



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 371 448**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 8/19</b> (2006.01)	<b>A61K 8/20</b> (2006.01)
<b>A61K 8/41</b> (2006.01)	<b>A61K 8/43</b> (2006.01)
<b>A61K 8/44</b> (2006.01)	<b>A61K 8/73</b> (2006.01)
<b>A61K 8/81</b> (2006.01)	<b>A61K 8/90</b> (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08167027 .5**

96 Fecha de presentación : **20.10.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2130527**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.12.2009**

54

Título: **Composiciones oftálmicas con un tensioactivo anfótero y ácido hialurónico.**

30

Prioridad: **31.01.2008 US 23509**  
**03.09.2008 US 203384**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.01.2012**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.01.2012**

73

Titular/es: **Bausch & Lomb Incorporated**  
**One Bausch & Lomb Place**  
**Rochester, New York 14604-2701, US**

72

Inventor/es: **Xia, Erning;**  
**Burke, Susan E.;**  
**Venkatesh, Srin;**  
**Barniak, Vicki y**  
**Tyle, Praveen**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 371 448 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 tensioactivo anfótero y ácido hialurónico.

5 La presente invención se refiere a composiciones oftálmicas con un tensioactivo anfótero y ácido hialurónico. La invención también se refiere al uso de composiciones oftálmicas para limpiar y desinfectar lentes de contacto.

**Antecedentes de la invención**

10 Durante el uso normal, las lentes de contacto se ensucian o contaminan con una amplia diversidad de compuestos que pueden degradar el rendimiento de la lente. Por ejemplo, una lente de contacto se puede ensuciar con materiales biológicos tales como proteínas o lípidos que están presentes en el líquido lagrimal y que se adhieren a la superficie de la lente. También, mediante la manipulación de la lente de contacto, sebo (aceite de la piel) o cosméticos u otros materiales pueden ensuciar las lentes de contacto. Estos contaminantes biológicos y externos pueden influir sobre la agudeza visual y la comodidad del paciente. Por consiguiente, es importante eliminar cualquier resto de la superficie de la lente para uso cómodo continuado con una solución de cuidado de lentes que contiene uno o más componentes limpiadores.

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

20 Como se ha indicado, PHMB se usa actualmente en soluciones para el cuidado de lentes de contacto. Estas soluciones de cuidado basadas en PHMB representan una mejora significativa en la comodidad del paciente y la eficacia antimicrobiana en comparación con la mayoría de los otros componentes antimicrobianos. Sin embargo, al igual que con cualquier componente antimicrobiano sigue existiendo una relación entre la concentración del componente antimicrobiano en la solución y la comodidad experimentada por el paciente. Debido a su amplia aceptación comercial, se han dirigido esfuerzos exhaustivos para mejorar la eficacia antimicrobiana o el nivel de comodidad del paciente modificando químicamente la PHMB.

25 Un enfoque alternativo para mejorar la comodidad del paciente ha sido la introducción de agentes de comodidad o agentes hidratantes en las soluciones de cuidado de lentes. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos N° 7.135.442 describe el uso de dexpantenol en combinación con el alcohol de azúcar, sorbitol. Se dice que el dexpantenol ayuda a estabilizar o minimizar la alteración de la capa lagrimal acuosa mediante los tensioactivos presentes en las soluciones de cuidado de lentes.

30 La Patente de los Estados Unidos N° 5.770.628 por Cantoro describe una composición oftálmica de lágrimas artificiales que contiene del 0,05% al 2% en peso de ácido hialurónico (hialuronato de sodio). Las propiedades viscoelásticas del ácido hialurónico, es decir, elástico duro en condiciones estáticas aunque menos viscoso bajo fuerzas de corte pequeñas posibilita que el ácido hialurónico funcione básicamente como un amortiguador de las células y tejidos oculares. Poco después, Cantoro, reconoció que si se añadiera un tensioactivo de poloxámero a la formulación de ácido hialurónico de lágrima artificial la solución se podría usar como una gota para rehumedecer. El tensioactivo de poloxámero se dice que limpia o elimina las proteínas lagrimales desnaturalizadas y otros contaminantes de las lentes de contacto de uso prolongado mientras se usaban las lentes. Véase la Patente de los Estados Unidos N° 6.528.465.

35 La Solicitud PCT (Publicación N° WO 01/057172) describe una solución de cuidado de lentes de contacto que incluye un polisacárido con un peso molecular de 5.000 Dalton o mayor como un eliminador de proteína no enzimática (del 0,005 al 10% en peso), un tensioactivo no iónico (del 0,01 al 10% en peso) y conservante polimérico (del 0,00001 al 1% en peso). Una solución ilustrativa se proporciona como el Ejemplo N° 5. Esta solución incluye hialuronato de sodio al 0,02% en peso, poloxamina al 1,0% en peso (Tetronics® 1107), Na<sub>2</sub>EDTA al 0,125% en peso y 1 ppm de PHMB en un tampón de fosfato.

40 La aplicación de fluoresceína a la córnea y la interpretación subjetiva y cualitativa posterior de la respuesta observada es una herramienta de diagnóstico aceptada e importante para evaluar el estado fisiológico de la superficie de la córnea. Sin embargo, se advierte a los médicos no extrapolar la significancia clínica clara de tinción gruesa de intensidad elevada asociada con lesiones y enfermedad corneal hasta el significado de tinción corneal punteada superficial. Los patrones punteados superficiales de fluorescencia del colorante fluoresceína se deben visualizar de forma diferente de la tinción combinada no superficial relacionada con lesión en base a sus características comunes (superficial, transitoria y asintomática). Para unos antecedentes y revisión exhaustivos en esta materia, se refiere a Ward, K.W., "Superficial Punctate Fluorescein Staining of the Ocular Surface", Optometry and Vision Science 2008, 85(1) 1.

