



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 530**

51 Int. Cl.:  
**A61K 8/368** (2006.01)  
**A61K 8/41** (2006.01)  
**A61K 8/43** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08837715 .5**  
96 Fecha de presentación : **07.10.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2109439**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.10.2009**

54 Título: **Composiciones oftálmicas con un disuccinato.**

30 Prioridad: **08.10.2007 US 978171 P**  
**07.10.2008 US 246522**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.06.2011**

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

72 Inventor/es: **MacLeod, Steven, K.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 361 530 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 con un disuccinato

- 5 La presente invención se refiere a composiciones oftálmicas con un disuccinato. La invención también se refiere al uso de composiciones oftálmicas como un componente en composiciones desinfectantes, particularmente composiciones usadas para limpiar y desinfectar lentes de contacto.

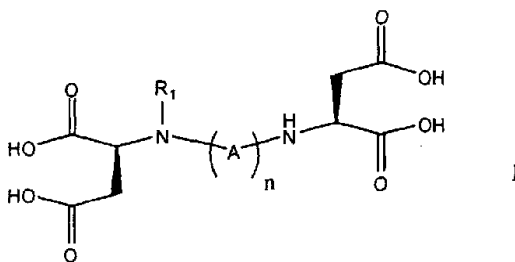
## Antecedentes de la Invención

- 10 Las soluciones oftálmicas acuosas típicamente se aplican a los ojos en forma de gotas o se usan para tratar las lentes de contacto que posteriormente se colocan en el ojo. Las funciones principales de estas soluciones son proporcionar un efecto humectante para los ojos o limpiar, desinfectar o humedecer las lentes de contacto. Dadas estas funciones principales, las soluciones oftálmicas típicamente incluirán uno o más componentes antimicrobianos, uno o más tensioactivos y uno o más agentes quelantes.

15 Sigue habiendo un interés y una necesidad de soluciones para el cuidado de lentes de contacto mejoradas que ofrezcan un nivel de comodidad mayor al paciente sin sacrificar la eficacia antimicrobiana y la capacidad de limpieza.

## 20 Sumario de la Invención

La invención se refiere a composiciones oftálmicas que comprenden un disuccinato de fórmula I o una sal correspondiente del mismo;



- 25 en la que R<sub>1</sub>, se selecciona entre hidrógeno, alquilo o -C(O)alquilo, teniendo el alquilo de uno a doce carbonos y opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, A es un grupo metileno o un grupo oxialquileo y N es de 2 a 8. Las composiciones oftálmicas también incluyen un componente antimicrobiano y un agente de tonicidad, en el que el agente de tonicidad proporciona una osmolalidad de la composición desde 200 mOs/kg a 420 mOsm/kg.

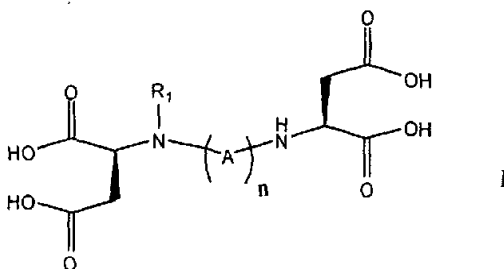
## 30 Breve Descripción de la Figura

La Figura 1 es una representación gráfica de la biodegradabilidad de EDDS frente a EDTA.

## 35 Descripción Detallada de la Invención

- Tres de las cuatro soluciones para el cuidado de lentes de contacto principales comercializadas en los Estados Unidos contienen ácido etilendiamina tetraacético disódico (Na<sub>2</sub>EDTA), sin embargo, el Na<sub>2</sub>EDTA no es biodegradable. Los solicitantes han buscado alternativas biodegradables y han descubierto que los agentes de disuccinato se pueden usar en soluciones para el cuidado de lentes de contacto con poco o ningún efecto sobre la eficacia biocida o la capacidad de limpieza de las soluciones.

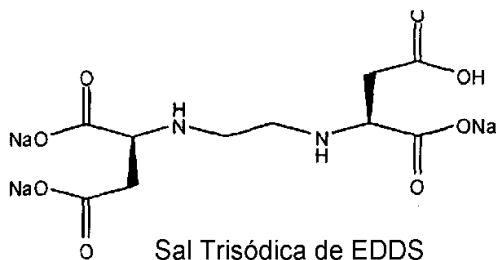
40 Por consiguiente, la invención se refiere a composiciones oftálmicas que comprenden un disuccinato de fórmula I o una sal correspondiente del mismo;



- 45 en el que R<sub>1</sub>, se selecciona entre hidrógeno, alquilo o -C(O) alquilo, teniendo el alquilo de uno a doce carbonos y

opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, A es un grupo metileno o un grupo oxalquileno y N es de 2 a 8. Las composiciones oftálmicas también incluyen un componente antimicrobiano y un agente de tonicidad, en el que el agente de tonicidad proporciona una osmolalidad de la composición desde 200 mOs/kg a 420 mOs/kg.

- 5 En una realización, el disuccinato presente en la composición es disuccinato de S,S-etilendiamina (S,S-EDDS) o una sal correspondiente del mismo. Una fuente comercial de S,S-EDDS está representada por Octaquest® E30, que está disponible en el mercado en Octel. La estructura química de la sal trisódica de S,S-EDDS se muestra más adelante.



- 10 Típicamente, el disuccinato se añade con los otros componentes acuosos de una composición oftálmica como su sal correspondiente. Las sales pueden incluir los metales alcalinos del grupo IA tales como sodio y potasio. Las sales también pueden incluir los metales alcalinotérreos tales como calcio o magnesio. La sal de cinc o plata del disuccinato también se puede usar en las composiciones oftálmicas.

