentos de combinaciones de varios antiinflamatorios y PVP-I, o esteroides y PVP-I, se llevaron a cabo. Se observó que la mayoría de las formulaciones no tuvieron éxito debido a la rápida reacción entre PVP-I y el reactivo agregado (antiinflamatorio o esteroide). Algunas de estas formulaciones fallidas se describen en otra parte de esta divulgación. Particularmente, el factor limitante para concentraciones más bajas de soluciones de PVP-I es la estabilidad y la eficacia como microbicida.

[0045] Por lo tanto, es el objeto de la presente descripción para descubrir nueva formulación de combinaciones de PVP-I y un anti-inflamatorio para resolver tres problemas de estabilidad, eficacia y no irritante para el ojo. Hemos encontrado, inesperadamente, que una solución de PVP-I al 1% es efectiva para el tratamiento de infecciones o la profilaxis de infecciones cuando se combina con dexametasona. La literatura ha indicado previamente que si bien el 1% de PVP-I es deseable, los efectos secundarios de la administración ocular impidieron su uso. Los efectos secundarios indeseables incluyen dolor e irritación.

[0046] Fue sorprendente descubrir que la solución de PVP-I y dexametasona permanece estable durante muchos meses. En base a los datos de estabilidad divulgados, conjeturamos que las composiciones de la invención pueden ser estables durante años, aunque los experimentos todavía están en curso en este momento. Es un resultado inesperado adicional que la reacción de dexametasona y PVP-I no se desarrolle de manera apreciable a temperatura ambiente, en la luz o en la oscuridad, con el tiempo. Inesperadamente, la reacción entre el yodo libre en solución y los grupos hidroxilo presentes en la molécula de dexametasona como se compone en nuestra formulación no continúa.

[0047] Debido a la alta propensión del potencial oxidativo de PVP-I, la combinación estable resultante de PVP-I y dexametasona es inesperada para el trabajador/científico/médico promedio en este campo. Se observó que cuando la concentración de PVP-I es mayor que 0,5%, se puede lograr una formulación de combinación estable. Sorprendentemente, se descubrió que la combinación de 0,3% de PVP-I con dexametasona era mucho menos estable. Esto es una vez más inesperado porque se espera que las concentraciones más bajas de yodo sean menos reactivas y, por lo tanto, menos destructivas para cualquiera de las partes. Después de 8 semanas, el yodo disponible en la combinación (0,3% PVP-I inicialmente) disminuyó en un 20%. Aunque PVP-I diluido al 0,1% tiene la actividad antimicrobiana más fuerte (Gottardi WJ Hosp. Infect., 1985; 6 (Suppl): 1-11) nuestros datos mostraron que necesitamos al menos 0,5% PVPI en combinación con dexametasona para mostrar la mejor actividad antimicrobiana. Hemos observado que PVP-I reaccionó con Ketorolac (un antiinflamatorio no esteroideo) rápidamente y el Ketorolac se consumió por completo y el yodo disponible en el complejo PVP-I se redujo significativamente dependiendo de la relación entre Ketorolac y PVP-I. La combinación de PVP-I y fosfato de sodio de dexametasona también demostró ser menos exitosa pero también útil. Observamos cierta disociación del complejo PVP-I a un complejo polimérico desconocido en los espectros UV y la reducción de yodo es de alrededor del 5% después de 12 semanas. Se observó además que PVP-I reacciona inmediatamente con proparacaína y libera yodo libre rápidamente.

[0048] Sorprendentemente, la formulación de combinación ha contribuido a la estabilidad de la solución de PVP-I diluido. El yodo disponible de una solución de povidona-yodo al 0,625% fue de 91% a 25°C y 98% a 4°C después de 5 semanas de almacenamiento, respectivamente. (Iryo Yakugaku 2003, 29 (1), 62-65). Nuestros datos mostraron que nuestra formulación estabilizó la solución de PVP-I diluida. Después de 8 semanas a temperatura ambiente, el yodo disponible en soluciones con 0,5% y 1% de PVP-I fue superior al 99%.

[0049] El uso de esteroides tópicos solos está contraindicado en infecciones víricas y fúngicas sospechosas del ojo

humano. Además, el uso de soluciones antibacterianas/esteroides combinadas está contraindicado en caso de sospecha de infección viral. No se describen soluciones que contengan esteroides que sean seguras para su uso en el ojo humano en el contexto de una presunta infección viral o fúngica. Por lo tanto, es inesperado para los autores y otros en el campo que una solución que contenga esteroides sea útil en el tratamiento de una infección ocular viral o fúngica aguda.