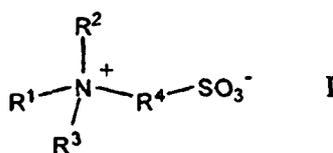
45 Comenzando en la década de 1980, con el mercado creciente del uso de lentes de contacto, el número de estudios de casos descriptivos de tinción corneal punteada superficial ha aumentado en la bibliografía científica. Aunque los mecanismos precisos que controlan la profundidad y el alcance de la señal de fluorescencia asociada con la tinción corneal punteada superficial no está claro, los estudios como un todo sí proporcionan apoyo científico de que tal tinción no refleja la lesión o toxicidad corneal. De hecho, la evidencia tanto epidemiológica como experimental demuestra una carencia de correlación entre la tinción corneal punteada superficial y la institución de infecciones corneales. Sin embargo, ha habido algunos informes que intentan caracterizar la intensidad de la tinción corneal punteada superficial

a las 2 horas con toxicidad corneal o implicar que existe una correlación entre tal tinción y la institución de infecciones corneales. De nuevo, estos informes no ofrecen datos científicos o clínicos que apoyen tales afirmaciones.

Para aliviar cualquiera de tales preocupaciones que pueda existir en el mercado de soluciones de cuidado de lentes, los solicitantes buscaron y desarrollaron composiciones oftálmicas que muestran tinción corneal punteada superficial relativamente baja a continuación de la colocación de lentes de contacto de hidrogel empapadas con las composiciones. De hecho, en comparación directa las composiciones oftálmicas descritas en el presente documento satisfacen o superan el perfil de tinción corneal punteada superficial de las soluciones de cuidado de lentes principales actualmente en el mercado.

## Sumario de la invención

La invención se refiere a composiciones oftálmicas que comprenden 0,5 ppm a 2 ppm de poli(hexametileno biguanidina); del 0,002% en peso al 0,04% en peso de ácido hialurónico; 0,05 ppm a 3 ppm de cloruro de  $\alpha$ -[4-tris(2-hidroxiethyl)-cloruro de amonio-2-butenil]poli[1-dimetil-cloruro de amonio-2-butenil]- $\omega$ -tris(2-hidroxiethyl)amonio; y del 0,01% en peso al 1,0% en peso de un tensioactivo anfótero de la fórmula general I



en la que R<sup>1</sup> es un alquilo saturado de cadena lineal con 10 carbonos; cada uno R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es metilo; y R<sup>4</sup> es propilo. La invención también se refiere al uso de composiciones oftálmicas para limpiar y desinfectar lentes de contacto y en particular, lentes de contacto de hidrogel de silicona blandas.

## Breve descripción de los dibujos

La invención se comprenderá más fácilmente a partir de la siguiente descripción y en consideración con las figuras adjuntas. Sin embargo, se ha de comprender expresamente que cada una de las figuras se proporciona para ilustrar adicionalmente y describir la invención y no tiene por objeto limitar adicionalmente la invención reivindicada.

La Figura 1 es una representación que muestra los resultados globales de una comparación clínica entre las solución de ensayo y la solución de control durante horas de uso confortable.

La Figura 2 es una representación que muestra los resultados globales de una comparación clínica entre la solución de ensayo y la solución de control para limpieza de lentes a la inserción.

La Figura 3 es una representación que muestra los resultados globales de una comparación clínica entre la solución de ensayo y la solución de control para la comodidad después de la inserción.

La Figura 4 es una representación que muestra los resultados globales de una comparación clínica entre la solución de ensayo y la solución de control para limpieza de la lente al final del día.

La Figura 5 es una representación que muestra los resultados globales de una comparación clínica entre la solución de ensayo y la solución de control acerca de la comodidad al final del día.

## Descripción detallada de la invención

Los solicitantes y otros en Bausch & Lomb han desarrollado y ensayado numerosas formulaciones oftálmicas para su uso como soluciones de cuidado de lentes. Como se ha mencionado anteriormente, tales soluciones de cuidado de lentes tienen que satisfacer varias características funcionales. En primer lugar, las soluciones tienen que poseer la capacidad de limpieza para eliminar las proteínas lagrimales desnaturalizadas y los lípidos lagrimales así como otros contaminantes externos. En segundo lugar, las soluciones tienen que poseer una capacidad desinfectante significativa frente a varias cepas de bacterias y hongos diferentes. En tercer lugar, las soluciones tienen que ser cómodas para el paciente de la lente de contacto con escozor mínimo así como también proporcionar una plataforma para proporcionar comodidad adicional o protección a la superficie ocular. En cuarto lugar, las soluciones no deben causar contracción o dilatación significativos de los muchos materiales de lentes de contacto diferentes, lo cual a su vez puede conducir a una pérdida de la agudeza visual y a un movimiento de la lente indeseado o pronunciado. En quinto lugar, para dirigirse a las percepciones del mercado, las soluciones deben tener un perfil de tinción corneal punteada superficial que sea igual o que supere los perfiles de tinción de las soluciones de cuidado de lentes comerciales actuales.

Además de todas las características anteriores, la solución también tiene que pasar un protocolo de ensayo riguroso que se denomina por los expertos en la materia un ensayo de "régimen". Una composición oftálmica formulada selectivamente para limpiar y desinfectar lentes de contacto de hidrogel de silicona blandas tiene que satisfacer los

## ES 2 371 448 T3

ensayos de “régimen” para esa formulación para obtener la aprobación de etiqueta de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) como una solución de limpieza y desinfectante de lentes de contacto de no frotamiento. Muchas composiciones oftálmicas durante el desarrollo no consiguen pasar el ensayo de régimen con todas y cada una de las lentes de contacto de hidrogel de silicona en el mercado de los Estados Unidos. Una descripción más detallada del ensayo de régimen se proporciona en la subsección Ejemplos en la presente solicitud. Las composiciones oftálmicas descritas y reivindicadas abordan cada uno de estos requerimientos funcionales.

