



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 122**

51 Int. Cl.:
A61L 12/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08829398 .0**

96 Fecha de presentación : **31.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2178571**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2010**

54 Título: **Composiciones oftálmicas que comprenden un fructano modificado con carboxilo o una sal del mismo.**

30 Prioridad: **02.08.2007 US 953535 P**
28.07.2008 US 180694

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

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.08.2011

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

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.08.2011

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 364 122 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones oftálmicas que comprenden un fructano modificado con carboxilo o una sal del mismo.

- 5 La invención se refiere a una composición oftálmica que comprende un fructano modificado con carboxilo o una sal del mismo y el uso de la composición para desinfectar o envasar una lente de contacto, o como un producto en gotas para ojos para aliviar ojos irritados o rehumedecer una lente de contacto.

Antecedente de la invención

- 10 Durante el uso normal, las lentes de contacto se ensucian o contaminan con una amplia variedad de compuestos que pueden degradar el funcionamiento de la lente. Por ejemplo, una lente de contacto se ensuciará con materiales biológicos, tales como proteínas o lípidos que están presentes en el fluido lacrimal y que se adhieren a la superficie de la lente. También, mediante manipulación de la lente de contacto, el sebo (aceite de la piel) o los cosméticos u
15 otros materiales pueden ensuciar la lente de contacto. Estos contaminantes biológicos y externos pueden afectar a la agudeza visual y al confort del paciente. Por consiguiente, es importante para un uso confortable y continuado retirar cualquier resto de la superficie de la lente con una solución de cuidado de lentes que contiene uno o más componentes limpiadores.

- 20 Las composiciones oftálmicas formuladas como una solución de cuidado de lentes deben contener también uno o más componentes desinfectantes. Actualmente, los dos componentes desinfectantes más populares son poli(hexametilen biguanida), a veces denominado PHMB o PAPB y policuaternio-1.

- 25 Las soluciones de cuidado basadas en PHMB representan una mejora significativa en el confort del paciente y en la eficacia antimicrobiana comparada con la mayoría de los otros componentes antimicrobianos. Sin embargo, como con cualquier componente antimicrobiano se mantiene un equilibrio entre la concentración del componente antimicrobiano en la solución y el confort experimentado por el paciente. Debido a su amplia aceptación comercial, se han dirigido grandes esfuerzos a mejorar la eficacia antimicrobiana o el nivel de confort del paciente modificando químicamente el PHMB.

- 30 Una estrategia alternativa para mejorar el confort del paciente ha sido la introducción de agentes de confort o agentes hidratantes en soluciones de cuidado de lente. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 7.135.442 describe el uso de dexpanthenol en combinación con el alcohol de azúcar, sorbitol. Otros productos de cuidados de lentes se conocen entre otros del documento WO 2006/038080, el documento WO 96/06644 y el documento US
35 2004/0034042.

De los documentos WO 01/00771, WO 99/64143 y WO 98/25972 se conoce el empleo de fructano modificado con carboxilo en composiciones que se usan en otras áreas técnicas.

Sumario de la invención

- 40 La invención se refiere a una composición oftálmica que incluye un fructano modificado con carboxilo o una sal del mismo como se define en la reivindicación 7. Una composición oftálmica que comprende un fructano modificado con carboxilo o una sal del mismo puede usarse en un producto de cuidado del ojo o un producto de cuidado de lentes de contacto tal como una solución de envasado de lentes de contacto o una solución desinfectante de lentes de contacto como se define en la reivindicación 1.

Descripción detallada de la invención

- 50 Los solicitantes y otros en Bausch & Lomb han desarrollado y probado numerosas composiciones oftálmicas para usar como soluciones de cuidado de lentes. Como se mencionó previamente, tales soluciones de cuidado de lentes deben satisfacer un número de características funcionales. Primero, las soluciones deben poseer la capacidad limpiadora para retirar proteínas lacrimales desnaturalizadas y lípidos lacrimales además de otros contaminantes externos. Segundo, las soluciones deben poseer una capacidad desinfectante significativa contra un número de
55 bacterias y tipos de hongos diferentes. Tercero, las soluciones deben mantenerse confortables para el paciente de las lentes de contacto con un escozor mínimo además de proporcionar una plataforma para proporcionar protección o confort adicional a la superficie ocular. Cuarto, las soluciones no deben causar la contracción o dilatación significativa de los muchos materiales de las lentes de contacto diferentes, que a su vez pueden llevar a una pérdida de la agudeza visual y a un movimiento de la lente indeseado o pronunciado.

- 60 La invención se refiere a una composición oftálmica que comprende un fructano modificado con carboxilo o una sal del mismo como se define en la reivindicación 7. Como se usa en este documento, el término "fructano" se entiende que incluye todos los oligosacáridos y polisacáridos que tienen una mayoría de unidades de fructosa anhidro. El fructano puede tener una distribución de longitud de cadena polidispersa y puede ser de cadena lineal o ramificada.
65 Los fructanos incluyen ante todo uniones β -2,6 como en la levana, o uniones β -2,1 como en la inulina. Como se usa en este documento, el término "composición oftálmica" denota una composición pensada para la aplicación en el ojo

o pensada para tratar un dispositivo que se situará en contacto con el ojo, tal como una lente de contacto.

En varias realizaciones, el fructano modificado con carboxilo incluye de 0,3 a 3 grupos carboxilo por unidad de fructosa anhidro. En particular, el fructano modificado con carboxilo incluye al menos 0,8 grupos carboxilo por unidad de fructosa anhidro, por ejemplo, de 1 a 2,2 grupos carboxilo por unidad de fructosa anhidro. Los grupos carboxilo pueden estar presentes en la forma de grupos carboxilalquilo, por ejemplo, pero sin limitación, grupos carboximetilo, carboxietilo, dicarboximetilo o carboxietoxicarbonilo. Los fructanos modificados con carboxilo pueden obtenerse mediante eterificación del fructano usando métodos sintéticos bien conocidos en la técnica. Es más, los grupos carboxilo pueden estar presentes también en la forma de grupos hidroximetilo o hidroximetileno oxidado. También puede emplearse cualquier mezcla de diferentes fructanos modificados con carboxilo. Además, el fructano modificado con carboxilo puede ser un derivado carboxilo mixto, que puede prepararse mediante eterificación del fructano a una forma carboximetilada. La forma carboximetilada se oxida a continuación. La secuencia de reacción inversa también es posible. La carboximetilulinulina (CMI) es uno de los fructanos modificados con carboxilo más preferido.

La carboximetilulinulina (CMI) con un GS (grado de sustitución) de 0,15-2,5 se describe en el documento WO 95/15984 y en el artículo de Verraest DL, et al. "Carboximethyl inulin: a New Inhibitor for Calcium Carbonate Precipitation", Journal of the American Oil Chemists' Society, 73 págs. 55-62 (1996). Como se ha descrito, la CMI puede prepararse mediante la reacción de una solución concentrada de inulina con cloroacetato sódico a una temperatura elevada. La carboxiletilulinulina (CEI) se describe en el documento WO 96/34017. La oxidación de inulina se describe en el documento WO 91/17189 y WO 95/12619 (oxidación C3-C4, que lleva a dicarboxiulinulina, DCI) y el documento WO 95/07303 (oxidación C6).