[0050] Un esteroide antiinflamatorio potente permite la templanza de la respuesta inmune ocular potencialmente devastadora en el contexto de una infección activa. Sin embargo, debido al poder antiséptico (antibacteriano, antiviral y antifúngico, antiprotazoario) de PVP-I, el compuesto es utilizable en el contexto de una infección activa sin el riesgo de empeorar la infección. Esta propiedad única (poli-antimicrobica y potente antiinflamatorio) es una mejora significativa sobre todos los demás antibióticos oculares y antiinflamatorios.

[0051] Aunque un esteroide tópico es de enorme beneficio en el tratamiento de la inflamación ocular, su uso está cargado con riesgos. Los esteroides tópicos aplicados al ojo actúan mediante una variedad de mecanismos genómicos y no genómicos bien descritos para reducir la producción de proteínas constituyentes de la cascada inflamatoria, disminuir la permeabilidad vascular, disminuir la producción de citocinas proinflamatorias, disminuir la potencia de factores inflamatorios solubles, inhiben la producción de proteínas de fase aguda, disminuyen la migración de leucocitos y aumentan la estabilidad de las membranas celulares. A través de todos estos mecanismos, los esteroides aplicados tópicamente pueden reducir las concentraciones locales de productos activados tóxicos para el ojo, incluidas las familias de proteínas gelatinasa, colaginasa y matriz de metaloproteinasas. Con esta reducción en sustancias potencialmente tóxicas viene el mayor riesgo de infección prolongada y posible infección. Si el esteroide tópico se administra en combinación con un antimicrobiano apropiado (es decir, y antibacteriano para la infección bacteriana, un antiviral para la infección viral, un antifúngico para la infección por hongos), su riesgo puede reducirse y/o eliminarse. El oftalmólogo practicante habitual no puede distinguir de manera confiable el agente causal en la mayoría de los casos de infección ocular externa aguda en un período de tiempo relevante para la prescripción del tratamiento. Por lo tanto, los efectos beneficiosos que se pueden obtener del uso inmediato de los esteroides tópicos se retrasan o eliminan por completo, ya que el clínico espera los resultados del cultivo o es más probable que demore el tratamiento indefinidamente. La nueva combinación de un polimicrobica eficaz contra bacterias, virus y hongos y un esteroide tópico elimina este riesgo y permite el control inmediato de la inflamación y la erradicación del patógeno. En nuestra opinión, esto es la forma de realización más preferida de la presente invención.

[0052] Se observó también que los otros componentes de nuestra composición preferida parecen estabilizar aún más la formulación. Es decir, el EDTA, el cloruro de sodio, el tiloxapol, el sulfato de sodio y la hidroxietilcelulosa parecen tener efectos beneficiosos adicionales de estabilizar aún más la composición.

[0053] La invención se ha descrito en el presente documento por referencia a ciertas realizaciones preferidas. Sin embargo, como las variaciones obvias al respecto resultarán evidentes para los expertos en la materia, la invención no debe considerarse limitada a los mismos. La invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

[0054] Las realizaciones de la presente invención se resumen en los siguientes artículos:

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

- a) povidona yodada en una concentración entre 0,01% y 10%, y
- b) un antiinflamatorio, un esteroide o una combinación de los mismos.

2. La composición oftálmica del ítem 1 en donde dicha povidona yodada está entre 0,1% y 2,5% en peso.

3. La composición oftálmica del ítem 1 en donde dicha povidona yodada está entre 0,5% y 2% en peso.

4. La composición oftálmica del ítem 1 en la que el peso total de dicha povidona yodada, dicho antiinflamatorio y dicho esteroide está entre 0,1% y 4,5% en dicha solución.

5. La composición oftálmica del ítem 1 en donde dicho agente antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en fumarato de ketotifeno, diclofenaco de sodio, flurbiprofeno de sodio, ketorlac trometamina, suprofen, celecoxib, naproxeno, rofecoxib y una combinación de los mismos.

6. La composición oftálmica del ítem 1 en donde dicho esteroide está en una concentración de entre 0,01 y 10%.

7. La composición oftálmica del ítem 1 en donde dicho esteroide está en una concentración de entre 0,05 y 2%.

8. La composición oftálmica del ítem 1 en la que dicho esteroide se selecciona del grupo que consiste en dexametasona, alcohol de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona y sales, ésteres y derivados y combinaciones de los mismos.

9. La composición oftálmica del ítem 1 en donde dicho esteroide se selecciona del grupo que consiste en acetato de fluometalona, alcohol de fluometalona, etabonato de lotoprendol, medrysone, prednisolona, prednisona, acetato de prednisolona, fosfato de sodio de prednisolona, rimexolona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, lodoxamida y trometamida trometamida. sales, ésteres y derivados y combinaciones de los mismos.