El programa de desarrollo del solicitante y sus investigaciones de numerosas formulaciones oftálmicas condujo a al menos tres apreciaciones importantes. Uno, las formulaciones que contienen ácido hialurónico tienden a mostrar menos tinción punteada superficial que aquellas formulaciones que no contienen el biopolímero aniónico. Dos, los sitios aniónicos del ácido hialurónico parecen interactuar con los componentes antimicrobianos cargados catiónicamente y, en particular, el ácido hialurónico interactúa tanto con PHMB como con poliquaternium-1. Tres, la presencia del tensioactivo anfótero de fórmula general I parece hacer frente a la interacción entre los sitios aniónicos de ácido hialurónico y los componentes antimicrobianos catiónicos. El resultado es una solución de cuidado de lentes que muestra actividad biocida excepcional y estabilidad biocida con impacto mínimo o muy bajo sobre los beneficios observados que proporciona el ácido hialurónico.

La fórmula general I incluye una clase de compuestos conocidos como betaínas. Las betaínas se caracterizan por un átomo de nitrógeno completamente cuaternizado y no muestran propiedades aniónicas en soluciones alcalinas, lo que significa que las betaínas están presentes únicamente como zwitteriones a pH casi neutro.

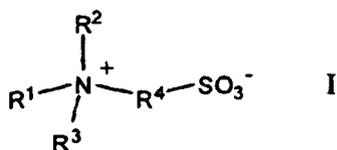
Todas las betaínas se caracterizan por un nitrógeno completamente cuaternizado. En las alquil betaínas, uno de los grupos alquilo del nitrógeno cuaternizado es una cadena de alquilo con ocho a dieciséis átomos de carbono. Una clase de betaínas es las sulfobetaínas o hidroxisulfobetaínas en las que el grupo carboxílico de la alquil betaína se reemplaza por sulfonato. En las hidroxisulfobetaínas un grupo hidroxilo se posiciona en uno de los carbonos de alquilo que se extienden desde el nitrógeno cuaternizado hasta el sulfonato. En las alquilamido betaínas, un grupo amida se inserta como un enlace entre la cadena hidrófoba de alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub> y el nitrógeno cuaternizado.

Por consiguiente, la invención se refiere a composiciones oftálmicas que comprenden:

0,5 ppm a 2 ppm de poli(hexametileno biguanidina); del 0,002% en peso al 0,04% en peso de ácido hialurónico;

0,05 ppm a 3 ppm de cloruro de  $\alpha$ -[4-tris(2-hidroxietil)-cloruro de amonio-2-butenil]poli[1-dimetil-cloruro de amonio-2-butenil]- $\omega$ -tris(2-hidroxietil)amonio;

y del 0,01% en peso al 1,0% en peso de un tensioactivo anfótero de la fórmula general I



en la que R<sup>1</sup> es un alquilo saturado de cadena lineal con 10 átomos de carbono; cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es propilo.

En una realización, el ácido hialurónico está presente desde el 0,002% en peso hasta el 0,04% en peso y el componente antimicrobiano catiónico es poli(hexametileno biguanidina). Por consiguiente, una de las composiciones más preferidas comprende 0,5 ppm a 3,0 ppm de poli(hexametileno biguanidina); del 0,02% en peso al 0,04% en peso de ácido hialurónico y del 0,01% en peso al 1% en peso de un tensioactivo anfótero de fórmula general I.

Determinadas sulfobetaínas de fórmula general I son más preferidas que otras. Por ejemplo, Zwittergent<sup>®</sup> 3-10 disponible en Calbiochem Company, es una sulfobetaína de fórmula general I en la que R es un alquilo saturado de cadena lineal con (10) carbonos, cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (tres carbonos (3)). Otras sulfobetaínas que se pueden usar en las composiciones oftálmicas incluyen los correspondientes Zwittergent<sup>®</sup> 3-08 (R<sup>1</sup> es un alquilo saturado de cadena lineal con ocho carbonos), Zwittergent<sup>®</sup> 3-12 (R<sup>1</sup> es un alquilo saturado de cadena lineal con doce carbonos), Zwittergent<sup>®</sup> 3-14 (R<sup>1</sup> es un alquilo saturado de cadena lineal con catorce carbonos) y Zwittergent<sup>®</sup> 3-16 (R<sup>1</sup> es un alquilo saturado de cadena lineal con dieciséis carbonos). Por consiguiente algunas de las composiciones oftálmicas más preferidas incluirán una sulfobetaína de fórmula general II en la que R es un alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub> y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> con metilo.



## ES 2 371 448 T3

Poliquaternium-42 también es uno de los desinfectantes de policuaternium más preferidos, véase, la patente de los Estados Unidos N° 5.300.296. Poliquaternium-42 está presente en las composiciones oftálmicas de 5 ppm a 50 ppm.

Se ha de comprender por los expertos en la materia que las composiciones pueden incluir uno o más componentes antimicrobianos descritos anteriormente. Por ejemplo, en una realización, las composiciones oftálmicas incluyen poliquaternium-1 en combinación con un componente antimicrobiano de biguanida tal como poli(hexametileno biguanida). El poliquaternium-1 está presente en concentraciones relativamente bajas, es decir de 0,5 ppm a 3 ppm, con relación a la concentración informada de poliquaternium-1 tanto en Opti-Free®Express como en Opti-Free®Replenish. Los solicitantes creen que el poliquaternium-1 y la PHMB, en combinación, pueden potenciar la eficacia biocida de las composiciones oftálmicas.

### *Composiciones de cuidado de lentes de contacto*

Las soluciones de cuidado de lentes de contacto muy probablemente incluirán un sistema de tampón. Los términos “tampón” o “sistema de tampón” significan un compuesto que, habitualmente en combinación con al menos un compuesto diferente, proporciona un sistema de tamponamiento en solución que muestra capacidad de tamponamiento, es decir, la capacidad de neutralizar, dentro de límites, ácidos o bases (álcali) con un cambio relativamente pequeño o sin ningún cambio en el pH original. En general, los componentes tamponantes están presentes desde el 0,05% hasta el 2,5% (p/v) o desde el 0,1% al 1,5% (p/v).

