

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 810 863**

51 Int. Cl.:

A01N 45/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/79 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2009 PCT/US2009/003521**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2009 WO09151619**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2009 E 09762915 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 2291081**

54 Título: **Yoduro de povidona, un conservante alternativo novelo para composiciones oftálmicas**

30 Prioridad:

15.12.2008 US 201854 P
12.06.2008 US 129222 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.03.2021

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka, JP

72 Inventor/es:

CAPRIOTTI, JOSEPH, A.;
LIANG, BO;
SAMSON, C., MICHAEL;
STEIN, JASON y
WEISER, MICHAEL

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 810 863 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

Yoduro de povidona, un conservante alternativo novelo para composiciones oftálmicas

5 **ANTECEDENTES**

10 **[0001]** Los conservantes son actualmente una parte integral de preparaciones oftálmicas. Los conservantes antimicrobianos adecuados se suelen agregar para evitar la contaminación del envase multidosis. Dichos agentes pueden incluir cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, parabeno de metilo, parabeno de propilo, alcohol de feniletilo, EDTA, ácido sórbico, Onamer M, otros agentes conocidos por los expertos en la técnica, o una combinación de los mismos. El cloruro de benzalconio (también conocido como BAK o BAC) es el conservante más común utilizado en preparaciones oftálmicas. Típicamente, tales conservantes se emplean a un nivel de 0,001% a 1,0% en peso. Sin embargo, la evidencia reciente destaca la posible toxicidad corneal y conjuntival de BAK, que conduce a problemas médicos graves como medicamentosa ocular, disminución del éxito de la cirugía de glaucoma o disminución del cumplimiento de los medicamentos oculares.

15 **[0002]** Las composiciones oftálmicas tópicas que comprenden yoduro de povidona combinada con un esteroide o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo se describen en el documento WO 2007/106381 A2.

20 **BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

[0003] Las realizaciones de la presente invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas.

25 **[0004]** La presente invención proporciona una composición oftálmica estable adecuada para la administración tópica en el ojo, que comprende una mezcla de:

- a. Yoduro de povidona (PVP-I) a una concentración entre 0,01% y 10%, y
- b. un esteroide, en el que el esteroide es dexametasona, y en el que el pH de la composición está en el intervalo de 3 a 4.

30 **[0005]** En este documento se describe una preparación oftálmica conservada que comprende yoduro de povidona (PVP-I) a una concentración suficiente para preservar la preparación oftálmica, y al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un compuesto antiinflamatorio esteroideo, un compuesto antiinflamatorio no esteroideo, un compuesto antibacteriano, un compuesto antialérgico y un compuesto antiglaucoma.

35 **[0006]** En una realización, PVP-I está presente en una concentración seleccionada del grupo que consiste de 0,01% a 10%, 0,1% a 2,5%, 0,2 a 1,5%, 0,3% a 1,0%. En otra realización, PVP-I está presente a una concentración de 0,5%.

40 **[0007]** En una realización, la concentración de PVP-I se mide en una base de peso/peso con respecto a la preparación total. En otra realización, la concentración de PVP-I se mide en base peso/volumen con respecto a la preparación general.

45 **[0008]** En una realización, una preparación incluye un compuesto antiinflamatorio seleccionado del grupo que consiste en ketotifeno fumarato, sodio de diclofenaco, nepafenac, bromfenac, sodio de flurbiprofeno, suprofen, celecoxib, naproxeno, rofecoxib, y cualquier combinación de los mismos.

50 **[0009]** En una realización de la descripción, una preparación incluye un compuesto antiinflamatorio seleccionado de entre el grupo que consiste en dexametasona, alcohol de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, acetato de fluometalona, alcohol fluometalona, etabonato de lotoprendol, medrisona, acetato de prednisolona, fosfato de sodio de prednisolona, difluprednato, rimexolona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, lodoxamida trometamina y cualquier combinación de los mismos.

