



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 817**

51 Int. Cl.:  
**A01N 47/44** (2006.01)  
**A01N 33/12** (2006.01)  
**A61L 12/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04757816 .6**  
96 Fecha de presentación : **18.03.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1603396**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.12.2005**

54 Título: **Composiciones antimicrobianas que contienen tampón etanolamina y desinfectantes de biguanida.**

30 Prioridad: **19.03.2003 US 392745**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.05.2011**

73 Titular/es: **BAUSCH & LOMB INCORPORATED**  
**One Bausch & Lomb Place**  
**Rochester, New York 14604-2701, US**

72 Inventor/es: **Hu, Zhenze y**  
**Salamone, Joseph, C.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 359 817 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 antimicrobianas que contienen tampón etanolamina y desinfectantes de biguanida

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de una combinación de tampón trietanolamina y uno o más agentes antimicrobianos seleccionados del grupo que consiste en poli(hexametilenbiguanida) y 1,1'hexametilen-bis[5-(2-etilhexil)biguanida] y policuaternio-1 para la desinfección y conservación. Más particularmente, la presente invención se refiere al uso de tales combinaciones para potenciar la desinfección y conservación de dispositivos y disoluciones oftálmicas.

**Antecedentes de la invención:**

15 Las lentes de contacto en amplio uso actualmente se encuentran en dos categorías generales, duras y blandas. Las lentes de tipo corneal duras o rígidas se forman a partir de materiales preparados mediante la polimerización de ésteres acrílicos, tales como poli(metacrilato de metilo) (PMMA). Las lentes de tipo blandas, de hidrogel o gel se preparan mediante la polimerización de tales monómeros como metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) o, en el caso de las lentes de uso prolongado, mediante la polimerización de macromonómeros o monómeros que contienen silicio. 20 Tanto los tipos duros como blandos de lentes de contacto se exponen a un amplio espectro de microorganismos durante el uso normal y se ensucian de manera relativamente rápida. Las lentes de contacto ya sean duras o blandas requieren por tanto una rutina de limpieza y desinfección. La falta de limpieza y desinfección rutinaria de las lentes de contacto apropiadamente puede conducir a una variedad de problemas que oscilan desde la mera incomodidad cuando están usándose hasta graves infecciones oculares. Las infecciones oculares provocadas por microorganismos virulentos tales como *Pseudomonas aeruginosa* pueden conducir a la pérdida del (de los) ojo(s) infectado(s) si se deja sin tratar o si se deja alcanzar un estado avanzado antes de iniciar el tratamiento.

La patente estadounidense número 4.758.595 da a conocer un conservante y desinfectante de lentes de contacto que contiene una biguanida o una sal soluble en agua de la misma en combinación con un tampón, preferiblemente un tampón de borato, por ejemplo ácido bórico, borato de sodio, tetraborato de potasio, metaborato de potasio o mezclas de los mismos.

La patente estadounidense número 4.361.548 da a conocer un conservante y desinfectante de lentes de contacto que contiene disoluciones acuosas diluidas de un polímero; concretamente, cloruro de dimetildialilamonio (DMDAAC) que tiene pesos moleculares que oscilan desde aproximadamente 10.000 hasta 1.000.000. Pueden emplearse cantidades de homopolímero de DMDAAC de tan sólo 0,00001 por ciento en peso cuando se usa con el mismo un potenciador, tal como timerosal, ácido sórbico o sal fenilmercúrica. Aunque se redujeron la unión a la lente y la irritación del tejido ocular concomitante con DMDAAC, se encontró que en algunos usuarios estaba por encima de los niveles clínicos deseables.

El documento WO 98/25649 describe un método de potenciación de la actividad antimicrobiana de una composición oftálmica que contiene un compuesto de borato que comprende añadir a la composición una cantidad eficaz de un aminoalcohol de bajo peso molecular.

El documento EP 0 575 290 se refiere a productos para el cuidado de lentes de contacto que contienen una aminopropilbiguanida o una sal de la misma.

En el documento WO 02/23990 se dan a conocer composiciones desinfectantes que contienen al menos una amina o sal de amonio cuaternario y al menos una alcanolamina o sal correspondiente de la misma.

El documento WO 92/11876 describe un método para desinfectar una lente de contacto que comprende poner en contacto la lente con una disolución acuosa isotónica que comprende del 0,6 al 2 por ciento en peso de trometamina o sus sales oftálmicamente aceptables durante un tiempo suficiente para desinfectar la lente.

En el documento EP 0 888 780 se da a conocer una composición de tratamiento para una lente de contacto para evitar que se manche una lente de contacto, especialmente con una sustancia proteínica. La disolución de tratamiento se caracteriza por incluir al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-metil-1-propanol y sales de los mismos, y una cantidad eficaz de proteasa.

El documento US 5.260.021 se refiere a una composición antimicrobiana en forma de un gel para desinfectar lentes de contacto. La composición comprende peróxido de hidrógeno como desinfectante y un componente gelificante.

5 El documento WO 00/12663 describe una composición enzimática líquida estable mejorada para limpiar lentes de contacto. La composición acuosa comprende una enzima, uno o más polioles, un compuesto de borato/ácido bórico e iones calcio.