La expresión “capacidad tamponante” se define como los milimoles (mM) de ácido o base fuerte (o respectivamente, iones de 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 de tamponamiento dependerá del tipo y la concentración de los componentes de tampón. La capacidad de tamponamiento se mide a partir de un pH de partida de 6 a 8, preferentemente de 7,4 a 8,4.

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 de 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 de lentes de contacto que contiene PHMB puede mostrar eficacia potenciada si se combina con un tampón de borato. Un sistema de tampón de fosfato preferentemente incluye uno o más fosfatos monobásicos, fosfatos dibásicos y similares. Los tampones de fosfato particularmente útiles son aquellos que se seleccionan entre sales de álcali y/o de metales alcalinotérreos de fosfato. 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 ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) y fosfato monobásico de potasio ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ). Los componentes del tampón de fosfato frecuentemente se usan en cantidades del 0,01% o al 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 tamponante, por ejemplo, propilén glicol o glicerina.

Un sistema de tampón preferido se basa en ácido bórico/borato, una sal de fosfato mono y/o dibásica/ácido fosfórico o un sistema de tampón combinado bórico/fosfato. Por ejemplo un sistema de 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 de tampón combinado bórico/fosfato, el tampón de fosfato se usa (en total) a una concentración de 0,004 a 0,2 M (Molar), preferentemente 0,004 a 0,1 M. El tampón de borato (en total) se usa a una concentración de 0,02 a 0,8 M, preferentemente 0,007 a 0,2 M.

Las soluciones de cuidado de lentes también pueden incluir una cantidad eficaz de un componente tensioactivo, además del tensioactivo anfótero de fórmula general I, un componente de inducción 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 soluciones de cuidado de lentes de contacto y están incluidos en cantidades eficaces para proporcionar la característica funcional deseada.

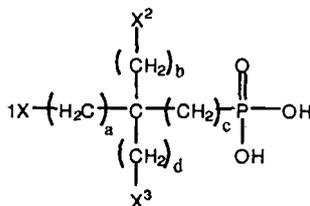
Los tensioactivos adecuados pueden ser catiónicos o no iónicos y típicamente están presentes (individualmente o en combinación) en cantidades de hasta el 2% p/v. Una clase de tensioactivo preferida son los tensioactivos no iónicos. El tensioactivo debe ser soluble en la solución de cuidado de lentes y no irritar los tejidos del ojo. 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 diferentes tipos 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 polietilén glicol de ácidos grasos, por ejemplo, éteres de coco, polisorbato, polioxietilén o polioxipropilén de alcanos superiores ( $\text{C}_{12}$ - $\text{C}_{18}$ ). Los ejemplos de esta clase incluyen polisorbato 20 (disponible como la marca comercial Tween® 20), lauril éter de polioxietileno (23) (Brij® 35), estearato de polioxietileno (40) (Myrj® 52), propilenglicol estearato de polioxietileno (25) (Atlas® G 2612). Otro tensioactivo preferido es tioxapol.

## ES 2 371 448 T3

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 6.000 a aproximadamente 24.000 Dalton en el que al menos el 40% en peso de dicho aducto es poli(oxietileno) se ha observado que es particularmente provechoso para su uso en la limpieza y acondicionamiento de lentes de contacto tanto blandas como duras. 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®. Se obtienen resultados particularmente buenos con poloxamina 1107 o poloxamina 1304. Los tensioactivos de polímero de bloque de poli(oxietileno) poli(oxipropileno) anteriores generalmente estarán presentes en una cantidad total del 0,0 al 2% p/v, del 0 al 1% p/v o del 0,2 al 0,8% p/v.

Un análogo de la serie de tensioactivos, para su uso en las composiciones de cuidado de lentes, 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 de cuidado de lentes el copolímero de bloques de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) tendrán pesos moleculares desde 2.500 hasta 13.000 Dalton o desde 6.000 hasta aproximadamente 12.000 Dalton. 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 o poloxámero 407. Los tensioactivos de polímero de bloque de poli(oxietileno) poli(oxipropileno) generalmente estarán presentes en una cantidad total desde 0,0 al 2% p/v, desde el 0 hasta el 1% p/v o desde el 0,2 hasta el 0,8% p/v.

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



en la que cada uno de a, b, c y d se selecciona independientemente entre números enteros de 0 a 4 preferentemente 0 ó 1; X<sup>1</sup> es un grupo de ácido fosfónico (es decir, P(OH)<sub>2</sub>O), hidroxi, amina o hidrógeno; y X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amina, carboxi, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, fenilo sustituido o sin sustituir y metilo. Los sustituyentes ilustrativos del fenilo son grupos halógeno, hidroxi, amina, carboxi 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-hidroxietiliden-1,1-difosfónico, también denominada etidronato de tetrasodio, disponible en el mercado en Monsanto Company como sal o fosfonato sódico del ácido difosfónico DeQuest® 2016.

Las soluciones de cuidado de lentes pueden incluir dexpanthenol, que es un alcohol del ácido pantoténico, también denominado Provitamina B5, alcohol D-pantotenílico o D-pantenol. Se ha indicado que el dexpanthenol puede jugar un papel en la estabilización de la película lagrimal en la superficie del ojo a continuación de colocación de una lente de contacto en el ojo. El dexpanthenol está presente preferentemente en la solución en una cantidad del 0,2 al 5% p/v, del 0,5 al 3% p/v o del 1 al 2% p/v.

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

Las soluciones de 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; aminoácidos que contienen grupo hidroxilo tales como serina, treonina y 4-hidroxiprolina; aminoácidos que contienen grupos 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 3% p/v.

Las soluciones de cuidado de lentes también pueden 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% (p/v). Además, el uso combinado de uno o más aminoácidos y ácido glicólico y/o ácido aspártico puede conseguir una reducción en el cambio de tamaño de las lentes de contacto debido a la dilatación y contracción a continuación de colocación en la solución para lentes.