55 **[0010]** En una realización, una preparación incluye, además, un conservante antimicrobiano seleccionado de entre el grupo constituido por cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, parabeno de metilo, parabeno de propilo, alcohol feniletílico, EDTA, ácido sórbico, Onamer M y cualquier combinación de los mismos.

60 **[0011]** En una realización, una preparación incluye además un agente que aumenta la viscosidad. En una realización, un agente que aumenta la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y cualquier combinación de los mismos.

[0012] En una realización, una preparación más incluye al menos un lubricante basado en lágrimas artificiales.

65 **[0013]** La descripción también incluye un método para conservar una preparación oftálmica, comprendiendo el método la adición a una preparación oftálmica de PVP-I en una cantidad suficiente para conservar la preparación oftálmica. En una realización de la divulgación, el método incluye agregar PVP-I para que exista a una concentración seleccionada

del grupo que consiste en 0,01% a 10%, 0,1% a 2,5%, 0,2 a 1,5% y 0,3% a 1,0%. En una realización de la divulgación, PVP-I está presente a una concentración de 0,5%.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5

[0014] Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa más o menos 10% de un valor de referencia, incluido el valor.

10

[0015] Los intervalos establecidos en el presente documento pretenden incluir cada valor entre los dos puntos finales referenciados, incluidos los valores de punto final.

15

[0016] En la presente memoria, ahora se muestra que yoduro de povidona puede servir como un conservante para la variedad de composiciones farmacéuticas. En un aspecto de la invención, se muestra que el yoduro de povidona es un conservante para preparaciones oftálmicas. Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona una composición oftálmica conservada que comprende una composición de yoduro de povidona.

20

[0017] En una realización, las funciones de yoduro de povidona como al menos un conservante para la variedad de composiciones farmacéuticas. En una realización, el yoduro de povidona es un conservante en una composición oftálmica. La concentración de yoduro de povidona como conservante en las composiciones oftálmicas puede variar de 0,01% a 10% (peso/peso o peso/volumen) y todas las concentraciones intermedias. En una realización, la concentración de yoduro de povidona está entre 0,1% y 2,5%, en otra realización, entre 0,2 y 1,5%, y en otra realización más, entre 0,3% y 1,0%. En una realización, la concentración de yoduro de povidona es aproximadamente 0,5%.

25

[0018] En un aspecto de la invención, el yoduro de povidona proporciona una propiedad antimicrobiana a una preparación oftálmica. En otro aspecto, el yoduro de povidona proporciona una preparación oftálmica con una o más propiedades conservantes no antimicrobianas (p. ej., antioxidante).

30

[0019] En una realización, la divulgación también proporciona composiciones de yoduro de povidona que comprenden uno o más componentes además del componente de yoduro de povidona, como se indica en el presente documento.

35

[0020] En un aspecto, la descripción proporciona un amplio espectro de composiciones oftálmicas de yoduro de povidona, por ejemplo, que comprende yoduro de povidona como conservante para ser utilizado en los casos de la infección conjuntiva ocular o corneal causada por micobacterias, virus, hongos, y ameba. En otro aspecto, las composiciones de la divulgación son útiles en la profilaxis infecciosa de pacientes que se recuperan de una cirugía oftálmica reciente, entre otros procedimientos oftálmicos.

40

[0021] En diversas realizaciones, las composiciones oftálmicas de yoduro de povidona de acuerdo con la divulgación incluyen, pero no se limitan a lo siguiente:

45

1. Preparaciones de lágrimas artificiales que comprenden yoduro de povidona como conservante. Los componentes a base de lágrimas artificiales incluyen, entre otros, lubricantes oftálmicamente aceptables, propilenglicol, glicerina, polietilenglicol, dextrano, alcoholes polivinílicos mezclados, alcohol polivinílico, polietilenglicol, aceite mineral ligero, hidroxipropilmetilcelulosa, hipromelosa, carbopol, carbómero 940 (ácido poliacrílico), polivinilpirrolidona, vaselina blanca, lecitina de soja y carboximetilcelulosa de sodio, así como otros agentes conocidos por los expertos en la técnica, o cualquier combinación de los mismos. Típicamente, dichos constituyentes se emplean a un nivel de 0,1% a 2% en peso. En una realización de la divulgación, los componentes son 1,0% de propilenglicol, 0,3% de glicerina, 2,7% de alcoholes polivinílicos mezclados, 1% de alcohol polivinílico, 1% de polietilenglicol, aceite mineral ligero, 0,3% de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,0% de lecitina de soja, 0,25 % o 0,5% de metilcelulosa de carboxilo de sodio. En otra realización de la descripción, el peso total de los constituyentes basados en lágrimas artificiales PVP-I es entre 0,1% y 4,5% del peso total de la composición.

50

55

2. Preparaciones antiinflamatorias y esteroides que comprenden yoduro de povidona como conservante. Los ejemplos no limitantes de antiinflamatorios adecuados incluyen: fumarato de ketotifeno, diclofenaco sódico, nepafenaco, bromfenaco, flurbiprofeno sódico, suprofen, celecoxib, naproxeno o rofecoxib. Entre los ejemplos no limitantes de esteroides adecuados se incluyen: alcohol de dexametasona, fosfato de sodio de dexametasona, acetato de fluometalona, alcohol de fluometalona, etabonato de lotoprendol, medrisona, acetato de prednisolona, fosfato de sodio de prednisolona, difluprednato, rimexolona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, lodoxamina timoham. Los componentes antiinflamatorios y esteroides se usan típicamente a una concentración de 0,01% a 2,0% en peso de la composición total. En un aspecto, se usa aproximadamente 0,1% de dexametasona en una preparación oftálmica conservada.

60

65

3. Composiciones oftálmicas libres de BAK para tratar el glaucoma que comprenden yoduro de povidona como conservante. Los ejemplos no limitantes de medicamentos adecuados para el glaucoma incluyen: Betabloqueantes (levobunolol, hemihidrato de timolol, clorhidrato de betaxolol, maleato de timolol y sales relacionadas de los mismos); análogos de prostaglandinas (por ejemplo, bimatoprost, travoprost, Latanoprost); Agonistas alfa (brimonidina, iopidina, apraclonidina); inhibidores de la anhidrasa carbónica

(brinzolamida, dorzolamida). Tales constituyentes se usan en concentraciones típicamente usadas en la técnica.

4. Antibióticos/antimicrobianos oftálmicos que comprenden yoduro de povidona como conservante. Ejemplos no limitativos de adecuados incluyen fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, etc.); aminoglucósidos (tobramicina, gentamicina, neomicina, etc.); combinaciones de polimixina B (polimixina B/trimetoprima, polisporina polimixina B/bacitracina Neosporina polimixina B/neomicina/gramicidina, etc.) y otros antibióticos (azitromicina, ilotricina, eritromicina, bacitracina, etc.). Típicamente, tales componentes antibióticos y antimicrobianos se emplean a un nivel de 0,001% a 1,0% en peso de la composición total.

5. Preparaciones antialérgicas que comprenden yoduro de povidona como conservante. Ejemplos no limitativos de componentes adecuados incluyen epinastina, diferato de emedastina, clorhidrato de azelastina, clorhidrato de olopatadina, olopatadina, fumarato de ketotifeno, potasio de pemirolast, nedocromil, lodoxamida, cromolyn y sales de cromolyn. Tales constituyentes se usan en concentraciones típicamente usadas en la técnica.

6. Preparaciones oftálmicas conservantes múltiples que comprenden yoduro de povidona como conservante. Ejemplos no limitantes de componentes adecuados incluyen un conservante antimicrobiano. En una realización, un conservante antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, parabeno de metilo, parabeno de propilo, alcohol de feniletilo, EDTA, ácido sórbico, Onamer M y combinaciones de los mismos. Tales constituyentes se usan en concentraciones típicamente usadas en la técnica.