10. La composición oftálmica del ítem 1 en donde dicha composición comprende además un anestésico tópico que alivia el dolor.
11. La composición oftálmica del ítem 10 en donde dicho anestésico tópico se selecciona del grupo que consiste en proparacaína, lidocaína, tetracaína y una combinación de los mismos.
12. La composición oftálmica del ítem 1 en donde dicha composición comprende además un potenciador de penetración que potencia la penetración de povidona yodada en los tejidos del ojo.
13. La composición oftálmica del ítem 12 en donde dicho potenciador de penetración es un anestésico tópico.
14. La composición oftálmica del ítem 1 en donde dicha composición comprende además un conservante antimicrobiano.
15. La composición oftálmica del ítem 14 en la que dicho conservante antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, feniletil alcohol, EDTA, ácido sórbico, Onamer M y una combinación de los mismos.
16. La composición oftálmica del ítem 14 en donde dicho conservante antimicrobiano está en una concentración de aproximadamente 0,001% a 1,0% en peso en dicha solución.
17. La composición oftálmica del ítem 1 en la que dicha composición comprende además un codisolvente/tensioactivo.
18. La composición oftálmica del ítem 17 en la que dicho codisolvente/tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, Pluronic F-68, Pluronic F-84, Pluronic P-103, ciclodextrina, tiloxapol y una combinación de los mismos.
19. La composición oftálmica del ítem 17 en la que dicho codisolvente/tensioactivo está en una concentración de aproximadamente 0,01% a 2% en peso en dicha composición.
20. La composición oftálmica del ítem 1 en donde dicha composición comprende además un agente que aumenta la viscosidad.
21. La composición oftálmica del ítem 20 en donde dicho agente de aumento de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y una combinación de los mismos.
22. La composición oftálmica del ítem 20 en donde dicho agente que aumenta la viscosidad está en una concentración de aproximadamente 0,01% a 2% en peso en dicha solución.
23. La composición oftálmica del ítem 1, en donde dicha composición está en forma de una solución, suspensión, emulsión, pomada, crema, gel o un vehículo de liberación controlada/liberación sostenida.
24. La composición oftálmica del ítem 1, en donde dicho microorganismo se selecciona del grupo que consiste en bacterias, virus, hongos y amebas.
25. La composición oftálmica del ítem 24 en donde dicha bacteria es micobacteria.
26. La composición oftálmica del ítem 1 en la que dicho trastorno ocular se selecciona del grupo que consiste en una infección por microorganismos de al menos un tejido del ojo, conjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerosa, queratitis epitelial, queratitis estromal y queratitis relacionada con el virus del herpes.
27. La composición oftálmica del ítem 1 en donde dicha profilaxis es la profilaxis de la infección después de la abrasión corneal o cirugía ocular.
28. La composición oftálmica del ítem 1, que comprende:
 - 0,5 a 2% (p/p) de complejo de polivinilpirrolidona-yodo;
 - 0,05 a 2% (p/p) de esteroides;
 - 0,005% a 0,02% (p/p) de EDTA;
 - 0,01 a 0,5% (p/p) de cloruro de sodio;
 - 0,02 a 0,1% (p/p) de tiloxapol;
 - 0,5% a 2% (p/p) de sulfato de sodio; y
 - 0,1 a 0,5% (p/p) de hidroxietilcelulosa; en donde dicho esteroide se selecciona del grupo que consiste en dexametasona, prednisolona, prednisona, formas de acetato de las mismas y formas de fosfato de sodio de las mismas.
29. La composición oftálmica del ítem 1, que comprende:
 - 1,0% (p/p) de complejo de polivinilpirrolidona-yodo;
 - 0,1% (p/p) de esteroides;
 - 0,01% (p/p) EDTA;
 - 0,3% (p/p) de sal de cloruro de sodio;
 - 0,05% (p/p) de tiloxapol;
 - ,2% (p/p) sulfato de sodio; y
 - 0,25% (p/p) de hidroxietilcelulosaen donde dicho esteroide se selecciona del grupo que consiste en dexametasona, prednisolona, prednisona, sus formas de acetato y sus formas de fosfato de sodio.
30. La composición oftálmica del ítem 1 en donde dicha composición retiene el 90% de su polivinilpirrolidona yodada y el 90% de su esteroide después de un período de 3 meses en un ambiente iluminado.
31. La composición oftálmica del ítem 1 en donde dicha composición retiene el 90% de su polivinilpirrolidona yodada y el 90% de su esteroide después de un período de 1 año en un ambiente iluminado.