El fructano modificado con carboxilo tiene una longitud de cadena media (grado de polimerización, GP) de al menos 3, esto es de 3 a 1000 unidades de monosacárido. Más preferiblemente, la longitud de cadena media es de 6 a 60 unidades de monosacárido.

En algunos ejemplos, uno puede preparar el fructano modificado con carboxilo modificando primeramente el propio fructano. Por ejemplo, el fructano puede tener su longitud de cadena enzimáticamente extendida antes de la carboxilación. Alternativamente, el fructano puede acortar su longitud de cadena a través de una reacción de hidrólisis. Los fructanos de un intervalo de longitud de cadena seleccionado pueden aislarse entonces mediante fraccionamiento. El fraccionamiento de fructanos tales como la inulina puede efectuarse mediante, por ejemplo, cristalización a baja temperatura (véase el documento WO 94/01849), cromatografía de columna (véase el documento WO 94/12541), filtración por membrana (véanse los documentos EP-A 440 074 y EP-A 627 490) o precipitación selectiva con alcohol. La hidrólisis para producir fructanos más cortos puede, por ejemplo, efectuarse enzimáticamente (endo-inulinasa), químicamente (agua y ácido) o mediante catálisis heterogénea (columna ácida).

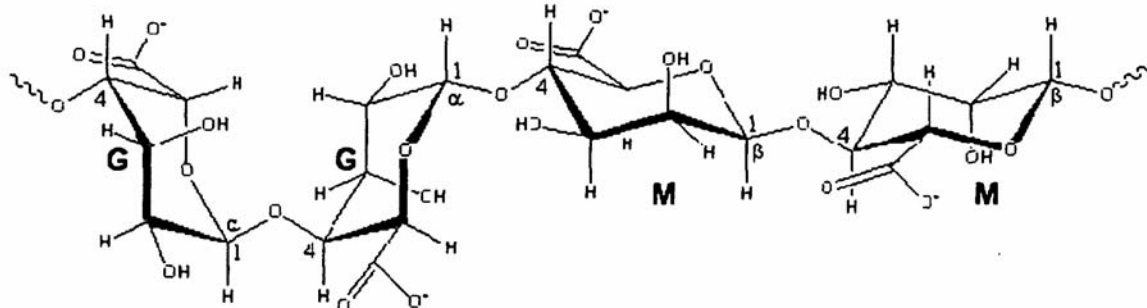
Además del fructano modificado con carboxilo, las composiciones oftálmicas también pueden incluir otros biopolímeros o derivados de biopolímeros. Se cree que uno o más de estos biopolímeros protegen la superficie ocular, aumentan los perfiles de confort del paciente y/o ayudan a mantener una superficie de lente hidratada. La concentración de los biopolímeros en las composiciones es de 0,05% p/v a 0,6% p/v o de 0,5% p/v a 0,3% p/v.

Un polímero tal reconocido en la comunidad oftálmica para mitigar la irritación ocular es el ácido hialurónico. El ácido hialurónico es un polisacárido lineal (polímero biológico de cadena larga) formado mediante la repetición de unidades de disacárido que consisten en ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina unidos mediante enlaces glicosídicos $\beta(1-3)$ y $\beta(1-4)$. El ácido hialurónico se distingue de los otros glicosaminoglicanos, por estar libre de enlaces covalentes a proteínas y grupos sulfónicos. El ácido hialurónico se encuentra en todas partes en los animales, con mayor concentración en el tejido conjuntivo blando. Juega un papel importante para sendos usos mecánicos y de transporte en el cuerpo; por ejemplo, da elasticidad a las articulaciones y rigidez a los discos vertebrales, y es también un componente importante del humor vítreo del ojo.

El ácido hialurónico está afectado por la comunidad oftálmica como un compuesto que puede proteger los tejidos biológicos o las células de las fuerzas compresivas. Por tanto, el ácido hialurónico ha sido propuesto como un componente de una composición oftálmica viscoelástica para cirugía de cataratas. Las propiedades viscoelásticas del ácido hialurónico, esto es, elasticidad dura en condiciones estáticas aunque menos viscosa que bajo pequeñas tensiones de corte permite al ácido hialurónico funcionar básicamente como un absorbedor de golpes para células y tejidos. El ácido hialurónico también tiene una capacidad relativamente grande de absorber y contener agua. Las propiedades indicadas del ácido hialurónico dependen del peso molecular, la concentración de la solución y el pH fisiológico. A bajas concentraciones, las cadenas individuales se enredan y forman una red continua en solución, que da al sistema propiedades interesantes, tales como la mencionada viscoelasticidad y pseudoplasticidad que es única para un polímero hidrosoluble a baja concentración.

Por ejemplo, la concentración de ácido hialurónico o de una sal del mismo en la composición varía de 0,05% p/v a 0,5% p/v o de 0,05% p/v a 0,2% p/v. El peso molecular medio del ácido hialurónico o de una sal del mismo varía de 500 kD a 5000 kD, o de 1000 kD a 3000 kD.

El alginato es un biopolímero aniónico producido por una variedad de microorganismos y algas marinas. El alginato es un polisacárido que comprende unidades de ácido β -D manurónico y unidades de ácido α -L-gulurónico. Algunos polímeros de alginato son copolímeros de bloque con bloques de las unidades de ácido (o sal) gulurónico que alternan con bloques de las unidades del ácido (o sal) manurónico como se representa en parte a continuación.



Algunas moléculas de alginato tienen unidades simples de ácido (o sal) gulurónico alternándose con unidades simples de ácido (o sal) manurónico. La proporción y distribución de las unidades manurónicas y gulurónicas, junto con el peso molecular medio, influyen en las propiedades físicas y químicas del copolímero. Véase Haug, A. et al., *Acta Chem. Scand.*, 183-90 (1966). Los polímeros de alginato tienen propiedades reológicas viscoelásticas y otras propiedades que lo hacen adecuado para algunas aplicaciones médicas. Véase Klock, G. et al., "Biocompatibility of mannuronic acid-rich alginatos", *Biomateriales*, Vol. 18, Nº 10, 707-13 (1997). El uso de alginato como un espesante para uso oftálmico tópico se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 6.528.465 y la Publicación de Solicitud de Patente US 2003/0232089. En la Patente de Estados Unidos Nº 5.776.445, el alginato se emplea como un agente de liberación de fármaco que se aplica tópicamente en el ojo. La Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2003/0232089 muestra una formulación de ojo seco que contiene dos ingredientes poliméricos que incluyen alginato.

El alginato empleado en las composiciones tendrá típicamente un número de peso molecular medio de aproximadamente 20 kDa a 2000 kDa, o de aproximadamente 100 kDa a aproximadamente 1000 kDa, por ejemplo, aproximadamente 325 kDa. La concentración de alginato es de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 2,0% en peso. Además, típicamente, la concentración de alginato es de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 0,5% en peso.