- 15 Los compuestos de disuccinato de fórmula I se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de unión adecuado, por ejemplo, cualquier alquilo con grupos salientes tales como 1,2-dicloroetano, con ácido aspártico en condiciones de reacción básicas. Los compuestos de disuccinato de fórmula I con el grupo acilo, es decir, -C(O)alquilo se preparan fácilmente a partir de un diamina disuccinato y un cloruro de acilo adecuado. Por ejemplo,  
 20 un disuccinato particular de fórmula I incluye A como un metileno con n es 2, 3 ó 4 y -C(O)alquilo tiene ocho a doce carbonos.

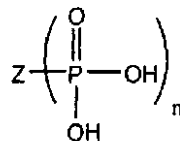
#### El Uso del Disuccinato de Fórmula I en Composiciones para el Cuidado de Lentes de Contacto

- 25 En una realización, el disuccinato está presente como un componente de una solución oftálmica para el cuidado de lentes que se usa para limpiar, desinfectar o envasar lentes de contacto. En este caso, la solución para el cuidado de lentes incluirá uno o más componentes antimicrobianos junto con otros componentes de solución que proporcionan propiedades adicionales necesarias de tales soluciones.
- 30 El componente antimicrobiano está presente en una cantidad de 0,05 ppm a 50 ppm o de 0,1 ppm a 10 ppm. Sin embargo, se prefiere que la cantidad de componente antimicrobiano que se usa sea eficaz para desinfectar lentes de contacto que se pongan en contacto con las composiciones, mientras que al mismo tiempo no contribuyan a la incomodidad del paciente. Típicamente, se usa una cantidad del componente antimicrobiano para reducir la carga microbiana en la lente de contacto en un orden log en cuatro horas. Como alternativa, una cantidad eficaz del  
 35 componente antimicrobiano reduce la carga microbiana en un orden log en una hora. Las reducciones se basan en soluciones para lentes preparadas de forma similar con el componente antimicrobiano catiónico ausente.

- Una clase de componente antimicrobiano se denomina componentes antimicrobianos catiónicos. Los componentes antimicrobianos catiónicos adecuados incluyen, pero sin limitación, sales de amonio cuaternario usadas en  
 40 aplicaciones oftálmicas tales como cloruro de  $\alpha$ -[cloruro de 4-tris(2-hidroxiethyl)amonio-2-butenil]poli[cloruro de 1-dimetilamonio-2-butenil]- $\omega$ -tris(2-hidroxiethyl)amonio (CAS# 68518-54-7, disponible como Polyquaternium-1® de Stepan Corporation), haluros de benzalconio y biguanidas tales como sales de alexidina, base libre de alexidina, sales de clorhexidina, biguanidas poliméricas tales como poli(hexametenbiguanida) (PHMB), polipéptidos antimicrobianos y mezclas de los mismos. El término "catiónico" cuando se refiere a un componente antimicrobiano se refiere a la forma predominante del componente antimicrobiano a pH neutro que tiene una carga positiva y un  
 45 contra-anión.

- En una realización, un componente antimicrobiano catiónico presente en una solución para el cuidado de lentes es una biguanida polimérica, que está presente de 0,01 ppm a 3 ppm. En otra realización, la solución para el cuidado  
 50 de lentes también incluirá cloruro de  $\alpha$ -[cloruro de 4-tris(2-hidroxiethyl)amonio-2-butenil]poli[cloruro de 1-dimetilamonio-2-butenil]- $\omega$ -tris(2-hidroxiethyl)amonio, que está presente de 1 ppm a 10 ppm. Una mezcla definida de los dos componentes antimicrobianos catiónicos en una solución puede proporcionar ventajas adicionales. Por ejemplo, una solución para el cuidado de lentes particular puede incluir de 0,3 ppm a 0,8 ppm de una biguanida polimérica y de 3 ppm a 8 ppm de cloruro de  $\alpha$ -[cloruro de 4-tris(2-hidroxiethyl)amonio-2-butenil]poli[cloruro de 1-dimetilamonio-2-butenil]- $\omega$ -tris(2-hidroxiethyl)amonio.  
 55

Las soluciones para el cuidado de lentes también pueden incluir un ácido fosfónico o su sal fisiológicamente compatible, que se representa mediante la siguiente fórmula:

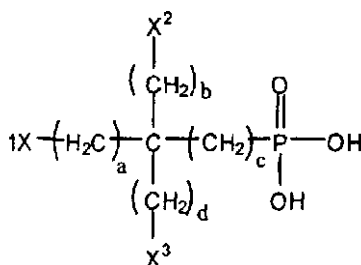


5 en la que Z es un radical de conexión igual, n es un número entero de 1 a 4, ó 1, 2 ó 3 y preferiblemente contiene de 1 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono. El radical Z comprende radicales de hidrocarburo saturado sustituido o no sustituido o radicales que contienen amina, radicales que contienen amina que son radicales de hidrocarburo saturado en los que los átomos de carbono están interrumpidos con al menos un átomo de nitrógeno tal como 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno que forman una amina secundaria o terciaria.