[0022] Además, los ejemplos no limitantes de apropiados excipientes para composiciones de yoduro de povidona de la descripción incluyen co-disolventes/agentes tensioactivos, agentes de alteración de viscosidad y/o agentes bioadhesivos. Tales constituyentes se usan en concentraciones típicamente usadas en la técnica.

[0023] En un aspecto, las composiciones de la divulgación pueden incluir opcionalmente un co-disolvente o tensioactivo. En una realización de la divulgación, un codisolvente puede ser igual o diferente que un tensioactivo. En una realización de la divulgación, la solubilidad de los componentes de las composiciones puede potenciarse mediante la inclusión de un tensioactivo o codisolvente apropiado en la composición. Dichos codisolventes/tensioactivos incluyen, entre otros, polisorbato-20, -60 y -80, tensioactivos de polioxietileno/polioxipropileno (por ejemplo, Pluronic F-68, F-84 y P-103), ciclodextrina, tiloxapol, PEG 35 Aceite de ricino (Cremophor EL), Estearato de polioxilo 40 (Myrj 52), así como otros agentes conocidos por los expertos en la técnica, o cualquier combinación de los mismos. Típicamente, tales codisolventes se emplean a un nivel de 0,01% a 2% en peso.

[0024] En otro aspecto, las composiciones de la descripción pueden comprender opcionalmente un agente opcional de viscosidad decreciente o viscosidad aumentada. 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. Dichos agentes potenciadores de la viscosidad incluyen, pero no se limitan a alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, otros agentes conocidos por los expertos en la técnica, y/o cualquier combinación de los mismos. Tales agentes se emplean típicamente a un nivel de 0,01% a 2% en peso.

[0025] En otro aspecto, los agentes bioadhesivos pueden comprender las composiciones, con el fin de aumentar el tiempo de retención del gradiente de fármaco durante un sustrato biológico. Los agentes bioadhesivos incluyen, entre otros: polivinilpirrolidona (PVP), goma de xantano, goma de algarrobbilla, goma de acacia, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), alginato de sodio, pectina, gelatina, carbómero, alcohol polivinílico, goma gellan, tragacanto, acacia, y carboximetilcelulosa de sodio, así como otros agentes conocidos por los expertos en la técnica, o cualquier combinación de los mismos.

[0026] Además, las composiciones se pueden combinar con una cantidad eficaz de un agente químico para proporcionar una sensación de enfriamiento para aliviar la irritación ocular leve, mejorar la comodidad ocular, proporcionar un efecto refrescante, y la mejora de la sensación, cuando se aplica la solución de yoduro de povidona a los ojos. Tal agente abarca varias sustancias químicas y clases químicas, que incluyen, pero no se limitan a, agentes refrescantes tales como mentol, derivados de mentol que incluyen ésteres de metilo-glicerina, acetilo y mentilo, carboxamidas, cetales de mentanglicerol, ureas sustituidas con alquilo, sulfonamidas, análogos de terpeno, furanonas, y óxidos de fosfina; o alcanfor y bomeol.

[0027] La composición que comprende yoduro de povidona puede estar en la forma de una solución, una suspensión, una emulsión, una pomada, una crema, un gel, o un vehículo de liberación controlada/de liberación sostenida. Por ejemplo, la composición puede estar en forma de una solución para lentes de contacto, lavado de ojos, gotas para los ojos y similares.

[0028] En cualquiera de las composiciones de la presente divulgación para la administración tópica, tales como la administración tópica en el ojo, las mezclas se pueden formular como soluciones acuosas a un pH en el intervalo de 3,5 a 6,5. Se entenderá que un rango enumerado en el presente documento pretende abarcar los límites superior e

inferior del rango, inclusive. En una realización de la divulgación, el pH está en el intervalo de 4 a 5. Este intervalo de pH se puede lograr mediante la adición de ácidos/bases a la solución. En otra realización de la divulgación, el pH está en el intervalo de 3 a 7.