La quitina es un biopolímero que existe en la naturaleza, se encuentra en las conchas de los crustáceos, tales como gambas, cangrejos, y langosta, y puede aislarse de estas conchas empleando soluciones acuosas que sean altamente ácidas o altamente básicas. Es un polímero lineal formado mediante enlaces glicosídicos β -(1,4) de la N-acetil-D-glucosamina monomérica. La quitina obtenida de tales fuentes no es soluble normalmente en soluciones acuosas de pH neutro así que se han adoptado modificaciones químicas distintas para incrementar la solubilidad de la quitina. Por ejemplo, la quitina puede desacetilarse para obtener quitosano, que es relativamente soluble en composiciones acuosas.

Por consiguiente, las composiciones pueden incluir contener uno o más derivados de quitosano aniónicos que son solubles en soluciones acuosas a un pH entre 6,5-8,5. Los derivados de quitosano aniónicos tienen uno o más grupos funcionales aniónicos tales como sulfuril quitosano, el fosforil quitosano, el carboximetil quitosano, el dicarboximetil quitosano y el succinil quitosano. Un derivado de quitosano preferido es el carboximetil quitosano. Los polímeros de quitosano pueden tener un número de peso molecular medio que varía desde 1 kD a 10.000 kD.

Algunos de los derivados de quitosano empleados en las composiciones están disponibles en el mercado (por ejemplo, el carboximetil quitosano puede comprarse a KoYo Chemical Co., LTD., Tokio, Japón); o puede prepararse mediante procesos que han sido descritos en la bibliografía científica [por ejemplo, Ryoichi Senju y Satoshi Okimasu, *Nippon Nogekagaku Kaishi*, vol. 23, 4324-37, (1950); Keisuke Kurita, *J Synthetic Organic Chemistry Japan*, vol. 42, 567-574, (1984); y Seiichi Tokura, Norio Nishi, Akihiro Tsutsumi y Oyin Somorin, *Polymer J.*, vol. 15, 485-489 (1983)].

Otros tipos de biopolímeros aniónicos que pueden emplearse en las composiciones incluyen carboximetilcelulosa y sales de los mismos, sales de almidones de carboximetilo y carboximetilhidroxietilo y otros glucoaminoglicanos, tales como sulfato de condroitina, sulfato de dermatán, heparina y sulfato de heparina y sulfatos de queratina.

Debe comprenderse por aquellos expertos en la técnica que las composiciones pueden incluir uno o más de los biopolímeros aniónicos descritos previamente como una mezcla de ácido hialurónico y alginato.

Las composiciones también incluyen un componente antimicrobiano seleccionado de entre ciertos compuestos

amónicos cuaternarios (que incluyen moléculas pequeñas) y polímeros y biguanidas de alto y bajo peso molecular, como se define en la reivindicación 7. Por ejemplo, las biguanidas incluyen las bases libres o sales de alexidina, clorhexidina, hexametilén biguanidas y sus polímeros, y combinaciones de los mismos. Las sales de alexidina y clorhexidina pueden ser tanto orgánicas como inorgánicas e incluyen gluconatos, nitratos, acetatos, fosfatos, sulfatos, haluros y similares.

En una realización preferida, la composición incluirá una biguanida polimérica conocida como poli(hexametilén biguanida) (PHMB o PAPB) disponible en el mercado de Zeneca, Wilmington, DE bajo la marca comercial COSMOCil™ CQ. El PHMB está presente en las composiciones de 0,2 ppm a 5 ppm o de 0,5 ppm a 2 ppm.

Uno de los compuestos de amonio cuaternario más comunes es cloruro de α -[2-butenilcloruro de 4-tris(2-hidroxietil)-amónio]poli[2-butenil-cloruro de 1-dimetilamónio]- ω -tris(2-hidroxietil)amónio, también denominado en la técnica como policuaturnio-1. Los compuestos de amonio cuaternario más comunes se denominan generalmente en la técnica como desinfectantes de "policuaturnio" y se identifican mediante un número particular que sigue la nomenclatura tal como policuaturnio-1, policuaturnio-10 o policuaturnio-42. El policuaturnio-1 está presente en las composiciones oftálmicas de 0,5 ppm a 15 ppm.

El policuaturnio-42 es también uno de los desinfectantes de policuaturnio más preferidos, véase, la Patente de Estados Unidos Nº 5.300.296. El policuaturnio-42 está presente en las composiciones oftálmicas de 5 ppm a 50 ppm.

Debe comprenderse por aquellos expertos en la técnica que las composiciones pueden incluir uno o más de los componentes antimicrobianos descritos previamente. Por ejemplo, en una realización, las composiciones oftálmicas incluyen policuaturnio-1 en combinación con un componente antimicrobiano de biguanida tal como poli(hexametilén biguanida). El policuaturnio-1 está presente en concentraciones relativamente bajas, esto es, de 0,5 ppm a 5 ppm, con respecto a la concentración reportada de policuaturnio-1 en ambos Opti-Free® y Opti-Free® Replenish. Los solicitantes creen que el policuaturnio-1 y el PHMB, combinados, pueden aumentar la eficacia biocida de las composiciones oftálmicas.

30 Composiciones del cuidado de lentes de contacto

Las soluciones de cuidado de lentes de contacto incluirán muy probablemente un sistema tampón. Con el término "tampón" o "sistema tampón" se denomina a un compuesto que normalmente en combinación con al menos un compuesto diferente, proporciona un sistema tampón en solución que presenta capacidad tamponadora, esto es, la capacidad de neutralizar, dentro de unos límites, tanto ácidos como bases (alcali) con un cambio relativamente pequeño o inexistente del pH original. Generalmente, los componentes tamponadores están presentes de 0,05% a 2,5% (p/v) o de 0,1% a 1,5% (p/v).

El término "capacidad tamponadora" se define como los milimoles (mM) de ácido fuerte o base fuerte (o respectivamente, hidrógeno o iones hidróxido) necesarios para cambiar el pH en una unidad cuando se añaden a un litro (una unidad estándar) de la solución tampón. La capacidad del tampón dependerá del tipo y concentración de los componentes tampón. La capacidad del tampón se mide a partir de un pH que comienza en 6 a 8, preferiblemente de 7,4 a 8,4.

Los tampones de borato incluyen, por ejemplo, ácido bórico y sus sales, por ejemplo, borato sódico o borato potásico. Los tampones de borato también incluyen compuestos, tales como tetraborato potásico o metaborato potásico que producen ácido bórico o sus sales en soluciones. Los tampones de borato se conocen por aumentar la eficacia de ciertas biguanidas poliméricas. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 4.758.585 de Ogunbiyi et al. describe que una solución de lentes de contacto que contiene PHMB puede exhibir una eficacia aumentada si se combina con un tampón de borato.

Un sistema tampón de fosfato incluye preferiblemente uno o más fosfatos monobásicos, fosfatos dibásicos y similares. Particularmente los tampones de fosfato útiles son aquellos seleccionados de entre sales de fosfato de metales alcalinos y/o alcalinotérrenos. Ejemplos de tampones de fosfato adecuados incluyen uno o más fosfatos dibásicos de sodio (Na_2HPO_4) fosfato monobásico de sodio (NaH_2PO_4) y fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4). Los componentes tampón de fosfato se emplean frecuentemente en cantidades de 0,01% o a 0,5% (p/v), calculados como ión fosfato.