10 A pesar de la disponibilidad de diversos sistemas de desinfección de lentes de contacto comercialmente disponibles tales como calor, peróxido de hidrógeno, biguanidas, biguanidas poliméricas, poliésteres de amonio cuaternario, amidoaminas y otros agentes químicos, continua existiendo una necesidad de sistemas de desinfección mejorados. Tales sistemas de desinfección mejorados incluyen sistemas que son simples de usar, son eficaces frente a un amplio espectro de microorganismos, no son tóxicos y no provocan irritación ocular como resultado de la unión al material de lentes de contacto. Existe una necesidad particular en el campo de la desinfección de lentes de contacto y conservación de la composición oftálmica de agentes químicos eficaces y seguros con actividad antimicrobiana.

15

### Sumario de la invención

20 La presente invención se refiere a composiciones antimicrobianas mejoradas para desinfectar dispositivos médicos, tales como, por ejemplo, pero sin limitarse a lentes de contacto. Más particularmente, la presente invención se refiere al uso de un tampón trietanolamina en disoluciones oftálmicas. Se ha encontrado que las composiciones que incluyen tampón trietanolamina muestran un efecto desinfectante y/o conservante excelente, sorprendentemente sin la ayuda de un tampón borato. Las composiciones antimicrobianas de la presente invención estabilizan igualmente proteínas ya depositadas en lentes de contacto usadas para mejorar la comodidad de uso para usuarios de lentes de contacto. Las composiciones antimicrobianas de la presente invención también son útiles para la conservación de las composiciones oftálmicas tales como compuestos farmacéuticos, lágrimas artificiales y gotas de confort frente a la contaminación microbiana.

25

30 Las composiciones antimicrobianas objeto son eficaces en la fabricación de sistemas desinfectantes que no son tóxicos, son simples de usar y no provocan irritación ocular.

30

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar composiciones útiles como agentes antimicrobianos en la fabricación de sistemas de desinfección oftálmicos.

35

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método de uso de composiciones antimicrobianas en la desinfección de dispositivos médicos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar composiciones antimicrobianas útiles en sistemas oftálmicos para desinfectar lentes de contacto.

40

Otro objeto de la presente invención es proporcionar composiciones antimicrobianas útiles para conservar sistemas oftálmicos frente a la contaminación microbiana.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar composiciones antimicrobianas útiles en sistemas oftálmicos para desinfectar lentes de contacto con irritación ocular eliminada o reducida.

45

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar composiciones antimicrobianas útiles en sistemas oftálmicos.

50

Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar composiciones antimicrobianas útiles como agentes desinfectantes y conservantes.

Estos y otros objetivos y ventajas de la presente invención, algunos de los cuales se describen específicamente y otros no, serán evidentes a partir de la descripción detallada y las reivindicaciones que siguen.

55

### Descripción detallada de la invención

Las composiciones de la presente invención pueden usarse con todas las lentes de contacto tales como lentes blandas y duras convencionales, así como también lentes permeables a gases blandas y rígidas. Tales lentes adecuadas incluyen tanto lentes de hidrogel como de no hidrogel, así como también lentes que contienen flúor y de

silicona. De interés principal son lentes blandas fabricadas de un material que tiene una proporción de unidades de repetición hidrófilas de manera que el contenido en agua de la lente durante su uso es al menos el 20 por ciento en peso. El término "lente de contacto blanda" tal como se usa en el presente documento se refiere en general a aquellas lentes de contacto que se doblan fácilmente con pequeñas cantidades de fuerza. Normalmente, se formulan lentes de contacto blandas a partir de polímeros que tienen una determinada proporción de unidades de repetición derivadas de monómeros tales como metacrilato de 2-hidroxietilo y/o otros monómeros hidrófilos, normalmente reticulados con un agente de reticulación. Sin embargo, las lentes blandas más nuevas, especialmente para su uso prolongado, están fabricándose de materiales que contienen silicona de alta Dk.

Las composiciones de la presente invención comprenden uno o más agentes antimicrobianos tales como una o más biguanidas como desinfectante o conservante, y trietanolamina como agente de tamponamiento. Es sorprendente que las composiciones antimicrobianas objeto muestran un efecto desinfectante y/o conservante excelente sin la ayuda de borato, que es contrario a las enseñanzas de la patente estadounidense número 4.758.595.

Las composiciones antimicrobianas de la presente invención son útiles para desinfectar dispositivos médicos, particularmente aquéllos ensuciados con materia proteínica. Las composiciones antimicrobianas de la presente invención son también útiles en disoluciones para el cuidado de lentes de contacto para desinfectar lentes de contacto. Las composiciones de la presente invención están preferiblemente en disolución en concentración suficiente para destruir microorganismos nocivos en la superficie de una lente de contacto en el plazo del tiempo de inmersión mínimo recomendado. El tiempo de inmersión mínimo recomendado está incluido en las instrucciones de uso del envase de la disolución. El término "disolución desinfectante" no excluye la posibilidad de que la disolución pueda ser útil también como disolución conservante, o que la disolución desinfectante pueda ser útil para otros fines tales como limpieza, enjuague y almacenamiento diarios de lentes de contacto, dependiendo de la formulación particular que contiene las composiciones objeto. Adicionalmente, pueden usarse composiciones de la presente invención conjuntamente con otros compuestos desinfectantes o conservantes conocidos si se desea.