5 **[0029]** La descripción también proporciona métodos de uso de una composición que comprende yoduro de povidona. En una realización de la divulgación, el volumen de dosis administrado a un sujeto puede estar entre aproximadamente 10 microlitros y aproximadamente 200 microlitros, en otra realización de la divulgación, entre aproximadamente 20 microlitros y aproximadamente 100 microlitros, y en otra realización de la divulgación, entre aproximadamente 50 microlitros y aproximadamente 80 microlitros, y en otra realización de la descripción, aproximadamente una gota por ojo. En un aspecto, una gota puede estar entre aproximadamente 50 y aproximadamente 80 microlitros.

15 **[0030]** En una realización de la descripción, la frecuencia de administración puede estar en cualquier lugar en el intervalo de 1 a 100 veces al día. En otra realización de la divulgación, la frecuencia de administración puede ser entre 2 y 24 veces al día. En otra realización de la divulgación, la frecuencia de administración puede ser entre 2 y 4 veces al día. Si bien el experto en la materia puede identificar el régimen preciso, la composición puede aplicarse tópicamente colocando una gota en cada ojo aproximadamente 1 a aproximadamente 24 veces al día. Por ejemplo, la solución se puede aplicar 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 48 o 96 veces al día.

20 EJEMPLOS

[0031] La invención se describe ahora con referencia a los siguientes Ejemplos.

25 Ejemplo 1: Pruebas de efectividad de conservante antimicrobiano de lágrimas artificiales conservadas por PVP-I

30 **[0032]** Una composición que incluye al menos un constituyente de lágrima artificial según la invención, que comprende además PVP-I, se pueden usar como un conservante. Las propiedades conservantes de una composición de la invención, tales como una preparación oftálmica que comprende PVP-I, se pueden probar, por ejemplo, usando USP <51>, o mediante cualquier método conocido en la técnica para determinar la efectividad de un conservante antimicrobiano. Las soluciones de PVP-I que tienen concentraciones de aproximadamente 0,36% en peso se preparan como se establece en el presente documento. A modo de ejemplo no limitativo, se prepara una solución que contiene PVP-I utilizando aproximadamente 0,36% de PVP-I, en peso, según se desee en el producto final, y combinando el PVP-I con disodio de edetato al 0,01%, sulfato de sodio al 1,2%, hidroxietilcelulosa al 0,25%, tiloxapol al 0,5%, cloruro de sodio al 0,35% para ajustar la osmolalidad dentro de 300-350 mOsm/kg, hidróxido de sodio y/o ácido sulfúrico para ajustar el pH a aproximadamente 4,0, y suficiente agua purificada para llevar el volumen total hasta el 100% total.

40 **[0033]** Las soluciones de ensayo son desafiadas con conocidos números de cepas de laboratorio estándar seleccionados. A intervalos periódicos: 0, 7, 14 y 28 días, se extraen muestras y se analizan para determinar la supervivencia.

Ejemplo 2: Pruebas de efectividad de conservante antimicrobiano de suspensión de dexametasona al 0,1% preservada por PVP-I