Las soluciones de cuidado de lentes también pueden incluir uno o más componentes de comodidad o amortiguación, además del ácido hialurónico. El componente de comodidad puede potenciar y/o prolongar la actividad de

## ES 2 371 448 T3

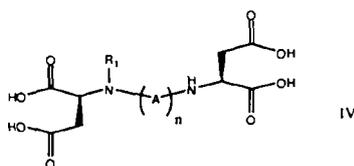
limpieza y humectación del componente tensioactivo y/o acondicionar la superficie de la lente volviéndola más hidrófila (menos lipófila) y/o actuar como un demulcente en el ojo. El componente de comodidad se cree que amortigua el impacto en la superficie del ojo durante la colocación de las lentes y sirve también para aliviar la irritación ocular.

5 Los componentes de comodidad adecuados incluyen, pero sin limitación, gomas naturales solubles en agua, polímeros obtenidos de celulosa y similares. Las gomas naturales útiles incluyen goma guar, goma de tragacanto y similares. Los componentes de comodidad obtenidos de celulosa útiles incluyen polímeros obtenidos de celulosa tales como hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa, metil celulosa, hidroetil celulosa y similares. Un componente de comodidad muy útil es hidroxipropilmetil celulosa (HPMC). Algunos componentes  
10 de comodidad no celulósicos incluyen propilén glicol o glicerina. Los componentes de comodidad típicamente están presentes en la solución desde el 0,01% hasta el 1% (p/v).

Un agente de comodidad preferido que se cree que mantiene una superficie corneal hidratada es polivinil pirrolidona (PVP). PVP es un homopolímero lineal o básicamente un homopolímero lineal que comprende al menos el 90%  
15 de unidades de repetición obtenido a partir del monómero de 1-vinil-2-pirrolidona, el resto de la composición de monómero puede incluir monómero neutro, por ejemplo, vinilo o acrilatos. Otros sinónimos de PVP incluyen povidona, polividona, 1-vinil-2-pirolidinona y 1-etenil-2-pirolidona (número de registro de CAS 9003-39-8). La PVP preferentemente tendrá un peso molecular promedio en peso desde 10.000 hasta 250.000 o desde 30.000 hasta 100.000. Tales materiales se comercializan por diversas compañías, incluyendo ISP Technologies, Inc. con la marca comercial  
20 PLASDONE®K-29/32, en BASF con la marca comercial KOLLIDON®, por ejemplo, KOLLIDON® K-30 o K-90. También se prefiere el uso de PVP de calidad farmacéutica.

Las soluciones de cuidado de lentes también pueden incluir uno o más componentes quelantes para ayudar a la eliminación de depósitos de lípidos y proteínas de la superficie de la lente a continuación del uso diario. Típicamente,  
25 las composiciones oftálmicas incluirán cantidades relativamente bajas, por ejemplo desde el 0,005% hasta el 0,05% (p/v) de ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) o las sales metálicas correspondientes del mismo tales como la sal disódica, Na<sub>2</sub>EDTA.

Una alternativa posible al quelante Na<sub>2</sub>EDTA o una combinación posible con Na<sub>2</sub>EDTA, es un disuccinato de  
30 fórmula IV más adelante o una sal correspondiente del mismo;



40 en la que R1 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. 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 está representada por Octaquest® E30, que está disponible en el mercado en Octel.  
45 La estructura química de la sal de trisodio de S,S-EDDS se muestra más adelante. 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.

50 Otra clase de quelantes incluye alquil triacetatos de etilendiamina tales como nonil triacetato de etilendiamina. Véase, la Patente de los Estados Unidos N° 6.995.123 para una descripción más completa de tales agentes.

Las soluciones de 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 que se usan convencionalmente en productos de cuidado de lentes de contacto tales como diversas sales inorgánicas. El cloruro de  
55 sodio y/o el cloruro de potasio 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.

Las soluciones de cuidado de lentes típicamente tendrán 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.

Una composición oftálmica ilustrativa se formula como una solución desinfectante de lentes de contacto preparada  
65 con los componentes y cantidades enumeradas en la Tabla 1.

## ES 2 371 448 T3

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	0,1
cloruro de sodio	0,20	0,80	0,49
zwitergent® 3-10	0,005	0,80	0,1
ácido hialurónico	0,005	0,05	0,01
Tetronic® 1107	0,05	2,0	1,00
Na <sub>2</sub> EDTA	0,005	0,15	0,03
PHMB	0,2 ppm	2 ppm	1,3 ppm
poliquaternium-1	0,5 ppm	5 ppm	1 ppm

Otra solución de lentes de contacto incluye los siguientes ingredientes enumerados en la Tabla 2.

TABLA 2

Componente	Cantidad Mínima (% p)	Cantidad Máxima (% p)	Cantidad Preferida (% p)
sorbitol o xilitol	0,5	5	3
poloxámero 407	0,05	1,0	0,10
fosfato de sodio, dihidrógeno	0,10	0,8	0,46
dexpantenol	0,01	1,0	0,03
zwitergent® 3-10	0,01	0,2	0,05
ácido hialurónico	0,005	0,03	0,01
Na <sub>2</sub> EDTA	0,005	0,3	0,1
PHMB	0,2 ppm	2 ppm	1 ppm

Otras soluciones de lentes de contacto incluyen los siguientes ingredientes enumerados en las Tablas 3 a 5.