32. La composición oftálmica del ítem 1 en donde dicha composición es una solución acuosa.
33. Un método para tratar y/o profilaxis de un trastorno ocular o una infección por microorganismos de al menos un tejido del ojo que comprende la etapa de administrar una o más dosis de una composición oftálmica del elemento 1 a dicho ojo.
34. El método del ítem 33 en el que dicha profilaxis es la profilaxis de infección después de la abrasión corneal o cirugía ocular.
35. El método del ítem 33 en el que dicho trastorno ocular se selecciona del grupo que consiste en una infección por microorganismos de al menos un tejido del ojo, conjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerosa, queratitis epitelial, queratitis estromal y queratitis relacionada con el virus del herpes.
36. El método del ítem 33, en donde dicho microorganismo es una bacteria, virus, hongos o amebas.
37. El método del ítem 36 en donde dicha bacteria es micobacteria.
38. El método del ítem 33 en el que la suma de dicha povidona yodada, dicho antiinflamatorio y dicho esteroide está entre 0,001 mg y 5 mg por dosis.
39. El método del ítem 33 en donde cada dosis es entre 10 microlitros y 200 microlitros.
40. El método del ítem 33 en donde cada dosis está entre 50 microlitros y 80 microlitros.
41. El método del ítem 33 en el que dicha administración comprende administrar dicha solución a dicho ojo una a cuatro veces al día.

Ejemplos

[0055] En toda esta sección, la letra "A" en un nombre de muestra se refiere al complejo Povidona-Yodo ("PVP-I"), A00 se refiere a PVP-I al 0,0%, A03 se refiere a PVP-I al 0,3%, A05 se refiere a PVP-I al 0,5%, A10 se refiere a PVP-I al 1,0%, A15 se refiere a PVP-I al 1,5%, A20 se refiere a PVP-I al 2,0%, A40 se refiere a PVP-I al 4,0%, etc.

[0056] Del mismo modo, la letra "B, C, D, K, P" en un nombre de la muestra se refiere a la dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, fosfato sódico de prednisolona, ketorolac (también llamado ketorlac) y proparacaína, respectivamente. B00 se refiere a dexametasona al 0,0%, B01 se refiere a dexametasona al 0,1%, C01 se refiere a fosfato sódico de dexametasona al 0,1%, D01 se refiere a fosfato de sodio prednisolona al 0,1%, K01 se refiere a ketorolaco al 0,1% y P008 se refiere a proparacaína a 0,08%, y así sucesivamente.

[0057] En los siguientes ejemplos, los ejemplos 1, 5 y 6 son ejemplos de referencia.

Ejemplo 1: Producción de suspensiones de povidona yodada/dexametasona

[0058]

Cantidad (% en peso)	
Povidona yodada (PVP-I)	0,0 a 4,0
Dexametasona, micronizada, USP	0,1
EDTA, USP	0,01
Cloruro de sodio USP	0,3
Sulfato de sodio, USP	1,2
Tyloxapol, USP	0,05
Hidroxietilcelulosa	0,25
Ácido sulfúrico y/o hidróxido de sodio	q.s. para ajuste de pH a 5,7-6,0
Agua estéril, USP	q.s. a 100

Procedimientos experimentales:

[0059] En un vaso de precipitados de 1000 ml se añadió 400 g de agua estéril, hidroxietilcelulosa (2,25 g, 0,25% p/p) se añadió bajo agitación vigorosa con un agitador superior. Se añadió lentamente cloruro de sodio (2,70 g, 0,3% p/p) mientras se disolvía, seguido de la adición de EDTA (0,09 g, 0,01% p/p) y sulfato de sodio (10,8 g, 1,2% p/p). Después de agitar durante 10 minutos, el tiloxapol (0,45 g, 0,05% p/p) disuelto en agua se transfirió a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y q.s. a 540 g con agua estéril y se agitó durante otros 10 minutos para dar la "solución a granel 1".

[0060] 60 g cada una de la solución a granel 1 se transfirió en dos vasos de precipitados de 125 ml, y complejo de povidona-yodo (0,5 g, 1,5 g) se añadió en la solución respectiva mientras se agitaba. El valor de pH se ajustó al intervalo de 5,7 a 6,0 mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido sulfúrico y se las suspensiones a 100 g con agua estéril para dar muestras de control A05B00 y A15B00, respectivamente.

[0061] El 417g restante de la solución a granel 1 se añadió dexametasona (0,7 g, 0,1% p/p) y se homogeneizó durante 5 minutos y luego q.s. hasta 420 g para dar solución a granel 2.

[0062] 60 g cada una de la solución a granel 2 se transfirió a siete vasos de precipitados de 125 ml, y se añadió

complejo de povidona-yodo (0,0 g, 0,3 g, 0,5 g, 1,0 g, 1,5 g, 2,0 g y 4,0 g) a la solución respectiva mientras se agitaba. El valor de pH se ajustó al rango de 5,7 a 6,0 mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido sulfúrico y las suspensiones se redujeron a 100 g con agua estéril para dar muestras A00B01, A03B01, A05B01, A10B01, A15B01, A20B01 y A40B01, respectivamente. Los espectros de LC-MS de todas las muestras confirmaron el hallazgo de que no hubo reacción entre PVP-I y dexametasona en absoluto. El pico de dexametasona ($MH^+ = 392,9$) no se ha modificado a otros picos de masa.