Las disoluciones según la presente invención son fisiológicamente compatibles. Específicamente, la disolución debe ser "oftálmicamente segura" para su uso con una lente de contacto, que significa que una lente de contacto tratada con la disolución es generalmente adecuada y segura para la colocación directa en el ojo sin enjuagar, es decir, la disolución es segura y confortable para el contacto diario con el ojo por medio de una lente de contacto que se ha humedecido con la disolución. Una disolución oftálmicamente segura tiene una tonicidad y pH que es compatible con el ojo y comprende materiales, y cantidades de los mismos, que no son citotóxicos según las normas ISO (*International Standards Organization*, organización internacional de normalización) y los reglamentos de la FDA (*Food and Drug Administration*, administración de alimentos y fármacos) estadounidense. La disolución debe ser estéril ya que la ausencia de contaminantes microbianos en el producto antes de la liberación debe demostrarse estadísticamente hasta el grado necesario para tales productos.

Las composiciones de la presente invención incluyen uno o más agentes antimicrobianos, presentes en una cantidad total de desde el 0,000001 hasta el 0,05 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición, y seleccionados del grupo que consiste en 1,1'-hexametileno-bis[5-(p-clorofenil)biguanida] (clorhexidina) o sales solubles en agua de la misma, 1,1'-hexametileno-bis[5-(2-etilhexil)biguanida] (alexidina) o sales solubles en agua de la misma, poli(hexametileno)biguanida) o sales solubles en agua de la misma y policuaternio-1. Las biguanidas se describen en las patentes estadounidenses números: 5.990.174; 4.758.595 y 3.428.576. Los agentes antimicrobianos preferidos debido a su fácil disponibilidad comercial son poli(aminopropilbiguanida) (PAPB), también denominada comúnmente poli(hexametileno)biguanida) (PHMB), y 1,1'-hexametileno-bis[5-(2-etilhexil)biguanida] (alexidina).

Las composiciones de la presente invención incluyen también trietanolamina, presente en una cantidad total de desde el 0,02 hasta el 3,0 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir igualmente al menos un tensioactivo que tiene ventajas conocida en cuanto a la eficacia de limpieza y confort. Los tensioactivos adecuados incluyen por ejemplo, pero no se limitan a, poliéteres a base de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno), es decir, (PEO-PPO-PEO), o poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno), es decir, (PPO-PEO-PPO), o una combinación de los mismos. PEO-PPO-PEO y PPO-PEO-PPO están comercialmente disponible con los nombres comerciales Pluronic<sup>TM</sup>, R-Pluronic<sup>TM</sup>, Tetronics<sup>TM</sup> y R-Tetronics<sup>TM</sup> (BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Michigan) y se describen adicionalmente en la patente estadounidense número 4.820.352 incorporada en el presente documento en su totalidad como referencia. Los tensioactivos adecuados para su uso en la presente composición deben ser solubles en la disolución para el cuidado de lentes de contacto, no volviéndose turbia, y deben ser no irritantes para los tejidos oculares.

Igualmente, puede ser deseable incluir uno o más agentes de viscosidad solubles en agua en la composición objeto. Debido al efecto emoliente de los agentes de viscosidad, los mismos tienen una tendencia a potenciar el confort del usuario de lentes por medio de una película sobre la superficie de la lente que amortigua el impacto contra el ojo.

5 Los agentes de viscosidad adecuados incluyen por ejemplo, pero no se limitan a, polímeros de celulosa como hidroxietil o hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, povidona, poli(alcohol vinílico) y similares. Pueden emplearse agentes de viscosidad en cantidades que oscilan desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 4,0 por ciento en peso o menos.

10 Las composiciones de la presente invención cuando están en disolución pueden incluir igualmente uno o más tampones, o un sistema de tamponamiento además del tampón trietanolamina, para ajustar el pH final de la disolución. Los tampones adecuados incluyen por ejemplo, pero no se limitan a, tampones fosfatos, tampones boratos, tampones tris(hidroximetil)aminometano (Tris), tampones bis(2-hidroxietil)-imino-tris(hidroximetil)metano (bis-Tris), bicarbonato de sodio, y combinaciones de los mismos. Un sistema de tamponamiento adecuado por

15 ejemplo puede incluir al menos un tampón fosfato y al menos un tampón borato, sistema de tamponamiento que tiene una capacidad de tamponamiento de 0,01 a 0,5 mM, preferiblemente de 0,03 a 0,45, de 0,01 N de HCl y de 0,01 a 0,3, preferiblemente de 0,025 a 0,25, de 0,01 N de NaOH para cambiar el pH una unidad. Se mide la capacidad de tamponamiento mediante una disolución de los tampones solamente. El pH de las disoluciones para el cuidado de lentes de la presente invención se mantiene preferiblemente dentro del intervalo de 5,0 a 8,0, más

20 preferiblemente de aproximadamente 6,0 a 8,0, lo más preferiblemente de aproximadamente 6,5 a 7,8.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir igualmente uno o más agentes de tonicidad para aproximar la presión osmótica de fluidos lacrimales normales que es equivalente a una disolución al 0,9 por ciento de cloruro de sodio o disolución de glicerina al 2,5 por ciento. Los ejemplos de agentes de tonicidad adecuados