Otros compuestos tampón conocidos pueden añadirse opcionalmente a las composiciones de cuidado de lentes, por ejemplo, citratos, ácido cítrico, bicarbonato sódico, TRIS y similares. Otros ingredientes en la solución, aunque tengan otras funciones, pueden también afectar a la capacidad del tampón, por ejemplo, el propilenglicol o la glicerina.

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 puede formularse a partir de una mezcla de ácido bórico/borato sódico y un fosfato monobásico/dibásico. En un sistema

tampón combinado de ácido bórico/fosfato, el tampón de fosfato se emplea (en total) a una concentración de 0,004 a 0,2 M (Molar), preferiblemente 0,04 a 0,1 M. El tampón borato (en total) se emplea a una concentración de 0,02 a 0,8 M, preferiblemente 0,07 a 0,2 M.

5 Las soluciones de cuidado de lentes pueden incluir también una cantidad eficaz de un componente tensioactivo, un componente inductor de viscosidad o espesante, un componente quelante o aislante, o un componente de tonicidad. El componente o componentes adicionales pueden seleccionarse a partir de materiales que son conocidos por ser útiles en soluciones de cuidado de lentes de contacto y se incluyen en cantidades eficaces para proporcionar la característica funcional deseada.

10 Los tensioactivos adecuados pueden ser catiónicos o no iónicos, y están presentes típicamente (individualmente o en combinación) en cantidades de hasta el 2% p/v. Una clase de tensioactivos preferidos son los tensioactivos no iónicos. Los tensioactivos deben ser solubles en la solución de cuidado de lentes y no irritantes para los tejidos oculares. Muchos tensioactivos no iónicos comprenden una o más cadenas de componentes poliméricos que tienen unidades de repetición de oxialquilenos (—O—R—) en las que R tiene de 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 oxialquilenos, cuya proporción de unidades de repetición diferentes determina el HLB del tensioactivo. Los tensioactivos no iónicos satisfactorios incluyen ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, por ejemplo, éteres de coco, de polisorbato, de polioxietileno o polioxipropileno de alcanos altos (C₁₂-C₁₈). Ejemplos de esta clase incluyen el polisorbato 20 (disponible bajo 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). Un tensioactivo adicional también preferido es el tiloxapol.

25 Un tensioactivo no iónico particular, que consiste en un aducto poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) de etilen diamina que tiene un peso molecular de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 24.000 daltons en el que al menos el 40 por ciento de dicho aducto es poli(oxietileno), ha resultado ser particularmente ventajoso para usarse en limpieza y acondicionamiento de lentes de contacto duras y blandas. El nombre adoptado del Diccionario de Ingredientes Cosméticos CTFA para este grupo de tensioactivos es poloxamina. Tales tensioactivos están disponibles en BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Mich., como Tetric®. Los resultados particularmente buenos se obtienen con poloxamina 1107 o poloxamina 1304. Los precedentes tensioactivos de polímero de bloque poli(oxietileno) poli(oxipropileno) se presentarán generalmente en una cantidad total de 0,0 a 2% p/w, de 0,0 a 1% p/v, o de 0,2 a 0,8% p/v. Un análogo de serie de tensioactivos, para usar en las composiciones de cuidado de lentes, es la serie poloxamérica que es un polímero de bloque poli(oxietileno) poli(oxipropileno) disponible como Pluronic® (forma disponible en el mercado de BASF). De acuerdo con una realización de una composición de cuidado de lentes los copolímeros de bloque poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) tendrán pesos moleculares de 2500 a 13.000 daltons o de 6000 a aproximadamente 12.000 daltons. Ejemplos específicos de tensioactivos que son adecuados incluyen: poloxamer 108, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 238, poloxamer 288 y poloxamer 407. Particularmente buenos resultados se obtienen con poloxamer 237 o poloxamer 407. Los anteriores tensioactivos de polímero de bloque poli(oxietileno) poli(oxipropileno) estarán presentes generalmente en una cantidad total de 0,0 a 2% p/v, de 0,0 a 1% p/v, o de 0,2 a 0,8% p/v.

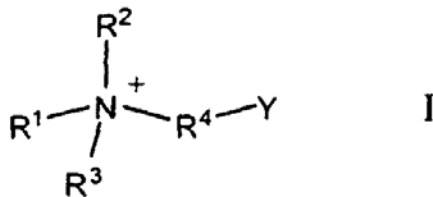
45 Las composiciones pueden también incluir un tensioactivo anfótero. Los tensioactivos anfóteros adecuados incluyen tensioactivos de betaína y sulfobetaina, derivados de los mismos. Se cree que los tensioactivos de betaína o sulfobetaina contribuyen a las propiedades desinfectantes de las composiciones incrementando la permeabilidad de la pared celular bacteriana, permitiendo de este modo la entrada a la célula de un agente antimicrobiano.

50 Los tensioactivos anfóteros de fórmula general I son compuestos activos superficialmente con sendas propiedades ácidas y alcalinas. Los tensioactivos anfóteros de fórmula general I incluyen una clase de compuestos conocidos como betaínas. Las betaínas se caracterizan por un átomo de nitrógeno totalmente cuaternizado y no muestran propiedades aniónicas en soluciones alcalinas, lo que significa que las betaínas están presentes sólo como zwitterones a un pH cercano al neutro.

55 Todas las betaínas se caracterizan por un nitrógeno completamente cuaternizado. En las betaínas alquilo, uno de los grupos alquilo del nitrógeno cuaternizado es una cadena de alquilo con ocho a treinta átomos de carbono. Una clase de betaínas es la de las sulfobetainas o hidroxisulfobetainas en las que el grupo carboxílico de betaína de alquilo se reemplaza por un sulfonato. En las hidroxisulfobetainas un grupo hidroxilo se posiciona en uno de los carbonos de alquilo que se extienden desde el nitrógeno cuaternizado hasta el sulfonato. En las betaínas de alquilamido, un grupo amido se inserta como un enlace entre la cadena de alquilo C₈-C₃₀ hidrófoba y el nitrógeno cuaternizado.

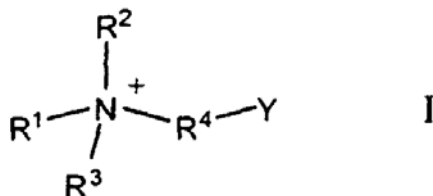
60 Por lo tanto, las composiciones oftálmicas pueden comprender: ppm a 50 ppm de un componente antimicrobiano catiónico seleccionado de entre el grupo que consiste en biguanidas, biguanidas poliméricas, compuestos de amonio cuaternario y cualquier mezcla de los mismos; 0,005% en peso a 2% en peso de un biopolímero aniónico; y 0,01% en peso a 2% en peso de un tensioactivo anfótero de fórmula general I.