Ejemplo 2: Producción de soluciones de fosfato sódico de povidona yodada/dexametasona: fosfato sódico de povidona yodada/prednisolona; y povidona yodada/ketorolaco.

[0063] De una manera similar, fueron producidas las soluciones de A00C01, A03C01, A05C01, A10C01, A15C01, A00D01, A03D01, A05D01, A10D01, A15D01, A00K01, A05K01, A10K01, y A15K01.

[0064] Los espectros LC-MS de A05C01, A10C01 y A15C01 confirmaron el pico de ácido fosfórico de dexametasona ($MH^+ = 472,9$). Los espectros de LC-MS de A05D01, A10D01 y A15D01 confirmaron el pico de ácido fosfórico de prednisolona ($MH^+ = 440,9$).

[0065] Sin embargo, los experimentos de LC-MS de A05K01 y A10K01 confirmaron el hallazgo de reacción entre PVP-I y trometamina de ketorolaco. Para A05K01, había una pequeña cantidad de ketorolac izquierda en la muestra ($MH^+ = 256,1$), el mayor pico es: $MH^+ = 381,9$. Para A10K01 y A15K01, no quedaba ketorolaco y se ha convertido completamente en un nuevo compuesto ($MH^+ = 381,9$).

[0066] Los experimentos de LC-MS de A00B01P008 (control), A05B01P008 y A10B01P008 confirmaron el hallazgo de la de reacción, USP entre PVP-I y proparacaína. Para el control, se observaron dos picos: $MH^+ = 295,1$ (proparacaína) y $MH^+ = 392,9$ (dexametasona) en el espectro LC-MS. Comparando A05B01P008 con A10B01P008, el pico de proparacaína ($MH^+ = 295,1$) en relación con el pico de dexametasona ($MH^+ = 392,9$) se hizo mucho más pequeño, lo que sugiere que la povidona yodada reaccionó con proparacaína.

Ejemplo 3: Producción de suspensiones de povidona yodada/dexametasona/proparacaína

[0067]

	Cantidad (% en peso)
PVP-I	0,0 a 1,5
Dexametasona, micronizada, USP	0,1
Clorhidrato de proparacaína, USP	0,08%
EDTA, USP	0,01
Cloruro de sodio, USP	0,3
Sulfato de sodio, USP	1,2
Tiloxapol, USP	0,05
Ácido sulfúrico de hidroxietilcelulosa y/o	0,25
Hidróxido de sodio	q.s. para ajuste de pH a 5,7-5,9
Agua estéril, USP	q.s. a 100

[0068] En un vaso de precipitados de 400 ml se añadió 100 g de agua estéril, hidroxietilcelulosa (0,75 g, 0,25% p/p) se añadió bajo agitación vigorosa con un agitador superior ARROW. Se añadió lentamente cloruro de sodio (0,9 g, 0,3% p/p) mientras se disolvía, seguido de la adición de EDTA (0,03 g, 0,01% p/p), sulfato de sodio (3,6 g, 1,2% p/p) y sal de hidrocloreto de proparacaína (0,24 g, 0,08% p/p) secuencialmente. Después de agitar durante 10 minutos, el tiloxapol (0,15 g, 0,05% p/p) disuelto en agua se transfirió a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se añadió dexametasona (0,3 g, 0,1% p/p) y se homogeneizó durante 10 minutos y luego q.s. a 180 g con agua estéril para dar la solución a granel 5. 60 g de cada una de la solución a granel 5 fue transferido a cuatro vasos de precipitados de 125 ml, y se añadió complejo de povidona-yodo (0,0 g, 0,5 g, 1,0 g) a las soluciones respectivas mientras se agitaba. El valor de pH se ajustó a aproximadamente 5,8 mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido sulfúrico y la solución se calculó en 100 g para proporcionar las muestras A00B01P008, A05B01P008 y A10B01P008.

[0069] Durante la producción de estas muestras, se observó fuerte olor a yodo. Se especuló que PVP-I reaccionó con proparacaína muy rápidamente. La especulación fue confirmada por espectros LC-MS. Los picos de dexametasona y proparacaína en las muestras de combinación con PVP-I se volvieron muy pequeños o incluso desaparecieron.

Estabilidad de las soluciones

[0070] La cantidad de yodo tituable en las soluciones se determinó por el método de titulación después de varias semanas de la muestra de almacenamiento a temperatura ambiente.