25 incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio y potasio, dextrosa, manosa, glicerina, cloruro de calcio y magnesio. Normalmente estos agentes se usan individualmente en cantidades que oscilan desde aproximadamente el 0,01 hasta el 2,5 por ciento en p/v y preferiblemente, desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 1,5 por ciento en p/v. Preferiblemente, el agente de tonicidad se emplea en una cantidad para proporcionar un valor osmótico final de 200 a 450 mOsm/kg y más preferiblemente entre aproximadamente 220 y aproximadamente 350

30 mOsm/kg, y lo más preferiblemente entre aproximadamente 220 y aproximadamente 320 mOsm/kg.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir igualmente uno o más agentes quelantes para unir iones metálicos, que en el caso de disoluciones oftálmicas, podrían reaccionar de otro modo con depósitos de proteínas y recogerlas de las lentes de contacto. Los agentes quelantes adecuados incluyen por ejemplo, pero no se limitan a,

35 ácido etilendiamintetraacético (EDTA) y sus sales. Los agentes quelantes se usan preferiblemente en cantidades que oscilan desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 0,2 por ciento en peso.

Las composiciones a base de biguanida de la presente invención se describen aún en mayor detalle en los ejemplos que siguen.

40

#### **Ejemplo 1 Preparación y pruebas de composiciones a base de biguanida con y sin trietanolamina (TEA):**

Se realizó una prueba para estudiar la eficacia microbicida de disoluciones preparadas según la presente invención con TEA en comparación con las mismas disoluciones preparadas sin TEA. Las disoluciones de prueba se

45 identifican a continuación en la tabla 1. Se evaluó la eficacia antimicrobiana de cada una de las disoluciones para la desinfección química de lentes de contacto. Se prepararon inóculos para exposición microbiana usando *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Serratia marcescens* (ATCC 13880), *Candida albicans* (ATCC 10231) y *Fusarium solani* (ATCC 36031). Se cultivaron los microorganismos de prueba en agar apropiado y se recogieron los cultivos usando solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco estéril más el

50 0,05 por ciento en peso/volumen de polisorbato 80 (DPBST) o un diluyente adecuado y se transfirieron a un recipiente adecuado. Se filtraron las suspensiones de esporas a través de lana de vidrio estéril para eliminar fragmentos de la hifa. Se filtró *Serratia marcescens*, tal como es apropiado, a través de un filtro de 1,2  $\mu$ m para clarificar la suspensión. Tras la recogida, se centrifugó la suspensión a no más de 5000 x g durante un máximo de 30 minutos a de 20 a 25 grados Celsius. Se separó por vertido el sobrenadante y se resuspendió en DPBST u otro

55 diluyente adecuado. Se centrifugó la suspensión una segunda vez, y se resuspendió en DPBST u otro diluyente adecuado. Se ajustaron todas las suspensiones de células fúngicas y bacterianas para exposición con DPBST u otro diluyente adecuado hasta de  $1 \times 10^7$  a  $1 \times 10^8$  ufc/ml. La concentración de células apropiada puede estimarse midiendo la turbidez de la suspensión, por ejemplo, usando un espectrofotómetro a una longitud de onda preseleccionada, por ejemplo 490 nm. Se preparó un tubo que contenía un mínimo de 10 ml de disolución de prueba

60 por microorganismo de exposición. Se inoculó cada tubo de la disolución que iba a someterse a prueba con una