45 **[0034]** Las propiedades de conservación de una composición de la invención, tal como una preparación oftálmica que comprende PVP-I, se pueden probar, por ejemplo, usando USP <51>, o por cualquier método conocido en la técnica para determinar la efectividad de un conservante antimicrobiano. Las soluciones de PVPI que tienen concentraciones de aproximadamente 0,18% y aproximadamente 0,36% en peso se preparan como se establece en el presente documento. A modo de ejemplo no limitativo, se prepara una solución que contiene PVP-I usando 0,18%, o 0,36% de PVP-I, en peso, según se desee en el producto final, y combinando el PVP-I con dexametasona al 0,1%, disodio de edetato al 0,01%, sulfato de sodio al 1,2%, hidroxietilcelulosa al 0,25%, tiloxapol al 0,5%, cloruro de sodio al 0,35% para ajustar la osmolalidad dentro de 300-350 mOsm/kg, hidróxido de sodio y/o ácido sulfúrico para ajustar el pH a 4,0, y suficiente agua purificada para llevar el volumen total hasta el 100% del total. Las soluciones de prueba son desafiadas con números conocidos de cepas de laboratorio estándar seleccionadas. A intervalos periódicos: 0, 7, 14 y 28 días, se extraen muestras y se analizan para determinar la supervivencia.

Ejemplo 3: Actividad antimicrobiana de soluciones preservadas por PVP-I

60 **[0035]** A modo de ejemplo no limitativo, las soluciones de PVP-I que tienen concentraciones de aproximadamente 0,36% en peso se preparan como se describe en el presente documento. A modo de ejemplo no limitativo, se prepara una solución que contiene PVP-I usando 0,36% de PVP-I, en peso, según se desee en el producto final, y combinando el PVP-I con dexametasona al 0,1%, disodio de edetato al 0,01%, sulfato de sodio al 1,2%, hidroxietilcelulosa al 0,25%, tiloxapol al 0,5%, cloruro de sodio al 0,35% para ajustar la osmolalidad dentro de 300-350 mOsm/kg, hidróxido de sodio y/o ácido sulfúrico para ajustar el pH a 4,0, y suficiente agua purificada para llevar el total volumen hasta 100% total. Estas soluciones luego se prueban para determinar la actividad microbiológica *in vitro*. La actividad

microbiológica puede analizarse para determinar la actividad antimicrobiana contra, por ejemplo, las bacterias que se encuentran en la boca (*P. gingivalis*) o contra otras bacterias. En otro ejemplo, las pruebas de tiempo de muerte se llevan a cabo con una serie de cultivos en fase logarítmica de organismos gram negativos y gram positivos que incluyen *Pseudomonas aeruoinosa*, *methicillinresistant staph aureus*, *E. coli*, *chlamydia trachoma* resistentes a Gentamicina y virus seleccionados. Los controles utilizados pueden incluir preparaciones oftálmicas de productos antimicrobianos disponibles en el mercado. Se toman muestras bacterianas a los 30 segundos, 1, 2, 5, 10 y 15 minutos y se transfieren a medios de cultivo que contienen inactivadores para el yodo. Del mismo modo, las pruebas de tiempo de eliminación de virus se muestrean en un minuto y se transfieren a medios de inactivación. Los resultados obtenidos con las muestras experimentales se comparan con las muestras de control para evaluar el nivel de actividad antimicrobiana de una composición de la invención.

Ejemplo 4: Preparación de tobramicina al 0,3% preservada por PVP-I y suspensión de dexametasona al 0,1%

[0036] Suspensión oftálmica Tobradex® libre de BAK preservada con la concentración de PVP-I que varía de aproximadamente 0,36% a aproximadamente 0,6% en peso es preparada como se explica en el presente documento. A modo de ejemplo no limitativo, se prepara una composición usando 0,36%, 0,48% o 0,6% de PVP-I, en peso, según se desee en el producto final, y combinando con tobramicina al 0,3%, dexametasona al 0,1%, disodio de edetato al 0,01%, sulfato de sodio al 1,2%, hidroxietilcelulosa al 0,25%, tiloxapol al 0,5%, cloruro de sodio al 0,35% para ajustar la osmolalidad dentro de 300-350 mOsm/kg, hidróxido de sodio y/o ácido sulfúrico para ajustar el pH a aproximadamente 4,0, y suficiente agua purificada para llevar el volumen total hasta el 100% del total.