[0071] Método de Titulación: 5 ml de cada muestra se transfirió a un vaso de precipitados de 125 ml con una pipeta,

y 1 ml de 1% (p/v) se añadió solución de indicador de almidón. La solución se tituló con solución de tiosulfato de sodio 0,0025 N hasta que el color azul desapareció por completo. Se determinó el volumen de solución de tiosulfato de sodio utilizado.

5 Yodo de titulación (mg) = V (mL, volumen utilizado para titulación) * 12,69 (mg/mL)/2

[0072] El yodo tituable calculado (mg) se enumera en la Tabla 1.

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

Muestra	Yodo (mg)	Yodo (mg)	Yodo (mg) cambio %	Yodo (mg)	Yodo (mg) cambio %
	0 sem	Tras 1 sem		Tras 8 sem	
CLSA05B00	2,32	2,25	-3,02		
CLSA15B00	7,31	7,17	-1,92		
CLSA03B01	1,36	1,27	-6,62	1,08	-20,59
CLSA05B00	2,27	2,32	2,2	2,25	-0,88
CLSA05B00	4,28	4,28	0	4,25	-0,7
CLSA05B00	7,28	7,36	1,1	7,52	3,3
CLSA05B00	9,87	9,9	0,3	9,71	-1,62

Muestra	Yodo (mg) (tras 4 sem)	Yodo (mg) (tras 12 sem)	Yodo (mg) cambio%
CLSA10C01	4,25	4	-5,9
CLSA15C01	6,79	6,54	-3,7
CLSA10D01	4,6	4,38	-4,8
CLSA15D01	6,44	6,41	0,5
	0 sem	Tras 5 sem	
CLSA05K01	1,81	0	-100
CLSA10K01	4,54	1,87	-58,8
CLSA15K01	7,17	4,57	-36,3

[0073] Los datos de concentración de PVP-yodo después de semanas de almacenamiento a temperatura ambiente, ya sea en oscuridad o de luz, han sugerido que las formulaciones de combinación estable se han alcanzado para las combinaciones de PVP-yodo con dexametasona, o fosfato sódico de dexametasona, o fosfato de sodio de prednisolona. La combinación de PVP-I al 0,3% (% en peso) con dexametasona es menos estable que las combinaciones de PVP-Yodo por encima del 0,5% con dexametasona, que tienen una alteración de menos del 5% de la concentración de yodo disponible después de 8 semanas.

[0074] Los datos también han sugerido que PVP-I reaccionó con ketorolaco trometamina. Al 0,5% de PVP-I en la muestra después de cinco semanas, no quedaba yodo tituable. Con 1,5% y 1,5% de PVP-I en las muestras, el yodo tituable se agotó significativamente en 58,8% y 36,3%, respectivamente. Prueba de estabilidad de la dexametasona en la muestra usando HPLC

[0075] Se llevó a cabo el método de USP. La concentración de datos dexametasona se tabula en forma de tabla a continuación en la Tabla 2:

Tabla 2.

Muestras	concentración sem	(mg/ml)/3	concentración sem	(mg/ml)/7	% cambio de concentración
CLS-A05B01	0,94		0,92		-2,13
CLS-A10B01	0,86		0,90		4,65
CLS-A15B01	0,93		0,86		-7,53

[0076] Los espectros de HPLC han demostrado que no había nuevos picos que aparecen en comparación con controles estándar. Los espectros sugirieron que no hubo reacción entre PVP-yodo y dexametasona en absoluto.

Prueba de estabilidad de fosfato de sodio de dexametasona en la muestra usando HPLC

[0077] Se llevó a cabo el método de USP. Los datos de concentración de fosfato sódico de dexametasona se tabulan en forma de cuadro a continuación en la Tabla 3. A05C01 (1 día), A10C01, A15C01 (3 días) en un horno a 40°C.

Tabla 3.

Nombre de muestra	Concentración inicial (mg/ml)	Concentración (mg/ml)	% cambio de concentración
A05C01	1,273	1,244	-2,28
A10C01	0,948	1,075	13,40
A15C01	1,355	1,148	-15,28

[0078] Los espectros de HPLC han demostrado que aparecía un nuevo pico en las muestras de A10C01 y A15C01 en comparación con los controles estándar y A05C01. Las concentraciones de fosfato de sodio de dexametasona se alteraron más del 10% en las muestras de A10C01 y A15C01.