TABLA 3

Componente	Cantidad Mínima (% p)	Cantidad Máxima (% p)	Cantidad Preferida (% p)
NaCl/KCl	0,2	1,0	0,50
propilen glicol	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
zwitergent® 3-10	0,01	0,3	0,1
ácido hialurónico	0,005	0,02	0,008
Na <sub>2</sub> EDTA	0,005	0,3	0,1
PHMB	0,2 ppm	2ppm	1,1 ppm
poliquaternium-1	0,5 ppm	3 ppm	1 ppm

## ES 2 371 448 T3

TABLA 4

Componente	Cantidad Mínima (% p)	Cantidad Máxima (% p)	Cantidad Preferida (% p)
NaCl/KCl	0,01	0,5	0,10
Sorbitol	0,2	2,0	0,5
Propilen glicol	0,2	2,0	0,6
Poloxamina 1304	0,01	0,2	0,05
Ácido bórico	0,1	1,0	0,60
Borato de sodio	0,01	0,2	0,10
Hidroxipropil guar	0,01	0,5	0,05
Zwitergent® 3-10	0,01	0,2	0,05
ácido hialurónico	0,005	0,03	0,01
Na <sub>2</sub> EDTA	0,02	0,1	0,05
PHMB	0,2 ppm	2 ppm	0,3 ppm
poliquaternium-1	0,5 ppm	3 ppm	1,5 ppm

TABLA 5

Componente	Cantidad Mínima (% p)	Cantidad Máxima (% p)	Cantidad Preferida (% p)
NaCl/KCl	0,05	0,5	0,10
fosfato monobásico	0,05	0,40	0,12
fosfato dibásico	0,05	0,4	0,21
sorbitol	0,5	2,0	1,0
Poloxamina 904	0,02	0,5	0,10
Povidona K90	0,05	0,5	0,10
zwitergent® 3-10	0,01	0,2	0,05
ácido hialurónico	0,005	0,03	0,01
Na <sub>2</sub> EDTA	0,005	0,3	0,1
PHMB	0,2 ppm	2 ppm	1 ppm
poliquaternium-1	0,5 ppm	3 ppm	1,5 ppm

Como se ha descrito, las composiciones oftálmicas se pueden usar para limpiar y desinfectar lentes de contacto. En general, las soluciones de lentes de contacto se pueden usar como un régimen de cuidado diario o inter-diario conocido en la técnica como un régimen “de no frotamiento”. Este procedimiento incluye retirar las lentes de contacto del ojo, enjuagar ambos lados de la lente con unos pocos mililitros de la solución y colocar las lentes en un estuche de almacenamiento de lentes. Las lentes después se sumergen en solución fresca durante al menos dos horas. Después las lentes se retiran del estuche, se enjuagan opcionalmente con más solución y se colocan nuevamente en el ojo.

Como alternativa, un protocolo de frotamiento incluiría cada una de las etapas anteriores además de la etapa de añadir unas pocas gotas de la solución a cada lado de la lente, seguido por un frotamiento suave de la superficie entre los dedos durante aproximadamente 3 a 10 segundos. Después, opcionalmente, las lentes se pueden enjuagar y posteriormente sumergir en la solución durante al menos dos horas. Las lentes se retiran del estuche de almacenamiento de lentes y se vuelven a colocar en el ojo.

Las composiciones oftálmicas se pueden usar con muchos tipos diferentes de lentes de contacto incluyendo: (1) lentes duras formadas por materiales mediante polimerización de ésteres acrílicos, tales como poli(metil metacrilato) (PMMA), (2) lentes rígidas de gas permeable (RGP) formadas a partir de acrilatos de silicona y metacrilatos de fluorosilicona, (3) lentes de hidrogel blandas y (4) lentes de elastómero no de hidrogel.

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.

## ES 2 371 448 T3

En general, los hidrogeles muestran excelentes propiedades de biocompatibilidad, es decir, la propiedad de ser biológicamente o bioquímicamente compatible ya que no producen una respuesta tóxica, perjudicial o inmunológica en un tejido vivo. Los materiales de lentes de contacto de hidrogel convencionales representativos se elaboran polimerizando una mezcla de monómero que comprende al menos un monómero hidrófilo, tal como ácido (met)acrílico, 2-hidroximetil 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 incluye 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 vinilcarbonato de metacriloxietilo. Como alternativa, el monómero que contiene silicona o el monómero hidrófilo pueden funcionar como un agente de reticulación.

Las composiciones oftálmicas también se pueden formular como una solución rehumectante de gotas para los ojos para lentes de contacto. A modo de ejemplo, las gotas rehumectantes se pueden formular de acuerdo con una cualquiera de las formulaciones anteriores de las Tablas 1 a 5 anteriores. 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 oculares temporales o crónicas en las que el sistema lagrimal del ojo no proporciona un volumen de lágrimas adecuado o la estabilidad de la película lacrimal necesaria para eliminar contaminantes ambientales irritantes tales como polvo, polen o similares.

Las composiciones oftálmicas se pueden usar como un conservante en composiciones farmacéuticas tales como pulverizaciones nasales, gotas para el oído y el ojo, supositorios y formulaciones con prescripción y sin prescripción que contienen un agente farmacéutico activo que se usan o administran a lo largo del tiempo tales 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 es una o más clases de agentes farmacéuticos oculares que incluyen, 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.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1 - 5 y Ejemplos Comparativos 1 y 2

Las composiciones para lentes de contacto del Ejemplo 1 - 5 y Ejemplos Comparativos 1 y 2 enumerados en la Tabla 6 se preparan usando el siguiente proceso (los componentes se enumeran en % p a menos que se indique en ppm). Un volumen de agua purificada equivalente al 85-90% del peso del lote total se añade a un recipiente de mezcla de acero inoxidable. Las siguientes cantidades de los lotes de componente se añaden al agua con agitación en el orden enumerado: cloruro de sodio, edetato disódico, ácido bórico, borato de sodio y poloxamina 1107. La solución se mezcla (agita) durante no más de 10 minutos para asegurar la disolución completa de cada uno de los componentes. La solución se calienta hasta una temperatura no menor de 70°C y se añade el hialuronato de sodio. La solución calentada se agita durante al menos 20 minutos hasta que el hialuronato de sodio parece haberse disuelto completamente. El pH de la solución resultante se mide a temperatura ambiente y, si es necesario, el pH se ajusta con NaOH 1 N o HCl 1 N (pH diana = 7,5). Después la solución se esteriliza por calor a 121°C durante al menos 30 minutos.