10 Por consiguiente, los radicales Z adecuados incluyen alquilideno sustituido o no sustituido, alquilenos sustituido o no sustituido, amino tri(alquilenos) que tiene al menos n+1 átomos de carbono, amino di(alquilenos) que tiene al menos n+1 átomos de carbono, alquilendiaminatetra(alquilenos) o un radical dialquilentriamina penta(alquilenos). En cada caso, el grupo alquilenos entre paréntesis está conectado a un grupo de ácido fosfónico. Preferiblemente, todos los grupos alquilenos independientemente tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

15 Los compuestos ilustrativos en los que el grupo Z es un radical amino tri(alquilenos) incluyen amino tri(ácido etilidenofosfónico), amino tri(ácido isopropilideno fosfónico), amino di(ácido metileno fosfónico) mono(ácido isopropilideno fosfónico) y amino mono(ácido metileno fosfónico) di(ácido etilideno fosfónico). Los compuestos ilustrativos en los que el grupo Z es un radical alquilideno sustituido o no sustituido incluyen ácido metileno difosfónico, ácido etilidina difosfónico, ácido 1-hidroxi propilideno difosfónico. Los compuestos ilustrativos en los que el grupo Z es un radical alquilendiaminatetra(alquilenos) o un dialquilentriaminapenta(alquilenos) incluyen hexametildiaminatetra(ácido metileno fosfónico) y dietilentriaminapenta(ácido metileno fosfónico).

20 En una realización, el ácido fosfónico o su sal fisiológicamente compatible, se representa mediante la siguiente fórmula:



30 en la que cada uno de a, b, c, y d se seleccionan independientemente entre números enteros de 0 a 4, preferiblemente 0 ó 1; X<sup>1</sup> es un grupo de ácido fosfónico (es decir, P(OH)<sub>2</sub>O), hidroxilo, amina o hidrógeno; y X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amina, carboxilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo o fenilo y metilo sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes ilustrativos en el fenilo son grupos halógeno, hidroxilo, amina, carboxilo y/o alquilo. Una especie particularmente preferida es aquella en la que a, b, c y d son cero, específicamente la sal tetrasódica de ácido 1-hidroxi etilideno-1,1-difosfónico, también denominada etidronato de tetrasodio, disponible en el mercado en Monsanto Company como sal sódica o fosfonato de ácido difosfónico DeQuest® 2016.

40 Una película lagrimal estable puede ser crítica para evitar la invasión de microorganismos patógenos. La invasión de microorganismos se puede facilitar mediante un defecto epitelial o una película lagrimal inestable. Una película lagrimal preocular estable depende de muchos factores, incluyendo la cantidad y calidad correcta de diversos componentes de las lágrimas y la integridad del epitelio corneal. La contaminación ambiental, fumar y el uso frecuente de colirios puede provocar la desnaturalización de las proteínas lagrimales tales como lisozima y lactoferrina. Se ha propuesto que las proteínas lagrimales desnaturalizadas pueden provocar la desestabilización de la película lagrimal, tinción, pérdida de unión estrecha y ojo seco.

45 Por consiguiente, las soluciones para el cuidado de lentes de contacto pueden incluir al menos un estabilizante de células del epitelio seleccionado entre el grupo que consiste en diglicina, glicina, triglicina, tetraglicina y pentaglicina. El estabilizante de células del epitelio generalmente está presente en la solución en una concentración desde el

0,001% hasta el 10% (p/v), por ejemplo del 0,1% al 5% (p/v) o del 0,1% al 2% (p/v).

5 Las soluciones para el cuidado de lentes pueden incluir dexpanterol, que es un alcohol de ácido pantoténico, también denominado provitamina B5, D-pantotenil alcohol o D-panterol. Se ha establecido que dexpanterol puede jugar un papel en la estabilización de la película lagrimal en la superficie del ojo a continuación de la colocación de una lente de contacto en el ojo. Dexpanterol está presente preferiblemente en la solución en una cantidad del 0,2% al 10% (p/v), del 0,5% al 5% (p/v) o del 1% al 3% (p/v).

10 Las soluciones para el cuidado de lentes de contacto también pueden incluir sorbitol, que es un alcohol de azúcar hexavalente. Típicamente, dexpanterol se usa en combinación con sorbitol. Sorbitol está presente en las composiciones para el cuidado de lentes en una cantidad desde el 0,4% al 10% (p/v), desde el 0,8% al 6% (p/v) o desde el 1% al 3% (p/v).

15 Las soluciones para el cuidado de lentes también pueden incluir uno o más aminoácidos neutros o básicos. Los aminoácidos neutros incluyen: los aminoácidos que contienen grupo alquilo tales como alanina, isoleucina, valina, leucina y prolina; los aminoácidos que contienen grupo hidroxilo tales como serina, treonina y 4-hidroxiprolina; los aminoácidos que contienen grupo tio tales como cisteína, metionina y asparagina. Los ejemplos de los aminoácidos básicos incluyen lisina, histidina y arginina. El uno o más aminoácidos neutros o básicos están presentes en las composiciones en una concentración total de desde el 0,1% hasta el 5% (p/v).

20 Las soluciones para el cuidado de lentes también puede incluir ácido glicólico, ácido aspártico o cualquier mezcla de los dos en una concentración total de desde el 0,001% hasta el 4% (p/v) o desde el 0,01 % hasta el 2,0% (p/v).

25 Adicionalmente, el uso combinado de uno o más aminoácidos y ácido glicólico y/o ácido aspártico puede conducir a una reducción en el cambio del tamaño de las lentes de contacto debido a dilatación y contracción a continuación de la colocación de la lente en el ojo. La combinación citada proporciona un grado más elevado de compatibilidad con la lente de contacto en comparación con la ausencia de uno de los dos componentes en la solución. Se cree que uno o más de los aminoácidos puede provocar que la lente se dilate y que el ácido glicólico y/o el ácido aspártico pueden provocar que la lente se contraiga. Si se usan en combinación, sin embargo, se cree que existe una neutralización mutua de los dos efectos observados.