65

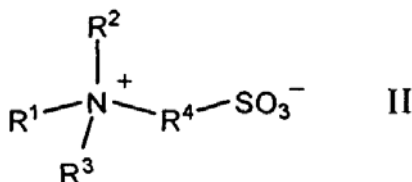


5 en la que R^1 es R o $(\text{CH}_2)_n\text{-NHC(O)R}$, en la que R es un alquilo $\text{C}_8\text{-C}_{30}$ opcionalmente sustituido con hidroxilo y n es 2, 3 ó 4; R^2 y R^3 se seleccionan ambos independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; R^4 es un alquileo $\text{C}_2\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido con hidroxilo; e Y es CO_2 o SO_3 .

10 En una realización, el biopolímero aniónico es ácido hialurónico, que está presente de 0,002% en peso a 0,04% en peso, y el componente antimicrobiano catiónico es poli(hexametilen biguanida). Por consiguiente, una de las composiciones más preferidas comprende 0,5 ppm a 3,0 ppm de poli(hexametilen biguanida); 0,002% en peso a 0,04% en peso de ácido hialurónico; y 0,01% en peso a 2% en peso de un tensioactivo anfótero de fórmula general I



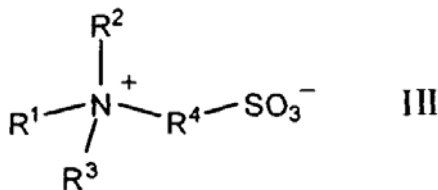
15 en la que R^1 es R o $(\text{CH}_2)_n\text{-NHC(O)R}$, en el que R es un alquilo $\text{C}_8\text{-C}_{30}$ opcionalmente sustituido con hidroxilo y n es 2, 3 ó 4; R^2 y R^3 se seleccionan ambos independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; R^4 es un alquileo $\text{C}_2\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido con hidroxilo; e Y es CO_2^- o SO_3^- . En muchas realizaciones, el tensioactivo anfótero de fórmula general I es una sulfobetaina de fórmula general II



20 en la que R^1 es un alquilo $\text{C}_8\text{-C}_{30}$; R^2 y R^3 se selecciona ambos independientemente de entre un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; y R^4 es un alquileo $\text{C}_2\text{-C}_8$.

25 Ciertas sulfobetainas de fórmula general II se prefieren más que otras. Por ejemplo, Zwittergent®3-10 disponible en Calbiochem Company, es una sulfobetaina de fórmula general I en la que R^1 es un alquilo saturado lineal con diez (10) carbonos, R^2 y R^3 son ambos metilo y R^4 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (tres carbonos, (3)). Otras sulfobetainas que pueden usarse en las composiciones oftálmicas incluyen los correspondientes Zwittergent®3-14 (R^1 es un alquilo saturado lineal con ocho carbonos), Zwittergent®3-12 (R^1 es un alquilo saturado lineal con doce carbonos), Zwittergent®3-14 (R^1 es un alquilo saturado lineal con catorce carbonos) y Zwittergent®3-16 (R^1 es un alquilo saturado lineal con dieciséis carbonos). Por lo tanto, algunas de las composiciones oftálmicas más preferidas incluirán una sulfobetaina de la fórmula general II en la que R^1 es un alquilo $\text{C}_8\text{-C}_{16}$ y R^2 y R^3 son metilo.

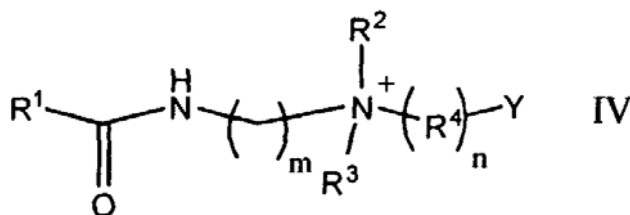
En otra realización, el tensioactivo anfótero de fórmula general I es una hidroxisulfobetaina de fórmula general III



en la que R¹ es un alquilo C₈-C₃₀ sustituido con al menos un hidroxilo; R² y R³ se seleccionan ambos independientemente de entre un alquilo C₁-C₄; y R⁴ es un alquileo C₂-C₈ sustituido con al menos un hidroxilo.

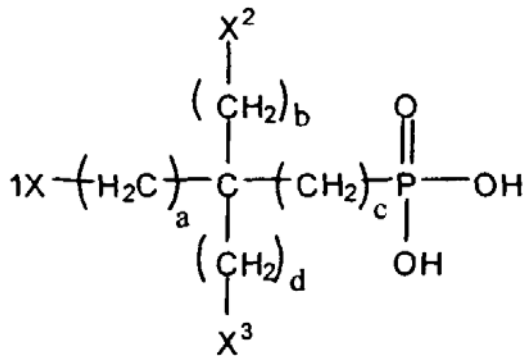
5

En otra realización, el tensioactivo anfótero es una alquilamido betaina de fórmula general IV



10 en la que R¹ es un alquilo C₈-C₃₀, y m y n se seleccionan independientemente de entre 2, 3, 4 ó 5; R² y R³ se seleccionan ambos independientemente de entre un alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo; R⁴ es un alquileo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxilo; e Y es CO₂⁻ o SO₃⁻. Las alquiloamido betainas más comunes son las alquilamidopropil betainas, por ejemplo, cocoamidopropil dimetil betaina y lauroil amidopropil dimetil betaina.

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



20 en la que cada uno de a, b, c y d se selecciona independientemente de entre números enteros de 0 a 4, preferiblemente 0 ó 1; X¹ es un grupo ácido fosfónico (es decir, P(OH)₂O), hidroxilo, amina o hidrógeno; y X² y X³ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amina, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo o fenil sustituido o no sustituido, y metilo. Los sustituyentes ejemplares en el fenilo son halógeno, hidroxilo, amina, carboxi y/o grupos alquilo. Una especie particularmente preferida es esa en la que a, b, c y d son cero, específicamente la sal tetrasódica de ácido 1-hidroxietiliden-1,1-difosfónico, también denominado como etidronato tetrasódico, disponible en el mercado en Monsanto Company como sal de sodio de ácido difosfónico DeQuest® 2016 o fosfonato.

25

30 Las soluciones de cuidado de lentes pueden incluir dexapantenol, que es un alcohol de ácido pantoténico, también llamado Provitamin B5, alcohol D-pantotenílico o D-pantenol. Se ha señalado que el dexapantenol puede jugar un papel en la estabilización de la película lacrimonal en la superficie del ojo que sigue a la colocación de una lente de contacto en el ojo. El dexapantenol está presente preferiblemente en la solución en una cantidad de 0,2 a 5% p/v, de 0,5 a 3% p/v o de 1 a 2% p/v.

35 Las soluciones de cuidado de lentes pueden incluir también un alcohol de azúcar tal como sorbitol o xilitol. Típicamente, el dexapantenol se emplea en combinación con el alcohol de azúcar. El alcohol de azúcar está presente en las composiciones de cuidado de lentes en una cantidad de 0,4 a 5% p/v o de 0,8 a 3% p/v.