En un segundo recipiente de acero inoxidable, una cantidad medida de Zwittergent 3-10 necesaria para el lote se añade a una cantidad dada de agua purificada y la solución se agita durante al menos 30 minutos. La solución de Zwittergent se transfiere asépticamente a la solución a granel a través de un filtro de esterilización y normalmente la solución se agita durante al menos 10 minutos.

En un tercer recipiente de acero inoxidable, una cantidad medida de PAPB necesaria para el lote se añade a una cantidad dada de agua purificada y la solución se agita durante al menos 10 minutos. La solución de PAPB se transfiere asépticamente a la solución a granel a través de un filtro de esterilización y normalmente la solución se agita durante al menos 10 minutos.

En un cuarto recipiente de acero inoxidable, una cantidad medida de poliquaternium-1 necesaria para el lote se añade a una cantidad dada de agua purificada y la solución se agita durante al menos 10 minutos. La solución de poliquaternium-1 se transfiere asépticamente a la solución a granel a través de un filtro de esterilización y normalmente la solución se agita durante al menos 10 minutos. Después se añade agua purificada a la solución a granel para llevarla al peso del lote. La solución final se agita durante al menos 15 minutos.

# ES 2 371 448 T3

TABLA 6

Ejemplo	1	2	3	4	5	Ej. Comp. 1	Ej. Comp. 2
ácido bórico	0,60	0,55	0,55	0,64	0,64	0,64	0,64
borato de sodio	0,105	0,11	0,08	0,12	0,105	0,11	0,12
cloruro de sodio	0,50	0,45	0,45	0,50	0,50	0,50	0,50
Na <sub>2</sub> EDTA	0,11	0,11	0,08	0,06	0,025	0,11	0,11
Dequest®2016	0,05	0,1	-	-	-	0,1	0,1
Tetronics®1107	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
hialuronato de sodio	0,015	0,008	0,01	0,015	0,01	0,02	0,01
Zwitergent® 3-10	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	-	-
PAPB (ppm)	1,0	1,1	1,1	1,3	1,3	1,3	1,5
poliquaternium-1 (ppm)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-	1,0

### *Estabilidad inherente biocida*

Con el fin de evaluar la actividad de la formulación, las muestras se embotellan en recipientes de PET de 4 oz y se almacenan a temperatura ambiente, así como a temperaturas elevadas durante un periodo determinado. La eficacia biocida inherente de las muestras se ensaya a intervalos designados para determinar la estabilidad de la formulación con el tiempo para su actividad de desinfección. El "Procedimiento Independiente para Productos Desinfectantes" se basa en el Ensayo de Eficacia de Desinfección para Productos con fecha del 1 de mayo de 1997, preparado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos, División de Dispositivos Oftálmicos. Este requisito de desempeño no contiene un procedimiento de frotado.

El ensayo inherente expone a un producto desinfectante a un inóculo convencional de un intervalo representativo de microorganismos y establece el alcance de pérdida de viabilidad a intervalos de tiempo predeterminados comparables con aquellos durante los cuales se puede usar el producto. Los criterios principales para un periodo de desinfección dado (correspondientes a un periodo de desinfección recomendado mínimo potencial) es que el número de bacterias recuperadas por ml se tiene que reducir en un valor medio de no menos de 3,0 log dentro del periodo de desinfección dado. El número de mohos y levaduras recuperados por ml tiene que estar reducido en un valor medio de no menos de 1,0 log dentro del tiempo de desinfección recomendado mínimo sin aumento a cuatro veces el tiempo de desinfección recomendado mínimo.

La eficacia antimicrobiana de cada una de las diversas composiciones de desinfección y limpieza química de las lentes de contacto se evalúa en presencia del 10% de suciedad orgánica usando el procedimiento inherente. Se preparan inóculos de exposición microbianos utilizando *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Serratia marcescens* (ATCC 13880), *Candida albicans* (ATCC 10231) and *Fusarium solani* (ATCC 36031). Los organismos de ensayo se cultivan en agar apropiado y los cultivos se recogen usando solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco más el 0,05% peso/volumen de polisorbato 80 (DPBST) o un diluyente adecuado y se transfiere a un recipiente adecuado. Las suspensiones de esporas se filtran a través de lana de vidrio estéril para eliminar fragmentos de hifas. *Serratia marcescens*, según sea apropiado, se filtra a través de un filtro de 1,2 µm para aclarar la suspensión.

Después de la recolección, la suspensión se centrifuga a no más de 5.000 xg durante un máximo de 30 minutos a una temperatura de 20°C a 25°C. El sobrenadante se decanta y se resuspende en DPBST u otro diluyente adecuado. La suspensión se centrifuga una segunda vez y se resuspende en DPBST u otro diluyente adecuado. Todas las suspensiones de células bacterianas y de hongos de exposición se ajustan con DPBST u otro diluyente adecuado hasta 1x10<sup>7</sup> a 1x10<sup>8</sup> ufc/ml. La concentración de células apropiada se puede estimar midiendo la turbidez de la suspensión, por ejemplo, usando un espectrofotómetro a una longitud de onda preseleccionada, por ejemplo, 490 nm. Se prepara un tubo que contiene un mínimo de 10 ml de solución de ensayo por organismo de exposición. Cada tubo de la solución que se tiene que ensayar se inocula con una suspensión del organismo de ensayo suficiente para proporcionar un recuento final de 1x10<sup>5</sup> a 1x10<sup>6</sup> ufc/ml, no excediendo el volumen del inóculo el 1 por ciento del volumen de la muestra. La dispersión del inóculo se asegura sometiendo la muestra a agitación vorticial durante al menos 15 segundos. El producto inoculado se almacena de 10°C a 25°C. Se toman alícuotas en la cantidad de 1,0 ml del producto inoculado para la determinación de recuentos viables después de determinados periodos de tiempo de desinfección.