suspensión del microorganismo de prueba de manera suficiente para proporcionar un recuento final de  $1 \times 10^5$  a  $1 \times 10^6$  ufc/ml, no excediendo el volumen del inóculo del 1 por ciento del volumen de muestra. Se garantizó la dispersión del inóculo mediante agitación con vórtex de la muestra durante al menos 15 segundos. Se almacenó el producto inoculado a de 10 a 25 grados Celsius. Se tomaron alícuotas en la cantidad de 1,0 ml del producto inoculado para la determinación de recuentos viables tras ciertos periodos de tiempo de desinfección. Los puntos de tiempo para las bacterias fueron, por ejemplo, 1, 2, 3 y 4 horas cuando el tiempo de inmersión del régimen propuesto era de cuatro horas. Se sometieron a prueba levaduras y hongos en un punto de tiempo adicional de 16 horas (4 veces el tiempo del régimen). Se mezcló la suspensión bien mediante agitación con vórtex vigorosamente durante al menos 5 segundos. Las alícuotas de 1,0 ml retiradas en los intervalos de tiempo especificados se sometieron a una serie adecuada de diluciones decimales en medios neutralizantes validados. Se mezclaron las suspensiones vigorosamente y se incubaron durante un periodo de tiempo adecuado para permitir la neutralización del agente microbiano. Se determinó el recuento viable de microorganismos en diluciones apropiadas mediante la preparación de placas por triplicado de agar tripticasa de soja (TSA) para bacterias y agar de dextrosa Sabouraud (SDA) para hongos y levaduras. Se incubaron las placas de recuperación bacteriana a de 30 a 35 grados Celsius durante de dos a cuatro días. Se incubaron las placas de recuperación de levaduras a de 20 a 30 grados Celsius durante de dos a cuatro días. Se incubaron las placas de recuperación de hongos a de 20 a 25 grados Celsius durante de tres a siete días. Se determinó el número promedio de unidades formadoras de colonias en placas de recuento. Las placas de recuento se refieren a de 30 a 300 ufc/placas para bacterias y levaduras, y de 8 a 80 ufc/placas para mohos excepto cuando se observan colonias sólo para las placas de dilución de  $10^0$  o  $10^{-1}$ . Se calculó entonces la reducción microbiana en los puntos de tiempo especificados y se registró tal como se expone a continuación en la tabla 2. Con el fin de demostrar la idoneidad del medio usado para el crecimiento de microorganismos de prueba y para proporcionar una estimación de la concentración de inóculo inicial se realizaron controles de inóculo mediante la dispersión de una alícuota idéntica del inóculo en un diluyente adecuado, por ejemplo DPBST, usando el mismo volumen de diluyente usado para suspender el microorganismo enumerado anteriormente. Tras la inoculación en un caldo neutralizante validado y la incubación durante un periodo de tiempo apropiado, el control de inóculo debe ser entre  $1,0 \times 10^5$  y  $1,0 \times 10^6$  ufc/ml. Se evaluaron las disoluciones basándose en el requisito de realización denominado el "procedimiento Stand-Alone para productos desinfectantes" (prueba Stand-Alone) y se basa en las pruebas de eficacia de desinfección para productos para el cuidado de lentes de contacto en el documento de orientación de notificación previa a la comercialización (510(k)) para productos para el cuidado de lentes de contacto con fecha del 1 de mayo de 1997, preparado por la administración de alimentos y fármacos de EE.UU., división de dispositivos oftálmicos. Este requisito de realización no contiene un procedimiento de frotación. Este requisito de realización puede compararse con normas ISO actuales para la desinfección de lentes de contacto (revisadas en 1995). La prueba Stand-Alone expone un producto desinfectante con un inóculo convencional de una gama representativa de microorganismos y establece el grado de pérdida de viabilidad a intervalos de tiempo predeterminados comparables con aquéllos durante los que puede usarse el producto. Los criterios primarios para un periodo de desinfección dado, correspondientes a un periodo de desinfección recomendado mínimo potencial, son que el número de bacterias recuperadas por ml debe reducirse mediante un valor medio de no menos de 3,0 logs dentro del periodo de desinfección dado. El número de mohos y levaduras recuperados por ml debe reducirse mediante un valor medio de no menos de 1,0 log en el plazo del tiempo de desinfección recomendado mínimo sin aumento en cuatro veces del tiempo de desinfección recomendado mínimo.

**TABLA 1**  
**Disoluciones de prueba con y sin trietanolamina**

<b>Componentes (% p/p)</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F</b>
HCl de trietanolamina	0,7	0,7	0,7	0	0,7	0,7
PluronicF127	1	0	1	1	1	1
Pluronic P123	0,2	0	0,2	0,2	0,2	0,2
EDTA	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Glicerina	0,6	0,6	0	0,6	0,6	0,6
NaCl	0,132	0,132	0,327	0,358	0,202	0,132
AMPD	0,2107	0,2107	0,2107	0,2107	0	0
PHMB(ppm)	1	1	1	1	1	1
pH	7,1	7,12	7,09	7,13	7,11	7,07
Osmolaridad (mOsm/kg)	226	216	219	231	222	238

**TABLA 2**  
**Reducción log tras exposición de 4 horas a disoluciones de prueba**

Agente	A	B	C	D	E	F
<i>S. aureus</i>	4,2	3,5	>4,5	>4,5	>4,5	4,5
<i>P. aeruginosa</i>	>4,5	4,0	>4,5	>4,6	>4,5	>4,5
<i>S. marcescens</i>	>4,6	3,4	4,3	1,4	4,4	>4,6
<i>C. albicans</i>	2,2	2,1	1,1	>4,5	1,7	2,1
<i>F. solani</i>	4,1	3,3	3,2	2,7	3,7	>4,3

Un problema común es la desnaturalización de proteínas de lágrima en las lentes de contacto blandas. Una vez se desnaturalizan las proteínas en la lente, son difíciles de retirar, reducen la transparencia de la lente, pueden provocar reacciones alérgicas al usuario y pueden actuar como sitios de unión para microorganismos infecciosos. La lisozima especialmente es una proteína de lágrima potencialmente perturbadora en la medida en que el alto contenido en agua, aproximadamente un 55 por ciento de agua, afecta a las lentes de contacto ya que la lisozima es una proteína cargada positivamente que se ve atraída fácilmente a la superficie de la lente cargada negativamente. Se desarrolló un ensayo *in vitro* para determinar la capacidad de una disolución de prueba para retrasar la desnaturalización de lisozimas. En este ensayo, se prepara de manera reciente una disolución de reserva al 1% de lisozima en solución salina tamponada con borato isotónica (pH = 7,0) y se mezcla una alícuota de esta disolución de reserva con una alícuota igual de una disolución de prueba. Se calienta la mezcla resultante a 75 grados Celsius durante 15 minutos en un baño de agua caliente. Tras retirar la mezcla del baño de calentamiento, se deja enfriar hasta temperatura ambiente antes de que se inspeccione visualmente para determinar signos de desnaturalización de proteínas tal como es evidente mediante la formación de un precipitado blanco. Se usó la escala siguiente para medir el grado de estabilización de proteínas.