35 Las soluciones para el cuidado de lentes también pueden incluir ácido glicólico, ácido aspártico o cualquier mezcla de los dos, en combinación con 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol o una sal del mismo. En algunos casos, las soluciones que contienen una mezcla de dos de los tres o los tres compuestos minimizan el cambio del tamaño de la lente a continuación de la colocación de la lente de contacto en el ojo. El 2-amino-2-metil-1, 3-propanodiol (AMPD) o la sal del mismo se añade a la solución en una cantidad para satisfacer una proporción molar predeterminada de ácido glicólico, ácido aspártico o cualquier mezcla de los dos y AMPD. La proporción molar de los dos componentes ácido glicólico y/o ácido aspártico a AMPD es 1:20 a 1,3:1. El ácido glicólico, ácido aspártico o cualquier mezcla de los dos está presente en las composiciones en una concentración del 0,01% al 5% (p/v) o a una concentración del 0,05% al 1% (p/v).

40 La cantidad de AMPD presente en las soluciones se puede determinar de acuerdo con la cantidad de ácido glicólico y/o de ácido aspártico en la solución. Como se ha indicado, AMPD está presente en una cantidad para proporcionar una proporción molar de ácido glicólico y/o ácido aspártico a AMPD que sea desde 1:20 hasta 1,3:1, desde 1:15 hasta 1,2:1 o desde 1:14 hasta 1:1. Si la cantidad de AMPD supera 20 moles por 1 mol de ácido glicólico y/o aspártico, es probable que ocurra la adsorción del componente antimicrobiano catiónico en la lente de contacto. Si la cantidad de AMPD es menor que 1 mol por 1,3 moles de ácido glicólico y/o ácido aspártico, se observa una reducción en la eficacia antimicrobiana de la solución.

50 Las soluciones para el cuidado de lentes de contacto muy probablemente incluirán un sistema tampón. El término "tampón" o la expresión "sistema tampón" significa un compuesto que, habitualmente en combinación con al menos un compuesto diferente, proporciona un sistema de tampón en solución que muestra capacidad tamponante, es decir, la capacidad de neutralizar, dentro de límites, bien sea ácidos o bases (álcali) con un cambio relativamente pequeño o ningún cambio en el pH original. En general, los componentes tampón están presentes desde el 0,05% hasta el 2,5% (p/v) o desde el 0,1% hasta el 1,5% (p/v).

55 La expresión "capacidad tamponante" se define para significar los milimoles (mM) de ácido o base fuerte (o respectivamente, iones hidrógeno o hidróxido) necesarios para cambiar el pH en una unidad cuando se añaden a un litro (una unidad convencional) de la solución tampón. La capacidad tampón dependerá del tipo y concentración de los componentes tampón. La capacidad tampón se mide a partir de un pH de partida de 6 a 8, preferiblemente de 7,4 a 8,4.

60 Los tampones de borato incluyen, por ejemplo, ácido bórico y sus sales, por ejemplo borato de sodio o borato de potasio. Los tampones de borato también incluyen compuestos tales como tetraborato de potasio o metaborato de potasio que producen ácido borato o su sal en soluciones. Los tampones de borato se conocen por potenciar la eficacia de determinadas biguanidas poliméricas. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos N° 4.758.595 de

Ogunbiyi et al. describe que una solución para lentes de contacto que contiene una poliaminopropil biguanida (PAPB), también conocida como PHMB, puede mostrar eficacia mejorada si se combina con un tampón de borato.

Un sistema de tampón de fosfato preferiblemente incluye uno o más fosfatos monobásicos, fosfatos dibásicos y similares. Los tampones de fosfato particularmente útiles son aquellos seleccionados entre las sales de fosfato de metales alcalinos y/o alcalinotérreos. Los ejemplos de tampones de fosfato adecuados incluyen uno o más de fosfato dibásico de sodio ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), fosfato monobásico de sodio ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) y fosfato monobásico de potasio ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ). Los componentes de tampón de fosfato frecuentemente se usan en cantidades del 0,01% o hasta el 0,5% (p/v), calculado como ión fosfato.

Otros compuestos de tampón conocidos se pueden añadir opcionalmente a las composiciones de cuidado de lentes, por ejemplo, citratos, ácido cítrico, bicarbonato de sodio, TRIS y similares. Otros ingredientes en la solución, aunque tienen otras funciones, también pueden influir sobre la capacidad tampón.

Un sistema tampón preferido se basa en ácido bórico/borato, una sal de fosfato mono y/o dibásica/ácido fosfórico o un sistema tampón combinado bórico/fosfato. Por ejemplo un sistema tampón combinado bórico/fosfato se puede formular a partir de una mezcla de ácido bórico/borato de sodio y un fosfato monobásico/dibásico. En un sistema tampón combinado bórico/fosfato, el tampón fosfato se usa (en total) en una concentración de 0,004 a 0,2 M (molar), preferiblemente 0,04 a 0,1 M. El tampón borato (en total) se usa en una concentración de 0,02 a 0,8 M, preferiblemente 0,07 a 0,2 M.