Las soluciones de cuidado de lentes pueden también incluir uno o más aminoácidos básicos o neutros. Los aminoácidos neutros incluyen: los aminoácidos que contienen grupos alquilo, tales como alanina, isoleucina, valina, leucina y prolina; los aminoácidos que contienen grupos hidroxilo, tales como serina, treonina y 4-hidroxiprolina; los aminoácidos que contienen un grupo tio tales como la cisteína, metionina y asparagina. Los ejemplos de aminoácidos básicos incluyen lisina, histidina y arginina. Los uno o más aminoácidos neutros o básicos están presentes en las composiciones a una concentración total desde 0,1 a 3% p/v.

Las soluciones de cuidado de lentes pueden incluir también ácido glicólico, ácido aspártico o cualquier mezcla de los dos a una concentración total de 0,001% a 4% (p/v) o de 0,01% a 2,0% (p/v). Además, el uso combinado de uno o más aminoácidos y ácido glicólico y/o ácido aspártico pueden llevar a una reducción en el cambio del tamaño de la lente de contacto debido a dilatación y contracción que siguen a la colocación en la solución de lente.

Las composiciones oftálmicas pueden incluir también cualquier monoterpeno, sesquiterpeno y/o diterpeno o derivados de los mismos. Pueden emplearse los monoterpenos, sesquiterpenos y/o diterpenos acíclicos, monocíclicos y/o bicíclicos, y aquellos con alto número de anillos. Un "derivado" de terpeno como se emplea en este documento deberá entenderse como un hidrocarburo de terpeno que tiene uno o más grupos funcionales tales como alcoholes de terpeno, éteres de terpeno, ésteres de terpeno, aldehídos de terpeno, cetonas de terpeno y similares y combinaciones de los mismos. En este documento, ambos isómeros el cis y el trans son adecuados. Los terpenos además del resto de terpeno en el derivado pueden contener de 6 a aproximadamente 100 átomos de carbono y preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 átomos de carbono.

La composición oftálmica puede también incluir al menos un estabilizador de célula epitelial seleccionado de entre el grupo que consiste en diglicina, glicina, triglicina, tetraglicina y pentaglicina. El estabilizador de célula epitelial está generalmente presente en la composición a una concentración de 0,01% p/p a un 4% p/p, por ejemplo 0,1% p/p a 2,5% p/p o 0,1% p/p a 1% p/p.

La conjuntiva y la córnea normales se protegen mediante una película lacrimal de triple capa que comprende una capa oleosa exterior de las glándulas de meibomio, una capa acuosa de las glándulas lacrimales y una capa interna de mucus, derivada principalmente de células caliciformes conjuntivas. Una película lacrimal estable puede ser crítica para prevenir la invasión de microorganismos patógenos. La invasión de microorganismos puede facilitarse por un defecto epitelial, una película lacrimal inestable, o lentes de contacto contaminadas. Una película lacrimal preocular estable depende de varios factores, que incluyen las correctas calidad y cantidad de varios componentes de las lágrimas y la integridad del epitelio de la córnea. La contaminación ambiental, el humo y el uso frecuente de gotas para los ojos pueden provocar la desnaturalización de proteínas lacrimales tales como lisozima y lactoferrina. Las proteínas lacrimales desnaturalizadas pueden provocar la desestabilización de la película lacrimal, el manchado, pérdida de unión hermética, y ojo seco. El estabilizador de célula epitelial se emplea para estabilizar las proteínas lacrimales, que a su vez, ayudan a estabilizar la película lacrimal.

Las soluciones de cuidado de lentes pueden también incluir uno o más componentes de confort o amortiguamiento, además del fructano modificado con carboxilo. El componente de confort puede mejorar y/o prolongar la actividad de limpieza y humedecimiento del componente tensioactivo y/o condicionar que la superficie de la lente dé un rendimiento más hidrófilo (menos lipófilo) y/o actuar como un demulcente en el ojo. Se cree que el componente de confort amortigua el impacto en la superficie del ojo durante la colocación de la lente y sirve también para aliviar la irritación del ojo.

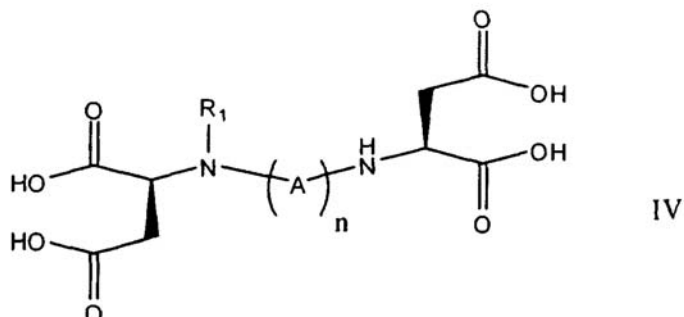
Los componentes de confort adecuados incluyen, pero sin limitación, gomas naturales solubles en agua, polímeros derivados de celulosa y similares. Las gomas naturales útiles incluyen goma guar, goma de tragacanto y similares. Los componentes de confort derivados de celulosa útiles incluyen polímeros derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares. Un componente de confort muy útil es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Algunos componentes de confort sin celulosa incluyen hidroxipropil guar, propilenglicol o glicerina. Los componentes de confort están presentes típicamente en la solución desde 0,01% a 1% (p/v).

Un agente de confort preferido que se cree que mantiene una superficie de córnea hidratada es la polivinilpirrolidona (PVP). PVP de un homopolímero lineal o esencialmente un homopolímero lineal que comprende al menos un 90% de unidades de repetición derivadas del monómero 1-vinil-2-pirrolidona, la composición monomérica restante puede incluir monómero neutro, por ejemplo, vinilo o acrilatos. Otros sinónimos para PVP incluyen povidona, polividona, 1-vinil-2-pirrolidinona, y 1-etil-2-pirrolidionona (CAS número de registro 9003-39-8). El PVP tendrá preferiblemente un peso molecular medio de 10.000 a 250.000 o de 30.000 a 100.000. Tales materiales se venden por varias compañías, incluyendo ISP Technologies, Inc. bajo la marca comercial PLASDONE®K-29/32, en BASF bajo la marca comercial KOLLIDON®, por ejemplo, KOLLIDON®K-30 o K-90. También se prefiere que se use un PVP de calidad farmacéutica.

Las soluciones de cuidado de lentes pueden incluir también uno o más componentes quelantes para ayudar en la retirada de depósitos de proteínas y de lípidos de la superficie de la lente tras el uso diario. Típicamente, las composiciones oftálmicas incluirán cantidades relativamente bajas, por ejemplo, desde 0,005% a 0,05% (p/v) de

ácido etilendiaminatetracético (EDTA) o las sales de metal correspondientes de los mismos, tales como la sal disódica, Na_2EDTA .