- +++++ disolución transparente
- ++++ disolución ligeramente opaca
- +++ disolución opaca
- ++ precipitación ligera
- + precipitación significativa

Los resultados obtenidos para las disoluciones de la tabla 1 anterior se exponen a continuación en la tabla 3.

**TABLA 3**  
**Estabilización de proteínas**

	A	B	C	D	E	F
Estabilización de proteínas	+++++	++++	+++++	+++	+++++	+++++

**Ejemplo 2 – Preparación y pruebas de composiciones a base de biguanida con tampones mono frente a di frente a trietanolamina:**

Se realizó una prueba para estudiar la eficacia microbicida de disoluciones preparadas según la presente invención con mono, di o trietanolamina. Las disoluciones de prueba se identifican a continuación en la tabla 4. Se evaluó la eficacia antimicrobiana de cada una de las disoluciones para determinar la desinfección química de lentes de contacto. Se prepararon inóculos para exposición microbiana tal como se describió anteriormente en el ejemplo 1. Entonces se calculó la reducción microbiana en los puntos de tiempo especificados y se registró tal como se expone a continuación en la tabla 5. Con el fin de demostrar la idoneidad del medio usado para el crecimiento de los microorganismos de prueba y para proporcionar una estimación de la concentración de inóculo inicial, se realizaron controles de inóculo tal como se describió anteriormente en el ejemplo 1.

**TABLA 4**  
**Disoluciones de prueba con mono frente a di frente a trietanolamina**

Componentes (% p/p)	G	H	I
Trietanolamina al 99%	1,356	0	0
Dietanolamina al 99,9%	0	0,947	0
Monoetanolamina al 99,9%	0	0	0,55
Pluronic F127	1	1	1
Pluronic P123	0,2	0,2	0,2
EDTA	0,025	0,025	0,025
NaCl	0,159	0,069	0,126
HCl 1 N	ajustar hasta pH 7,1	ajustar hasta pH 7,1	ajustar hasta pH 7,1
PHMB (ppm)	1	1	1
pH	7,14	7,16	7,07
Osmolaridad (mOsm/kg)	220	218	217

**TABLA 5**  
**Reducción log tras exposición de 4 horas a disoluciones de prueba**

Agente	G	H	I
<i>S. aureus</i>	>4,7	>4,7	>4,7
<i>P. aeruginosa</i>	4,5	>4,5	>4,5
<i>S. marcescens</i>	4,5	>4,5	3,9
<i>C. albicans</i>	1,5	1,5	1,2
<i>F. solani</i>	3,4	4,2	>4,4

5 Se desarrolló un ensayo *in vitro* tal como se describió anteriormente en el ejemplo 1 para determinar la capacidad de una disolución de prueba para retrasar la desnaturalización de lisozimas. Se usó la misma escala para medir el grado de estabilización de proteínas tal como la usada en el ejemplo 1. Los resultados obtenidos para las disoluciones de la tabla 4 anterior se exponen a continuación en la tabla 6.

**TABLA 6**

	G	H	I
Estabilización de proteínas	+++++	++++	+

**EJEMPLO 3 – Preparación y pruebas de composiciones a base de biguanida con combinación de tampón trietanolamina y tampón de aminoalcohol:**

15 Se realizó una prueba para estudiar la eficacia microbicida de disoluciones preparadas según la presente invención con tampón TEA en combinación con otro tampón de aminoalcohol. Las disoluciones de prueba se identifican a continuación en la tabla 7. Se evaluó la eficacia antimicrobiana de cada una de las disoluciones para determinar la desinfección química de lentes de contacto. Se prepararon inóculos para exposición microbiana tal como se describió anteriormente en el ejemplo 1. Entonces se calculó la reducción microbiana en los puntos de tiempo especificados y se registró tal como se expone a continuación en la tabla 8. Con el fin de demostrar la idoneidad del medio usado para el crecimiento de microorganismos de prueba y para proporcionar una estimación de la concentración de inóculo inicial, se realizaron controles de inóculo tal como se describió anteriormente en el ejemplo 1.

**TABLA 7**  
**Disoluciones de prueba con combinación de trietanolamina y aminoalcohol**

Componentes (% p/p)	J	K	L	M
HCl de trietanolamina	0,7	0,7	0,7	0,7
Pluronic F127	1	1	1	1
Pluronic P123	0,2	0,2	0,2	0,2
EDTA	0,025	0,025	0,025	0,025
Glicerina	0,6	0,6	0,6	0,6
NaCl	0,132	0,132	0,132	0,159
PHMB (ppm)	1	1	1	1
Tris	0,2428	0	0	0



**Disoluciones de prueba con combinación de trietanolamina y aminoalcohol**

Componentes (% p/p)	J	K	L	M
AMPD	0	0,2107	0	0
AMP	0	0	0,1787	0
Bis-Tris	0	0	0	0,4193
pH	7,1	7,11	7,11	7,11
Osmolaridad (mOsmo/kg)	218	221	222	223