Las soluciones para el cuidado de lentes muy probablemente comprenderán cantidades eficaces de uno o más componentes de formulación de cuidado de lentes conocidos tales como un detergente o un componente tensioactivo, un componente inductor de la viscosidad o espesante, un componente quelante o secuestrante o un componente de tonicidad. El componente o componentes adicionales se pueden seleccionar entre materiales que se conoce que son útiles en las soluciones para el cuidado de lentes de contacto y se incluyen en cantidades eficaces para proporcionar el efecto o beneficio deseado.

Los tensioactivos adecuados pueden ser anfotéricos, catiónicos, aniónicos o no iónicos y típicamente están presentes (individualmente o en combinación) en cantidades de hasta el 15% o hasta el 5% (p/v). Una clase de tensioactivo preferido son los tensioactivos anfotéricos o no iónicos. El tensioactivo debe ser soluble en la solución para el cuidado de lentes y no irritante a los tejidos oculares. Muchos tensioactivos no iónicos comprenden una o más cadenas o componentes poliméricos que tienen unidades de repetición de oxialquileno (-O-R-) en las que R tiene 2 a 6 átomos de carbono. Los tensioactivos no iónicos preferidos comprenden polímeros de bloque de dos o más tipos diferentes de unidades de repetición de oxialquileno, cuya proporción de unidades de repetición diferentes determina el HLB del tensioactivo. Los tensioactivos no iónicos satisfactorios incluyen ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, por ejemplo, coco, polisorbato, éteres de polioxietileno o polioxipropileno de alcanos superiores ( $\text{C}_{12}$ - $\text{C}_{18}$ ). Los ejemplos de esta clase incluyen polisorbato 20 (disponible con la marca comercial Tween®20), polioxietileno (23) lauril éter (Brij® 35), estearato de polioxietileno (40) (Myrj®52), estearato de polioxietileno (25) propilenglicol (Atlas® G 2612). Otros tensioactivos preferidos adicionales incluyen tiloxapol, tensioactivos de tipo betaina, polisulfatos, polietilenglicol, alquil ésteres y cualquier mezcla de los mismos.

Un tensioactivo no iónico particular que consiste en un aducto de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) de etileno diamina que tiene un peso molecular de aproximadamente 7.500 a aproximadamente 27.500 en el que al menos el 40% en peso de dicho aducto es poli(oxietileno) se ha observado que es particularmente provechoso para uso en la limpieza y acondicionamiento de lentes de contacto tanto blandas como duras cuando se usan en cantidades de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 15 por ciento en peso. El nombre adoptado por el Diccionario de Ingredientes Cosméticos de CTFA para este grupo de tensioactivos es poloxamina. Tales tensioactivos están disponibles en BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Mich., como Tetronic®.

Una serie análoga de tensioactivos, para uso en las composiciones para el cuidado de lentes de contacto es la serie de poloxámero que es un polímero de bloque de poli(oxietileno) poli(oxipropileno) disponible como Pluronic® (disponible en el mercado en BASF). De acuerdo con una realización de una composición para el cuidado de lentes los copolímeros de bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) tendrán pesos moleculares de 2.500 a 13.000 daltons o de 6.000 a aproximadamente 12.000 daltons. Los ejemplos específicos de tensioactivos que son satisfactorios incluyen: poloxámero 108, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 238, poloxámero 288 y poloxámero 407. Se obtienen resultados particularmente buenos con poloxámero 237.

Los tensioactivos anfotéricos adecuados para uso en una composición oftálmica también pueden estar presentes en las composiciones. Los mismos incluyen tensioactivos anfotéricos disponibles en el mercado bajo el nombre comercial "Miranol". Otra clase útil de tensioactivos anfotéricos se ilustra mediante cocoamidopropil betaina, disponible en el mercado a partir de diversas fuentes. Otra clase adicional de compuestos incluyen los compuestos de sulfobetaina descritos en la Patente de los Estados Unidos N° 5.765.579 y en particular, N-decil-N,N-dimetil-3-amonio-1-propano sulfato, disponible como Zwittergent 3-10 en Calbiochem Co.

Los tensioactivos anteriores generalmente estarán presentes en una cantidad total del 0,01 % al 5% (p/v), del 0,1 % al 5% (p/v), o del 0,1% al 1,5% (p/v). Con frecuencia la cantidad de tensioactivo es del 0,005% o el 0,01% al 0,1% o el 0,5% o el 0,8% (p/v).

5 Las soluciones para el cuidado de lentes también pueden incluir un componente potenciador de la viscosidad. Los componentes inductores de viscosidad deben ser compatibles con los otros componentes y preferiblemente son no iónicos. Tales componentes inductores de la viscosidad son eficaces para potenciar y/o prolongar la capacidad de limpieza y humectante del componente tensioactivo y/o acondicionar la superficie de la lente volviéndola más hidrófila (menos lipófila) y/o actuar como un demulcente en el ojo. Aumentar la viscosidad de la solución proporciona una película en la lente que puede facilitar el uso cómodo de la lente de contacto. El componente inductor de viscosidad también puede funcionar para amortiguar el impacto en la superficie del ojo durante la colocación de la lente y sirve también para aliviar la irritación ocular.

15 Los componentes inductores de viscosidad adecuados incluyen, pero sin limitación, gomas naturales solubles en agua, polímeros obtenidos de celulosa y similares. Las gomas naturales útiles y sus derivados incluyen goma guar, goma hidroxipropil guar, goma de tragacanto y similares. Los componentes inductores de viscosidad obtenidos de celulosa incluyen polímeros obtenidos de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares. Un componente inductor de viscosidad muy útil es hidroxipropilmetil celulosa (HPMC).