5 Una alternativa posible al Na_2EDTA quelante o una combinación posible con Na_2EDTA , es un disuccinato de fórmula IV que se ve a continuación o una sal correspondiente del mismo;



10 en la que R^1 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo o alquilo-C(O), teniendo el alquilo de uno a doce átomos de carbono y opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, A es un grupo metileno o un grupo oxialquileno, y n varía de 2 a 8. En una realización, el disuccinato es disuccinato de S,S-etilendiamina (S,S-EDDS) o una sal correspondiente del mismo. Una fuente comercial de S,S-EDDS se representa mediante 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. Las sales pueden también incluir metales alcalinotérrenos tales como calcio o magnesio. La sal de cinc o de plata del disuccinato puede también emplearse en las composiciones oftálmicas.

15 Una clase de quelantes adicionales incluyen etilendiamintriacetatos de alquilo tales como etilendiamintriacetato de nonaílo. Véase la Patente de Estados Unidos N° 6.995.123 para una descripción más completa de tales agentes.

20 Las soluciones de cuidado de lentes incluirán típicamente una cantidad eficaz de un componente de ajuste de tonicidad. Entre los componentes de ajuste de tonicidad adecuados que pueden emplearse están aquellos empleados convencionalmente en productos de cuidado de lentes de contacto, tales como varias sales inorgánicas. El cloruro sódico y/o el cloruro potásico y similares son componentes de tonicidad muy útiles. La cantidad de componente de ajuste de tonicidad es eficaz para proporcionar el grado deseado de tonicidad a la solución.

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

30 Las composiciones oftálmicas en este documento pueden formularse mediante la combinación de los componentes esenciales y preferidos en las cantidades requeridas en cualquier orden adecuado y de cualquier manera convencional para formulaciones de este tipo. Generalmente, tales composiciones pueden prepararse añadiendo los componentes activos o funcionales en agua desionizada bajo condiciones que disuelven o dispersan esos componentes en las composiciones acuosas.

35 Las composiciones se usan como solución desinfectante, solución conservante o solución de envasado para lentes de contacto que incluyen (1) lentes duras formadas a partir de materiales preparados mediante polimerización de ésteres acrílicos, tales como el metacrilato de polimetilo (PMMA), (2) lentes permeables al gas rígidas (RGP) formadas a partir de acrilatos de silicona y metacrilatos de fluorosilicona, (3) lentes de hidrogel blandas y (4) lentes de elastómero sin hidrogel.

40 Por lo tanto, puede realizarse un método para preservar, desinfectar o limpiar lentes de contacto. En general, un método tal comprende poner las lentes en contacto con una composición oftálmica. Aunque tal puesta en contacto puede efectuarse simplemente empapando una lente en la composición oftálmica, una mayor preservación, desinfección o limpieza puede alcanzarse posiblemente si se colocan inicialmente unas pocas gotas de la composición a cada lado de la lente, y la lente se frota durante un periodo de tiempo, aproximadamente 20 segundos. Las lentes pueden sumergirse entonces posteriormente en varios milímetros de la composición en cuestión. Preferiblemente, la lente se deja empapar en la composición durante al menos cuatro horas. Además, la lente se enjuaga preferiblemente con composición limpia después de cada etapa de frote y de nuevo después de su inmersión en la composición. Las lentes pueden entonces retirarse de la composición, enjuagarse con el mismo líquido o con uno diferente, por ejemplo, una solución salina isotónica preservada y colocarse en el ojo.

Como ejemplo, las lentes de contacto de hidrogel blandas se fabrican a partir de material polimérico de hidrogel, un

hidrogel que se define como un sistema polimérico reticulado que contiene agua en un estado de equilibrio. En general, los hidrogeles muestran propiedades de biocompatibilidad excelentes, es decir, la propiedad de ser biológica o bioquímicamente compatible al no producir una respuesta tóxica perjudicial o inmunológica en un tejido vivo. Los materiales de lentes de contacto de hidrogel convencional representativo se fabrican por polimerización de una mezcla de monómeros que comprende al menos un monómero hidrófilo, tal como el ácido (met)acrílico, el metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), metacrilato de glicerilo, N,N-dimetacrilamida y N-vinilpirrolidona (NVP). En el caso de los hidrogeles de silicona, la mezcla de monómero a partir de la que se prepara el copolímero incluye además un monómero que contiene siloxi, además del monómero hidrófilo. Generalmente, la mezcla de monómeros incluirá un monómero reticulante, es decir, un monómero que tiene al menos dos radicales polimerizables, tales como el dimetacrilato de etilenglicol, el dimetacrilato de tetraetilenglicol, y el vinilcarbonato de metacriloxietilo. Alternativamente, tanto el monómero que contiene siloxi como el monómero hidrófilo pueden funcionar como agentes reticulantes.

Las composiciones oftálmicas también pueden emplearse para tratar a pacientes diagnosticados con ojo seco. El paciente administraría la composición oftálmica al ojo, al párpado o a la piel que rodea el ojo. Las composiciones son de este modo útiles para aliviar la irritación o la sequedad del ojo y para proporcionar lubricación a los ojos, sin distinción de si las lentes de contacto están presentes en los ojos del paciente.

Las composiciones oftálmicas pueden formularse para funcionar como lágrimas artificiales y pueden emplearse, según necesidad, para el alivio temporal de irritación ocular o del disconfort. Por ejemplo, mucha gente sufre de condiciones oculares temporales o crónicas en las que el sistema de lágrimas del ojo no consigue proporcionar el volumen de lágrima adecuado o la estabilidad de la película lacrimonasal necesaria para retirar los contaminantes ambientales irritantes tales como polvo, polen o similar. En personas que sufren de ojo seco crónico, la película sobre el ojo tiende a volverse discontinua. Las composiciones oftálmicas pueden emplearse para tratar las condiciones anteriores.

Composiciones de ejemplo

En las composiciones de ejemplo a continuación, ciertos componentes químicos se identifican mediante las siguientes abreviaturas. Las cantidades de cada dicho componente se expresan en % en peso excepto en aquellas indicadas como ppm.

EDTA: ácido etilendiamin tetracético

PHMB: poli(hexametilen biguanida)

Dequest®: es una solución acuosa al 30% en peso de hidroxialquilfosfonato

Dequest®PB: es una solución acuosa de carboximegtilinulina

Tetronic® 1107: un tensioactivo, disponible en el mercado en BASF

Pluronic® P123: un tensioactivo, disponible en el mercado en BASF

Pluronic® F127: un tensioactivo, disponible en el mercado en BASF

TABLA 1

Ejemplo	1	2	3	4	5
Ácido bórico	0,85	0,85	0,85	0,85	0,85
Fosfato de Na monobásico	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31
Fosfato de Na dibásico	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Ácido cítrico	-	-	-	-	0,15
Dequest®PB	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Tetronic® 1107	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Geraniol	0,0001	-	-	-	-
α-Terpineol	-	0,0001	-	0,0001	-
1-terpen-4-ol	-	-	0,0001	-	0,0001
Policuaternio-1	-	-	-	0,008	0,008
PHMB	0,0001	0,0001	0,0001	-	-
Agua purificada	Cantidad suficiente hasta 100%	Cantidad suficiente hasta 100%	Cantidad suficiente hasta 100%	Cantidad suficiente hasta 100%	Cantidad suficiente hasta 100%