**TABLA 8****Reducción log tras exposición de 4 horas a disoluciones de prueba**

Agente	J	K	L	M
<i>S. aureus</i>	>4,5	>4,5	>4,5	>4,5
<i>P. aeruginosa</i>	3,1	>4,6	>4,6	>4,6
<i>S. marcescens</i>	3,6	4,4	>4,6	4,4
<i>C. albicans</i>	1,7	3,2	3,9	3,4
<i>F. solani</i>	3,7	>4,4	>4,4	3,7

5 Se desarrolló un ensayo *in vitro* tal como se describió anteriormente en el ejemplo 1 para determinar la capacidad de una disolución de prueba para retrasar la desnaturalización de lisozimas. Se usó la misma escala para medir el grado de estabilización de proteínas que la usada en el ejemplo 1 anteriormente. Los resultados obtenidos para disoluciones de la tabla 7 anterior se exponen a continuación en la tabla 9.

10

**TABLA 9****Estabilización de proteínas**

	J	K	L	M
Estabilización de proteínas	+++++	+++++	+++++	+++++

15 **EJEMPLO 4 – Preparación y pruebas de composiciones a base de alexidina con combinación de tampón borato, tensioactivo y policuaternio-10 (polímero JR):**

15

Se realizó una prueba para estudiar la eficacia microbicida de disoluciones a base de alexidina con borato, tensioactivo y policuaternio-10 (polímero JR). Las disoluciones de prueba se identifican a continuación en la tabla 10. Se evaluó la eficacia antimicrobiana de cada una de las disoluciones para determinar la desinfección química de lentes de contacto. Se prepararon inóculos para exposición microbiana tal como se describió anteriormente en el ejemplo 1. Entonces se calculó la reducción microbiana en los puntos de tiempo especificados y se registró tal como se expone a continuación en la tabla 11. Con el fin de demostrar la idoneidad del medio usado para el crecimiento de microorganismos de prueba y para proporcionar una estimación de la concentración de inóculo inicial, se realizaron controles de inóculo tal como se describió anteriormente en el ejemplo 1.

25

**TABLA 10****Disoluciones de prueba con combinación de borato, tensioactivo y polímero JR**

Componentes (% p/p)	O	P	Q	R	S
HCl de TEA al 99,5%	0,937	0,937	0,937	0,937	0,937
TEA al 98%	0,149	0,149	0,149	0,149	0,149
borato de sodio	0	0	0,1	0,1	0,1
ácido bórico	0	0	0,66	0,66	0,66
Pluronic F127	1	1	1	2	2
Pluronic P123	0,2	0,2	0,2	0	0
Tetronic 1107	0	0	0	1	1
EDTA	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Glicerina	0,6	0,6	0	0	0
NaCl	0,114	0,114	0	0	0
Polímero JR 30 M	0	0	0	0	0,02
PHMB(ppm)	1	0	0	0	0
Alexidina (ppm)	0	4,5	4	4	4
pH	7,17	7,14	6,69	6,72	6,71
Osmolaridad (mOsm/kg)	217	220	223	229	231

**TABLA 11**  
**Reducción log tras exposición de 4 horas a disoluciones de prueba**

<b>Agente</b>	<b>O</b>	<b>P</b>	<b>Q</b>	<b>R</b>	<b>S</b>
<i>S. aureus</i>	>4,6	>4,7	>4,7	>4,7	>4,7
<i>P. aeruginosa</i>	>4,6	>4,6	>4,6	>4,6	>4,6
<i>S. marcescens</i>	>4,5	>4,7	>4,7	>4,7	>4,7
<i>C. albicans</i>	3,0	4,7	>4,7	>4,7	>4,7
<i>F. solani</i>	>4,3	>4,2	>4,2	>4,2	>4,2

Se realizó un ensayo de permeabilidad a fluoresceína de sodio con la disolución O de la tabla 10. Para realizar esto se sembraron 0,5 ml de suspensión celular que contenía  $2 \times 10^5$  células en insertos de 13 mm Millicell™ HA (Millipore, Bedford, Massachusetts). Se transfirieron los insertos a placas de 24 pocillos que contenían 0,5 ml de medio esencial mínimo (MEM) (BioWittaker, Walkersville, Maryland) por pocillo. Entonces se incubaron las placas a 37 grados Celsius con dióxido de carbono al 5 por ciento durante seis días. Se añadió medio nuevo a los pocillos en los días 2 a 6. En el día 6 se usaron los insertos para el ensayo de permeabilidad a fluoresceína de sodio.