20 El componente inductor de viscosidad se usa en una cantidad eficaz para aumentar la viscosidad de la solución, preferiblemente hasta una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 30 o incluso tan elevada como aproximadamente 750, cps a 25 °C, determinada mediante el método de ensayo de USP N° 911 (USP 23, 1995).

25 Las soluciones para el cuidado de lentes típicamente tendrán una osmolalidad de al menos aproximadamente 200 mOsmol/kg por ejemplo, aproximadamente 300 o aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mOsmol/kg. Las soluciones para el cuidado de lentes son sustancialmente isotónicas o hipertónicas (por ejemplo, ligeramente hipertónicas) y son oftálmicamente aceptables.

30 Las soluciones para el cuidado de lentes típicamente incluirán una cantidad eficaz de un componente de ajuste de la tonicidad. Entre los componentes de ajuste de la tonicidad adecuados que se pueden usar están aquellos usados convencionalmente en productos para el cuidado de lentes de contacto tales como diversas sales inorgánicas. El cloruro de sodio y/o el cloruro de potasio y similares son componentes de tonicidad muy útiles. La cantidad del componente de ajuste de tonicidad es eficaz para proporcionar el grado deseado de tonicidad a la solución.

35 Las soluciones para el cuidado de lentes también pueden incluir propilenglicol o glicerina, los cuales con formulaciones seleccionadas han demostrado aumentar las propiedades antimicrobianas de la solución. Este aumento en la actividad antimicrobiana permite una reducción en la cantidad de componente antimicrobiano en la solución. El propilenglicol o glicerina están presentes en la solución desde el 0,1% al 2% (p/v).

40 Como se ha descrito, las composiciones oftálmicas que contienen disuccinato se pueden usar como una solución desinfectante/de limpieza para lentes de contacto. En general, un método de este tipo incluiría poner en contacto o humedecer las lentes con la solución durante un periodo de tiempo, típicamente durante un mínimo de una a cuatro horas. Aunque tal contacto se puede conseguir simplemente remojando una lente en la composición oftálmica, se puede conseguir posiblemente una mayor conservación, desinfección y/o limpieza si se colocan inicialmente unas pocas gotas de la solución en cada lado de la lente y la lente se frota durante un periodo de tiempo, por ejemplo, aproximadamente 20 segundos. Después la lente posteriormente se puede sumergir dentro de varios mililitros de la solución. Preferiblemente, se permite que la lente se remoje en la solución durante al menos cuatro horas.

50 Adicionalmente, preferiblemente la lente se enjuaga con composición fresca después de cualquier etapa de frotado y nuevamente después de haberse sumergido dentro de la solución. Las lentes se retiran de la solución, se enjuagan con la misma solución o una solución diferente, por ejemplo, una solución salina isotónica conservada y se vuelven a colocar en el ojo.

55 Las soluciones para lentes de contacto que contienen los disuccinatos se pueden usar con muchos tipos diferentes de lentes de contacto incluyendo: (1) lentes duras formadas a partir de materiales preparados mediante la polimerización de ésteres acrílicos, tales como poli(metil metacrilato) (PMMA), (2) lentes rígidas gas permeable (RGP) formadas a partir de acilato de silicona y metacrilatos de fluorosilicona, (3) lentes de hidrogel blandas y (4) lentes de elastómero no hidrogel.

60 Como un ejemplo, las lentes de contacto de hidrogel blandas están hechas de un material polimérico de hidrogel, definiéndose un hidrogel como un sistema polimérico reticulado que contiene agua en un estado de equilibrio. En general, los hidrogeles muestran excelentes propiedades de biocompatibilidad, es decir, la propiedad de ser biológicamente o bioquímicamente compatible sin producir una respuesta tóxica, dañina o inmunológica en un tejido vivo. Los materiales de lentes de contacto de hidrogel convencionales representativos se preparan polimerizando una mezcla de monómero que comprende al menos un monómero hidrófilo, tal como ácido (met)acrílico, 2-hidroxietil

65

5 metacrilato (HEMA), gliceril metacrilato, N,N-dimetacrilamida y N-vinilpirrolidona (NVP). En el caso de hidrogeles de silicona, la mezcla de monómero a partir de la cual se prepara el copolímero incluye además un monómero que contiene silicona, adicionalmente al monómero hidrófilo. En general, la mezcla de monómero también incluirá un monómero de reticulación tal como dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol y vinil carbonato de metacriloxietilo. Como alternativa, el monómero que contiene silicona o el monómero hidrófilo pueden funcionar como un agente de reticulación.

10 Las soluciones para lentes de contacto que contienen los disuccinatos también se pueden formular para uso como una solución conservante o solución de envasado para lentes de contacto. Un experto en la materia sabrá como ajustar la formulación de la solución para cada una de estas aplicaciones respectivas. Las soluciones para el cuidado de lentes en combinación con su recipiente o botella y envase, incluyendo instrucciones para uso de acuerdo con un régimen específico, proporcionan un kit, envase o sistema mejorado para el cuidado de las lentes de contacto.

15 Una composición oftálmica ilustrativa se formula como una solución desinfectante para lentes de contacto preparada con los componentes y cantidades de cada uno enumerados en la Tabla 1.

Tabla 1.

Componente	Cantidad Mínima (% p)	Cantidad Máxima (% p)	Cantidad Preferida (% p)
Ácido bórico	0,10	1,0	0,64
Borato de sodio	0,01	0,20	0,09
Cloruro de sodio	0,20	0,80	0,49
EDDS	0,01	0,20	0,11
Dequest®	0	0,10	0,03
Tetronic® 1107	0,05	2,0	1,00
PHMB	0,1	2 ppm	1 ppm

20 Otra solución para lentes de contacto de acuerdo con la presente invención incluye los siguientes ingredientes enumerados en la Tabla 2.