Ejemplo 5: Preparación de solución de tobramicina al 0,3% preservada por PVP-I

[0037] La solución oftálmica de tobramicina preservada por PVP-I libre de BAK en un intervalo de concentración de aproximadamente 0,36% a aproximadamente 0,6% en peso es preparado como se explica en el presente documento. A modo de ejemplo no limitativo, se prepara una composición utilizando 0,36%, 0,48% o 0,6% de PVP-I, en peso, según se desee en el producto final, y combinando con tobramicina al 0,3%, ácido bórico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, tiloxapol, hidróxido de sodio y/o ácido sulfúrico (para ajustar el pH) y agua purificada.

Ejemplo 6: Preparación de solución oftálmica de clorhidrato de moxifloxacina al 0,5% preservada por PVP-I

[0038] La solución oftálmica de clorhidrato de moxifloxacina libre de BAK preservada con PVP-I en un intervalo de concentración de aproximadamente 0,36% a aproximadamente 0,6% en peso se prepara como se expone en este documento. A modo de ejemplo no limitativo, se prepara una composición usando 0,36%, 0,48% o 0,6% de PVP-I, en peso, según se desee en el producto final, y combinando con clorhidrato de moxifloxacina al 0,5%, ácido bórico, cloruro de sodio y agua purificada. En una realización, una solución oftálmica conservada comprende ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Ejemplo 7: Preparación de suspensión de acetato de prednisolona al 1,0% preservada por PVP-I

[0039] La suspensión de acetato de prednisolona libre de BAK preservada por PVP-I en un intervalo de concentración de aproximadamente 0,36% a aproximadamente 0,6% en peso como se establece en este documento. A modo de ejemplo no limitativo, se prepara una composición usando 0,36%, 0,48% o 0,6% de PVP-I, en peso, según se desee en el producto final, y combinando con acetato de prednisolona al 1,0%, ácido bórico, disodio de edetato, hipromelosa, polisorbato 80, bisulfito de sodio, citrato de sodio, cloruro de sodio y agua purificada.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición oftálmica estable adecuada para administración tópica en el ojo, que comprende una mezcla de:
- a. yoduro de povidona (PVP-I) a una concentración entre 0,01% y 10%, y
 b. un esteroide, en donde el esteroide es dexametasona, y en donde el pH de la composición está en el
 intervalo de 3 a 4.
- 10 2. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en donde el PVP-I está presente en una concentración de 0,1%
a 2,5%
3. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en la que el PVP-I está presente en una concentración del 0,5%.
- 15 4. La composición oftálmica de la reivindicación 2, en la que la concentración de PVP-I se mide en peso/peso con
respecto a la preparación global.
5. La composición oftálmica de la reivindicación 2, en la que la concentración de PVP-I se mide en base peso/volumen
con respecto a la preparación global.
- 20 6. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende además un conservante
antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, parabeno de
metilo, parabeno de propilo, alcohol de feniletilo, EDTA, ácido sórbico, Onamer M y cualquier combinación de
los mismos.
- 25 7. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende además un agente
que aumenta la viscosidad.
8. La composición oftálmica de la reivindicación 7, en la que dicho agente de aumento de la viscosidad se selecciona
del grupo que consiste en alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa,
30 hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y cualquier combinación de los mismos.
9. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en la que la composición comprende al menos un lubricante artificial
a base de lágrimas.
- 35 10. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en la que dicho esteroide está presente en una concentración
entre 0,01 y 2%.
11. La composición oftálmica de la reivindicación 10, en donde dicho esteroide está presente en una concentración de
0,1%.
- 40 12. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende además un
codisolvente/tensioactivo.
13. La composición oftálmica de la reivindicación 12, en la que dicho codisolvente/tensioactivo se selecciona del grupo
45 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.
14. La composición oftálmica de la reivindicación 12, en la que dicho codisolvente/tensioactivo está en una
50 concentración de aproximadamente 0,01% a 2% en peso en dicha composición.
15. La composición oftálmica de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde dicho pH es pH 4.

55

60

65