[0079] En otro experimento, se ha encontrado, sorprendentemente, que las gotas de ojo de la siguiente formulación: 0,5 a 2% (p/p) de complejo de polivinilpirrolidona-yodo; 0,05 a 0,2% (p/p) de esteroides; 0,005% a 0,02% (p/p) de EDTA; 0,0,1 a 0,5% (p/p) de cloruro de sodio; 0,02 a 0,1% (p/p) de tiloxapol; 0,5% a 2% (p/p) de sulfato de sodio; y 0,1 a 0,5% (p/p) de hidroxietilcelulosa; en donde dicho esteroide es dexametasona, prednisolona, prednisona o sus formas de acetato, o sus formas de fosfato de sodio fueron estables durante 1 mes, 3 meses y hasta 6 meses. Según los datos recopilados hasta el momento, dicha solución parece ser capaz de almacenar hasta al menos 1 año a partir de la fecha del fabricante. La estabilidad se define como una desviación en la concentración de los componentes principales (PVP-I y esteroides) en menos del 10% durante un período de tiempo. Por lo tanto, el PVP-I no se redujo a menos del 90% durante el período de 1 mes, 3 meses y 6 meses mientras la solución está almacenada y, según nuestros datos a los 6 meses, parece que la solución sería estable por al menos un año. Las condiciones de almacenamiento fueron a temperatura ambiente, en botellas transparentes, en iluminación interior de 100 a 1000 lux de iluminación incandescente y/o fluorescente. La estabilidad puede atribuirse a la combinación única de PVP-I y dexametasona, prednisolona, prednisona (incluidas las formas de acetato y fosfato de sodio de estos esteroides). También hemos encontrado que los otros reactivos (EDTA, cloruro de sodio, tiloxapol, sulfato de sodio e hidroxietilcelulosa) cuando están presentes, contribuyeron aún más a la estabilidad.

[0080] Hemos encontrado, al comparar varias formulaciones durante el desarrollo, que PVP-I confiere una serie de ventajas en la formulación. En resumen, las formulaciones de PVP-I tienen las siguientes propiedades mejoradas en comparación con una solución de yodo: (1) menos irritante para la piel y los ojos, (2) lavable, (3) mayor estabilidad, (4) mayor estabilidad a la luz, (5) baja toxicidad sistémica, (6) menos efectos secundarios. Además, según el conocimiento actual, PVP-I es neutral con respecto a la formación de tejido cicatricial.

Ejemplo 4. Ensayos antimicrobianos

[0081] Las soluciones de combinaciones de PVP-yodo con diversos esteroides anti-inflamatorios se ensayaron para actividad antimicrobiana contra patógenos comunes de bacterias, levaduras, hongos y virus. El método de inoculación del caldo de los ensayos antimicrobianos (USP) se usó para realizar la prueba de eficacia del tratamiento de diversas concentraciones de las soluciones de combinaciones de PVP-yodo contra aislados oculares puros. Se encontró que las concentraciones de PVP-yodo de 0,03% pueden producir dosis dependientes de los efectos supresores sobre el crecimiento microbiano. Los efectos antimicrobianos se pueden respaldar eliminando completamente todas las especies analizadas dentro de las 72 horas posteriores al tratamiento de inoculación con una solución al 0,03%. La eficacia óptima de los efectos antimicrobianos se puede lograr a concentraciones superiores al 0,5%. Por encima de las concentraciones, la solución puede matar y eliminar eficazmente todas las especies probadas, incluso en condiciones de contacto inmediato sin más inoculación. Por ejemplo, se encontró una solución de 1% de PVP-yodo y 0,1% de dexametasona (% en peso) para matar al contacto *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida parapsilosis*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger*. Los resultados demostraron claramente la eficacia de las soluciones para eliminar el crecimiento microbiano.

Ejemplo 5. Prueba de adenovirus

[0082] Las soluciones de combinaciones de povidona yodada con dexametasona se ensayaron para la actividad antiviral contra humano adenovirus. Se combinó una alícuota de 0,5 ml de cada artículo de prueba y control con 0,5 ml de reserva de virus en un tubo estéril. Los tubos se incubaron a 37°C durante 30 minutos. A00B01 se utilizó como control positivo. Se usó la solución de sal equilibrada de Hank (HBSS) como control negativo. Inmediatamente después de la incubación, los artículos de prueba y control se valoraron para detectar HAdV-4 infeccioso.

Tabla 4. Actividad antiviral

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

[0083] Tras una incubación de 30 minutos de los artículos de prueba con virus, A00B01 tuvo ningún efecto sobre la infectividad del virus, pero los compuestos A10B01, A15B01 y A20B01 resultaron en la inactivación completa del virus.

Ejemplo 6. Estudios de irritación del ojo humano

[0084] Todos los voluntarios fueron examinados antes de la prueba y se encontró que tenían ojos sanos sin signos de enfermedad. Se preparó una solución de PVP-yodo al 1,0% sola y se probó en 15 voluntarios sanos. Los efectos secundarios del tratamiento se informaron de inmediato. Los efectos secundarios encontrados incluyeron dolor leve, molestias, lagrimeo y enrojecimiento. Esto es consistente porque la literatura ha indicado previamente que el 1% de PVP-yodo no es adecuado para su uso debido a la irritación que es inaceptable para el paciente (por ejemplo, la patente de los Estados Unidos 5,126,127). De los efectos secundarios reportados, está claro que un régimen de múltiples aplicaciones a los voluntarios sería intolerable.