Tabla 2.

Componente	Cantidad Mínima (% p)	Cantidad Máxima (% p)	Cantidad Preferida (% p)
Borato de sodio	0,1	0,8	0,65
Tetronic® 1304	0,1	1,0	0,05
Citrato de sodio	0,1	0,6	0,45
Cloruro de sodio	0,05	0,8	0,10
Ácido bórico	0,1	1,0	0,60
EDDS	0,01	0,20	0,05
PHMB	0,3 ppm	1,0 ppm	0,5 ppm
Polyquaternium-1	1 ppm	15 ppm	8 ppm

25 Otra solución para lentes de contacto de acuerdo con la presente invención incluye los siguientes ingredientes enumerados en la Tabla 3.

Tabla 3.

Componente	Cantidad Mínima (% p)	Cantidad Máxima (% p)	Cantidad Preferida (% p)
Citrato de sodio	0,1	0,8	0,6
Cloruro de sodio	0,05	0,8	0,1
Borato de sodio	0,10	1,0	0,60
propilenglicol	0,2	2,0	1,00
Tetronic® 1304	0,05	0,5	0,10
EDDS	0,05	0,5	0,20
Polyquaternium-1	1 ppm	15 ppm	10 ppm

30 Otra solución para lentes de contacto de acuerdo con la presente invención incluye los siguientes ingredientes enumerados en la Tabla 4.

Tabla 4.

Componente	Cantidad Mínima (% p)	Cantidad Máxima (% p)	Cantidad Preferida (% p)
Sorbitol	0,2	2,5	1,88
trometamina	0,05	1,0	0,33
Pluronic® F127	0,05	1,0	0,10
fosfato de sodio, dihidrógeno	0,10	0,8	0,46



dexpantenol	0,5	2,50	2,00
EDDS	0,01	0,5	0,2
PHMB	0,5 ppm	2 ppm	1 ppm

Otra solución de lentes de contacto de acuerdo con la presente invención incluye los siguientes ingredientes enumerados en la Tabla 5.

5

Tabla 5.

Componente	Cantidad Mínima (% p)	Cantidad Máxima (% p)	Cantidad Preferida (% p)
NaCl/KCl	0,2	2,5	0,70
propilenglicol	0,1	1,0	0,50
poloxámero 237	0,01	0,20	0,05
fosfato monobásico	0,05	0,40	0,10
fosfato dibásico	0,05	0,4	0,12
HPMC	0,05	0,4	0,15
EDDS	0,05	0,5	0,2
PHMB	0,5 ppm	2 ppm	1,1 ppm

Las composiciones oftálmicas también se pueden formular como una solución de gotas oculares de rehumectación de lentes de contacto. A modo de ejemplo, las gotas de rehumectación se pueden formular de acuerdo con una cualquiera de las anteriores formulaciones de las Tablas 1 a 4. Como alternativa, las formulaciones se pueden modificar aumentando la cantidad de tensioactivo; reduciendo la cantidad de agente antimicrobiano hasta una cantidad conservante y/o añadiendo un humectante y/o demulcente.

Las composiciones oftálmicas se pueden usar como un conservante en formulaciones para tratar pacientes con ojo seco. En un método de este tipo, la composición oftálmica se administra al ojo del paciente, al párpado o a la piel que rodea el ojo del paciente. Las composiciones se pueden administrar a los ojos independientemente de si las lentes de contacto están presentes en los ojos del paciente. Por ejemplo, muchas personas sufren de afecciones temporales o crónicas del ojo en las cuales el sistema lagrimal del ojo no proporciona un volumen de lágrimas adecuado o la estabilidad de la película lagrimal necesaria para retirar contaminantes ambientales irritantes tales como polvo, polen o similares.

Las composiciones oftálmicas también se pueden usar como un conservante en composiciones farmacéuticas tales como pulverizaciones nasales, gotas para el oído y oculares, supositorios y formulaciones de venta con receta y de venta sin receta que contienen un ingrediente activo farmacéutico que se usan o administran a lo largo del tiempo tal como una crema, ungüento, gel o solución.

En muchos casos, las composiciones oftálmicas incluirán uno o más agentes farmacéuticos activos. En general, el agente farmacéutico activo está en una o más clases de agentes farmacéuticos oculares incluyendo, pero sin limitación, agentes antiinflamatorios, antibióticos, agentes inmunosupresores, agentes antivirales, agentes antifúngicos, anestésicos y analgésicos, agentes anticáncer, agentes antiglaucoma, péptidos y proteínas y agentes antialergia.

En una realización, el agente farmacéutico activo es un agente antiinflamatorio tal como un glucocorticosteroide incluyendo, pero sin limitación, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, flucoronida, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, difluprednato, cortisona y combinaciones de los mismos o un agente antiinflamatorio no esteroideo incluyendo, pero sin limitación, ácido enfenámico, aceclofenaco, bumadizon, clidanaco, alminoprofeno, pirazonas, ácido salicílico, fepradinal, ampiroxicam y combinaciones de los mismos.

En otra realización, el agente farmacéutico activo es un antibiótico incluyendo, pero sin limitación, doxorrubicina, apramicina, biapenem, cefaclor, ceftazol, amdinocilina, clindamicina, carbomicina, clomociclina, cinoxacina, ciprofloxacina, sulfadiacina y combinaciones de los mismos.