TABLA 2

Ejemplo	Comp. 1	6	Comp. 2	7
Ácido bórico	0,85	0,85	0,85	0,85
Fosfato sódico monobásico	0,15	0,15	0,15	0,15
Fosfato sódico dibásico	0,31	0,31	0,31	0,31
Cloruro sódico	0,19	0,19	0,19	0,19
Ácido cítrico	0,15	0,15	-	-
Dequest (fosfonato)	0,03	-	0,03	-
Dequest®PB (CMI)	-	0,03	-	0,03
Tetronic® 1107	1,00	1,00	1,00	1,00
Policuaternio-1	0,0008	0,0008	-	-
PHMB	-	-	0,0001	0,0001
Agua purificada	Cantidad suficiente hasta 100%	Cantidad suficiente hasta 100%	Cantidad suficiente hasta 100%	Cantidad suficiente hasta 100%

Tabla 3

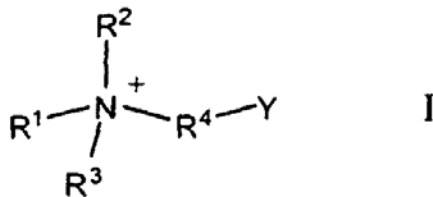
Ejemplo	8	9	10	11	12
citrato sódico	0,26	-	0,6	-	-
cloruro sódico	0,35	0,1	0,1	0,3	0,25
borato sódico	0,15	-	0,60	0,33	-
ácido bórico	0,45	-	-	0,45	-
Fosfato sódico dibásico	-	0,45	-	-	0,45
diglicina	-	-	-	0,26	-
propilenglicol	-	-	1,00	0,6	0,6
HPMC E15LV	0,15	-	-	0,15	0,15
Dequest®PB (CMI)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Tetronic®1304	0,1	-	0,10	0,1	-
Pluronic®F127	-	0,2	-	-	0,35
sorbitol	-	1,6	-	-	-
dexpantenol	-	2,0	-	-	-
trometamina	-	0,35	-	-	-
Na ₂ EDTA	0,1	0,05	-	-	0,08
EDTA de nonanoilo	-	-	0,20	0,2	-
policuaternio-1 (ppm)	10	-	10	10	-
PHMB (ppm)	-	1,2	-	-	1,2

Tabla 4

Ejemplo	13	14
cloruro sódico	0,4	0,15
borato sódico	0,18	0,18
ácido bórico	0,45	0,45
Fosfato sódico dibásico	-	0,3
Fosfato sódico monobásico	-	0,02
propilenglicol	-	0,3
HPMC E15LV	0,15	0,15
Dequest®PB (CMI)	0,05	0,05
Tetronic® 1107	0,2	0,2
Na ₂ EDTA	0,1	0,08
policuaturnio-1 (ppm)	5	5
PHMB (ppm)	0,8	0,8

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de una composición oftálmica que comprende un fructano modificado con carboxilo o una sal del mismo en un producto de cuidado del ojo, o un producto de cuidado de lentes de contacto seleccionado de entre el grupo que consiste en gotas de rehumidificación de lentes de contacto, solución de envasado de lentes de contacto y solución desinfectante de lentes de contacto.
- 10 2. El uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición además comprende un componente antimicrobiano catiónico seleccionado de entre el grupo que consiste en cloruro de α -[2-butenilcloruro de 4-tris(2-hidroxietil)-amonio]poli[2-butenil-cloruro de 1-dimetilamonio]- ω -tris(2-hidroxietil)amonio, haluros de benzalconio, alexidina y sales de los mismos, hexametilen biguanidas y sales de las mismas y sus polímeros, y mezclas de los mismos.
- 15 3. El uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 2 en la que el componente antimicrobiano catiónico se selecciona de entre el grupo que consiste en poli(hexametilen biguanida), que está presente de 0,2 ppm a 2 ppm, cloruro de α -[2-butenilcloruro de 4-tris(2-hidroxietil)-amonio]poli[2-butenil-cloruro de 1-dimetilamonio]- ω -tris(2-hidroxietil)amonio, que está presente de 2 ppm a 15 ppm, y cualquier mezcla de los mismos.
- 20 4. El uso de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el fructano modificado con carboxilo o la sal de los mismos es una carboxialquilinulina o una sal de la misma.
- 25 5. El uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 4 en la que la carboxialquilinulina se selecciona de entre el grupo que consiste en carboximetilnulina, carboxietilnulina o una sal de cada uno de los mismo.
- 30 6. El uso de la composición de acuerdo con las reivindicaciones 4 ó 5 en la que carboxialquilinulina incluye de 0,3 a 3 grupos carboxilo por unidad de fructosa anhidro.
- 35 7. Una composición oftálmica que comprende:
un fructano modificado con carboxilo o una sal del mismo; y
un componente antimicrobiano catiónico seleccionado de entre el grupo que consiste en cloruro de α -[2-butenilcloruro de 4-tris(2-hidroxietil)-amonio]poli[2-butenil-cloruro de 1-dimetilamonio]- ω -tris(2-hidroxietil)amonio, haluros de benzalconio, alexidina y sales de los mismos, hexametilen biguanidas y sales de las mismas y sus polímeros, y mezclas de los mismos.
- 40 8. La composición de la reivindicación 7 en la que el fructano modificado con carboxilo incluye de 0,3 a 3 grupos carboxilo por unidad de fructosa anhidro.
- 45 9. La composición de las reivindicaciones 7 u 8 en la que el componente antimicrobiano catiónico seleccionado de entre el grupo que consiste en poli(hexametilen biguanida), que está presente de 0,2 ppm a 2 ppm, cloruro de α -[2-butenilcloruro de 4-tris(2-hidroxietil)-amonio]poli[2-butenil-cloruro de 1-dimetilamonio]- ω -tris(2-hidroxietil)amonio, que está presente de 2 ppm a 15 ppm, y cualquier mezcla de los mismos.
- 50 10. La composición de las reivindicaciones 7 a 9 en la que el fructano modificado con carboxilo o la sal del mismo es una carboxialquilinulina o una sal de la misma.
- 55 11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 que además comprende uno o más biopolímeros y cualquier derivado de los mismos seleccionados de entre el grupo que consiste en ácido hialurónico y alginato.
12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 que además comprende dexpanthenol, sorbitol o cualquier mezcla de los mismos.
13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12 que además comprende hidroxipropilmetilcelulosa, propilenglicol o hidroxipropil guar.
14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13 en la que la composición además comprende un tensioactivo de betaína o de sulfobetaína de fórmula I



en la que R^1 es R o $-(CH_2)_n-NHC(O)R$, en el que R es un alquilo C_8-C_{30} opcionalmente sustituido con hidroxilo y n es 2, 3 ó 4; R^2 y R^3 se seleccionan ambos independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; R^4 es un alquileo C_2-C_8 opcionalmente sustituido con hidroxilo; e Y es CO_2 o SO_3 .

5

15. La composición de la reivindicación 14 en la que R^1 es R; R^2 y R^3 se seleccionan ambos independientemente de entre un alquilo C_1-C_2 ; R^4 es un alquileo C_2-C_4 e Y es SO_3^- .