[0085] La solución de A10B01, que contiene 1% de PVP-I y 0,1% de dexametasona, se ensayó por siete voluntarios sanos. La administración fue por colirio. Sorprendentemente se descubrió que la solución era tolerable a la vista (no se quema) y era cómoda a un rango de pH. Específicamente, la formulación de pH 5,9 es cómoda tras la instilación en el ojo. Una persona usó la solución como una gota para los ojos cuatro veces al día durante un período de 3 días sin efectos secundarios adversos. Se pueden obtener otros valores de pH, como pH 6 a 8, ya sea ajustando el pH solo, con un producto químico adecuado, como ácido sulfúrico o hidróxido de sodio, o mediante la adición de un tampón adecuado.

[0086] Todos los voluntarios fueron examinados por médicos inmediatamente después del período de prueba y en exámenes de seguimiento adicionales después de un período de tiempo. Además, los médicos contactaron a los voluntarios al mes, dos y tres meses después del ensayo y no se informaron efectos adversos para ninguno de los voluntarios.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición adecuada para la administración tópica a un ojo, eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de una infección por microorganismos o un trastorno de al menos un tejido del ojo, que comprende
 - a) povidona yodada en una concentración entre 0,01% y 10 %,
 - 10 b) un esteroide seleccionado del grupo que consiste en prednisolona, prednisona y sales, ésteres y una combinación de los mismos, y
 - c) opcionalmente un agente antiinflamatorio.
- 2.** La composición de la reivindicación 1 en la que dicha povidona yodada está entre 0,1% y 2,5% en peso.
- 15 **3.** La composición de la reivindicación 1, en la que el peso total de dicha povidona yodada, dicho agente antiinflamatorio opcional y dicho esteroide está entre 0,1% y 4,5% en dicha solución.
- 4.** La composición de la reivindicación 1, en la que dicho agente antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en fumarato de ketotifeno, diclofenaco sódico, flurbiprofeno sódico, ketorlac trometamina, suprofen, celecoxib, naproxeno, rofecoxib y una combinación de los mismos.
- 20 **5.** La composición de la reivindicación 1, en la que dicho esteroide está en una concentración de entre 0,01 y 10%.
- 6.** La composición de la reivindicación 1 que comprende lo siguiente:
 - 25 0,5 a 2% (p/p) de complejo de povidona-yodo;
 - 0,05 a 2% (p/p) de esteroides;
 - 0,005% a 0,02% (p/p) EDTA (ácido etilendiaminotetraacético);
 - 0,01 a 0,5% (p/p) de cloruro de sodio;
 - 30 0,02 a 0,1% (p/p) de tiloxapol;
 - 0,5% a 2% (p/p) de sulfato de sodio; y
 - 0,1 a 0,5% (p/p) de hidroxietilcelulosa;
 - en un rango de pH de 5 a 7.
- 35 **7.** La composición de la reivindicación 1 en la que dicho esteroide se selecciona del grupo que consiste en formas de prednisolona, prednisona y acetato y formas de fosfato de sodio de las mismas.
- 8.** La composición de la reivindicación 1, en la que dicha composición está en la forma de una solución, suspensión, emulsión, pomada, crema, gel, o un vehículo de liberación controlada/liberación sostenida.
- 40 **9.** Una composición de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno ocular o una infección por microorganismos de al menos un tejido del ojo, en el que la composición se debe administrar en una o más dosis de la composición de la reivindicación 1 a dicho ojo.
- 45 **10.** La composición de la reivindicación 1 o la composición para uso de la reivindicación 9 en la que dicha profilaxis es la profilaxis de infección después de la abrasión corneal o cirugía ocular.
- 11.** La composición de la reivindicación 1 o la composición para uso de la reivindicación 9 en la que dicho trastorno ocular se selecciona del grupo que consiste en una infección por microorganismos de al menos un tejido del ojo, conjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerosa, queratitis epitelial, queratitis estromal y queratitis relacionada con el virus del herpes.
- 50 **12.** La composición de la reivindicación 1 o la composición para uso de la reivindicación 9, en donde dicho microorganismo es una bacteria, virus, hongos o amebas.
- 55 **13.** La composición para uso de la reivindicación 9, en la que la suma de dicha povidona yodada, dicho antiinflamatorio opcional y dicho esteroide está entre 0,001 mg y 5 mg por dosis.
- 14.** La composición para uso de la reivindicación 9 en la que cada dosis está entre 10 microlitros y 200 microlitros.
- 60 **15.** La composición para uso de la reivindicación 9, en la que dicha administración comprende administrar dicha solución a dicho ojo de una a veinticuatro veces al día.