En aún otra realización, el agente farmacéutico activo es un agente inmunosupresor incluyendo, pero sin limitación, ciclosporina A, gusperimus, fluocinolona, triaminolona, carmofur, azatioprina y combinaciones de los mismos.

En otra realización adicional, el agente farmacéutico activo es un agente antiviral incluyendo, pero sin limitación, fosfomonoformato trisódico, trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir y combinaciones de los mismos.

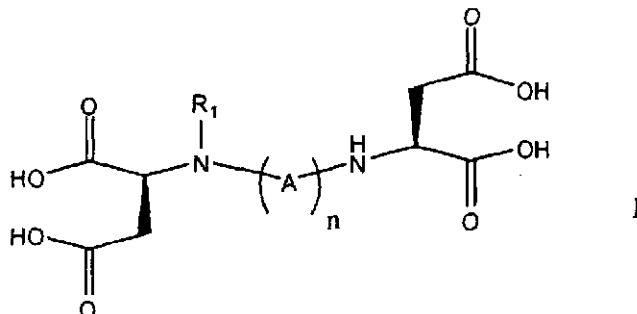
En otra realización adicional, el agente farmacéutico activo es un agente antifúngico incluyendo, pero sin limitación, anfotericina, neomicina, bifonazol, lanoconazol, clorfenesina, propionato de cinc y sicanina.

En otra realización adicional, el agente farmacéutico activo es un agente antiglaucoma incluyendo, pero sin limitación, timolol, betaxolol, atenolol, cloruro de acetilcolina, carbacol, clorhidrato de pilocarpina y combinaciones de los mismos.

En otra realización adicional, el agente farmacéutico activo es un agente antialergia incluyendo pero sin limitación, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de oximetazolina, cromoglicato de sodio y epinefrina.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que comprende:  
un disuccinato de fórmula I o una sal correspondiente del mismo:



- 5 en la que R<sub>1</sub>, se selecciona entre hidrógeno, alquil o -C(O)alquil, teniendo el alquilo uno a doce carbonos y opcionalmente teniendo uno o más átomos de oxígeno,  
A es un grupo metileno o un grupo oxialquileno y N es de 2 a 10;  
un componente antimicrobiano; y  
10 un agente de tonicidad, en el que el agente de tonicidad proporciona una osmolalidad de la composición de 200 mOs/kg a 420 mOsm/kg.
2. La composición de la reivindicación 1 en la que el disuccinato es disuccinato de S,S-etilendiamina.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1 en la que A es metileno y n es 2, 3 ó 4 y el alquilo R<sub>1</sub> tiene ocho a doce carbonos.
4. La composición de las reivindicaciones 1 ó 3 en la que el componente antimicrobiano es un componente antimicrobiano catiónico seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro de α-[cloruro de 4-tris(2-hidroxi-etil)amonio-2-butenil]poli[cloruro de 1-dimetilamonio-2-butenil]-ω-tris(2-hidroxi-etil)amonio, haluros de benzalconio, alexidina y sales de los mismos, sales de clorhexidina, hexametileno biguanidas y sales de los mismos y sus polímeros y mezclas de los mismos.
- 20 5. La composición de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el componente antimicrobiano se selecciona entre el grupo que consiste en poli(hexametileno biguanida), que está presente desde 0,01 ppm hasta 3 ppm, cloruro de α-[cloruro de 4-tris(2-hidroxi-etil)amonio-2-butenil]poli[cloruro de 1-dimetilamonio-2-butenil]-ω-tris(2-hidroxi-etil)amonio, que está presente desde 1 ppm hasta 10 ppm y cualquier mezcla de los mismos.
- 25 6. La composición de las reivindicaciones 1 a 5 comprendiendo además dexpanthenol, sorbitol, ácido aspártico, ácido glicólico, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol o cualquier mezcla de los mismos.
- 30 7. La composición de las reivindicaciones 1 a 6 comprendiendo además propilenglicol o miristamidopropil dimetilamina.
- 35 8. La composición de las reivindicaciones 1 a 7 comprendiendo además hidroxipropilmetil celulosa o hidroxilpropil guar y un borato o un sistema tampón mixto de borato/fosfato.
9. La composición de las reivindicaciones 1 a 8 en la que el disuccinato es una sal de plata o de cinc.
- 40 10. La composición de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la composición incluye además uno o más agentes farmacéuticos activos seleccionados entre el grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, antibióticos, agentes inmunosupresores, agentes antivirales, agentes antifúngicos, anestésicos y analgésicos, agentes anticáncer, agentes antiglaucoma, péptidos y proteínas y agentes antialergia.
- 45 11. El uso de la composición de las reivindicaciones 1 a 9 para limpiar, desinfectar o envasar lentes de contacto o para conservar una composición oftálmica.
12. Una composición oftálmica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de personas que sufren de afecciones temporales o crónicas del ojo en las que el sistema lagrimal del ojo no proporciona un volumen de lágrimas adecuado o estabilidad de la película lagrimal.
- 50 13. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 12 para uso en el tratamiento de pacientes con ojo seco, en la que la composición oftálmica se tiene que administrar al ojo del paciente, al párpado o a la piel que rodea al ojo del paciente.

14. Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar personas que sufren de afecciones temporales o crónicas del ojo en las que el sistema lagrimal del ojo no proporciona un volumen de lágrimas adecuado o estabilidad de la película lagrimal.

5

Figura 1/1