Cada inserto se enjuagó cuidadosamente tres veces con 1 ml de solución salina equilibrada de Hank (HBSS) usando una jeringa de 10 ml, sin aguja. Se añadió una cantidad de 0,5 ml de disolución de prueba para separar insertos que se habían colocado en una placa de 24 pocillos nueva. Se usaron insertos por triplicado para cada disolución de prueba. Se incubaron los insertos en una cámara humidificada al 100 por cien a 37 grados Celsius durante veinte minutos. Cada serie de muestras por triplicado se manipuló secuencialmente para permitir una duración exacta del tratamiento y etapas posteriores. Tras la incubación se enjuagó cada inserto individualmente cinco veces con 1 ml de HBSS usando una jeringa de 10 ml sin aguja, y entonces se colocaron en una placa de 24 pocillos nueva que contenía 0,5 ml de HBSS en cada pocillo. A cada inserto se le añadieron 0,5 ml de fluoresceína de sodio (3 mg/100 ml en HBSS). Se incubaron los insertos a temperatura ambiente durante veinte minutos, se retiraron de los pocillos y se midió la cantidad de fluoresceína de sodio usando un fluorímetro a 540 nm de excitación y 590 nm de emisión. Los resultados obtenidos a partir de las disoluciones de la tabla 10 se registran a continuación en la tabla 12. Se incluyeron durante estas evaluaciones controles negativos (solución HBSS) y controles positivos por triplicado que consistían en dodecilsulfato de sodio (SDS) en agua.

**TABLA 12**

<b>Formulación</b>	<b>Unidades de fluorescencia</b>
HBSS (control negativo)	$55 \pm 3$
SDS (control positivo)	$1457 \pm 102$
Disolución O	$41 \pm 2$

Las composiciones de trietanolamina y biguanida de la presente invención son útiles como agentes antimicrobianos en disoluciones para el cuidado de lentes de contacto para desinfectar lentes de contacto. Una cantidad desinfectante de agente antimicrobiano es una cantidad que reducirá al menos parcialmente la población de microorganismos en las formulaciones empleadas. Preferiblemente, una cantidad desinfectante es aquella que reducirá la carga microbiana de bacterias representativas en dos órdenes de log en cuatro horas y más preferiblemente en un orden de log en una hora. De la manera más preferible, una cantidad desinfectante es una cantidad que eliminará la carga microbiana en una lente de contacto cuando se usa según su régimen para el tiempo de inmersión recomendado (prueba de eficacia de desinfección química de la FDA – directrices preliminares para disoluciones para lentes de contacto, julio de 1985). Normalmente, tales agentes están presentes en concentraciones que oscilan desde aproximadamente el 0,00001 a aproximadamente el 0,5 por ciento en peso/volumen (p/v), y más preferiblemente, desde aproximadamente el 0,00003 hasta aproximadamente el 0,5 por ciento en p/v.

Tal como se indicó anteriormente, las lentes de contacto se desinfectan poniendo en contacto la lente con una disolución de la presente composición. Aunque esto puede realizarse sumergiendo simplemente una lente en la disolución objeto, puede lograrse una mayor limpieza si algunas gotas de la disolución se colocan inicialmente en cada lado de la lente, y frotando la lente durante un periodo de tiempo, por ejemplo aproximadamente 20 segundos. Entonces, las lentes pueden sumergirse posteriormente dentro de varios mililitros de la disolución objeto. Preferiblemente, se permite que la lente se sumerja en la disolución durante al menos cuatro horas. Entonces se retiran las lentes de la disolución, se enjuagan con la misma disolución o una disolución diferente, por ejemplo una solución salina isotónica conservada y entonces se vuelven a colocar en el ojo.

5 Las disoluciones que contienen una o más composiciones de la presente invención pueden formularse en productos para el cuidado de lentes de contacto específicos para su uso tal como habitualmente en el campo de la oftalmología. Tales productos incluyen, pero no se limitan a, disoluciones humectantes, disoluciones de inmersión, disoluciones de limpieza y acondicionamiento, así como también disoluciones para el cuidado de lentes de tipo de múltiples fines y disoluciones de limpieza y acondicionamiento en el ojo.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición antimicrobiana que comprende tampón trietanolamina en una cantidad que oscila desde el 0,02% en peso hasta el 3% en peso y uno o más agentes antimicrobianos seleccionados del grupo que consiste en poli(hexametilenbiguanida) y 1,1'-hexametilen-bis[5-(2-etilhexil)biguanida] y policuaternio-1.
- 10 2. Método de producción de una composición según la reivindicación 1 que comprende:  
combinar tampón trietanolamina con el uno o más agentes antimicrobianos seleccionados.
- 15 3. Composición según la reivindicación 1, que comprende además uno o más tampones adicionales o sistemas de tamponamiento.
- 20 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, que comprende además uno o más agentes de tonicidad.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, que comprende además uno o más tensioactivos.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 y 5, que comprende además uno o más agentes de viscosidad.
- 25 7. Método de uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 y 6, que comprende:  
poner en contacto una superficie de una lente de contacto con dicha composición durante un periodo de tiempo adecuado para eliminar una carga microbiana en dicha lente de contacto.
- 30 8. Método de producción de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 y 6, que comprende:  
añadir una cantidad desinfectante eficaz de dicho uno o más agentes antimicrobianos y tampón trietanolamina a la composición.
- 35 9. Método de producción de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 y 6, que comprende:  
añadir una cantidad conservante eficaz de dicho uno o más agentes antimicrobianos y dicho tampón trietanolamina a la composición.
- 40 10. Método de uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 y 6, que comprende:  
poner en contacto una superficie de un dispositivo médico con dicha composición durante un periodo de tiempo adecuado para eliminar una carga microbiana en dicho dispositivo médico.