La suspensión se mezcla bien agitando vorticialmente de forma vigorosa durante al menos 5 s. Las alícuotas de 1,0 ml eliminadas en los intervalos de tiempo especificados se someten a una serie adecuada de diluciones decimales en medio neutralizante validado. Las suspensiones se mezclan vigorosamente y se incuban durante un periodo de

## ES 2 371 448 T3

tiempo adecuado para permitir la neutralización del agente microbiano. El recuento viable de organismos se determina en diluciones apropiadas mediante la preparación de placas por triplicado de agar de tripticosa de soja (TSA) para bacterias y agar de dextrosa de Sabouraud (SDA) para mohos y levaduras. Las placas de recuperación de bacterias se incuban de 30°C a 35°C durante dos a cuatro días. Las placas de recuperación de levaduras se incuban de 20°C a 30°C durante dos a cuatro días. Las placas de recuperación de moho se incuban de 20°C a 25°C durante tres a siete días. El número promedio de unidades formadoras de colonias se determina en placas de recuento. Las placas de recuento se refieren a 30 a 300 ufc/placa para bacterias y levaduras y 8 a 80 ufc/placa para mohos excepto cuando las colonias se observan únicamente para las placas de dilución de  $10^0$  ó  $10^{-1}$ . La reducción microbiana después se calcula en los puntos de tiempo especificados.

Con el fin de demostrar la idoneidad del medio usado para el cultivo de los organismos de ensayo para proporcionar un estimado de la concentración de inóculo inicial, se preparan controles de inóculo dispersando una alícuota idéntica del inóculo en un diluyente adecuado, por ejemplo, DPBST, usando el mismo volumen de diluyente usado para suspender el organismo enumerado anteriormente. A continuación de la inoculación en un caldo neutralizante validado y la incubación durante un período de tiempo apropiado, el control de inóculo debe estar entre  $1,0 \times 10^5$  y  $1,0 \times 10^6$  ufc/ml.

Los datos de estabilidad inherente biocida se obtuvieron con el Ejemplo 5.

TABLA 7

*Estabilidad inherente biocida de cuatro horas en botella de PET a temperaturas elevadas para Ejemplo 5*

Punto de tiempo	Temp °C	Sa	Pa	Sm	Ca	Fs	
$t_0$	25	4,7	>4,7	3,8	3,3	>4,3	
un mes	25	4,5	>4,7	3,5	2,9	3,4	
	40	>4,7	>4,7	3,0	2,8	3,2	
	50	4,3	4,4	3,2	3,4	3,2	
dos meses	25	>4,8	>4,5	4,2	2,1	1,7	
	30	4,8	4,5	3,7	2,5	3,3	
	40	>4,8	>4,5	3,9	2,9	1,9	
50	50	>4,8	4,3	3,9	2,5	3,1	
	tres meses	25	>4,9	4,8	4,4	2,9	4,1
		30	4,9	>4,8	4,5	2,8	3,7
40		>4,9	>4,8	3,9	2,7	3,7	
50	50	>4,9	>4,8	4,5	2,8	3,3	
	seis meses	40	>4,7	>4,6	>4,7	3,1	3,1
nueve meses	40	>4,8	>4,7	>4,6	2,5	2,9	
$t_0$	Opti-Free® Replenish 25 °C	3,9	>4,7	2,8	2,0	1,9	

TABLA 8

*Estabilidad inherente biocida de cuatro horas en botella de PET a temperaturas elevadas para Ej. Comp. 1*

Punto de tiempo	Temp °C	Sa	Pa	Sm	Ca	Fs
$t_0$	25	>4,6	>4,6	>4,7	2,1	3,0
un mes	40	3,9	>4,6	>4,9	1,7	2,7
dos meses	40	3,0	>4,7	>4,6	2,0	3,2
tres meses	25	2,7	>4,7	>4,7	1,6	1,9
	40	2,7	>4,7	>4,7	1,4	1,8
seis meses	40	3,2	NE	NE	1,4	1,4
nueve meses	25	2,8	>4,6	>4,6	2,4	3,0
	40	2,4	>4,6	4,5	1,6	1,2
<b>NE - no ensayado</b>						

## ES 2 371 448 T3

### *Ensayo de régimen con lentes PureVision®*

El ensayo de eficacia de régimen implica en primer lugar inocular ambos lados de las lentes de contacto con 0,01 ml de una suspensión de  $1,0 \times 10^7$ - $1 \times 10^8$  UFC/ml del organismo de ensayo en solución de suciedad orgánica. Se permite que el inóculo se adsorba a cada lente durante 5-10 minutos a 20-25°C. Después del período de absorción, cada lado de las lentes se enjuaga durante 5 segundos con la solución de ensayo y después se permite que se empape en la solución de ensayo almacenada en estuches de lentes de B&L convencionales durante 4 horas. Para recuperar los organismos expuestos sobrevivientes, se coloca un volumen dado de medio neutralizante validado en un aparato de filtración. El contenido completo de un estuche de lentes dado (lente y solución de ensayo) se transfiere al medio neutralizante en el aparato de filtración. Después de un tiempo de exposición de neutralización apropiado se aplica un vacío al aparato de filtración para filtrar la solución. La lente se transfiere asépticamente a un lecho de medio agar apropiado para la recuperación del organismo de ensayo. Una cantidad dada del mismo agar (a 40-50°C) usada en el lecho se vierte sobre la lente para moldearlo. El filtro de ensayo de coloca en la superficie del medio agar apropiado para recuperar el organismo de ensayo. Las placas de recuperación de bacterias se incuban durante 2-4 días a 30-35°C, mientras que las placas de recuperación de levaduras se incuban durante 3-5 días a 20-25°C o 30-35°C y las placas de recuperación de moho se incuban durante 3-7 días a 20-25°C. Se desarrollan para cada experimento inóculo, inóculo de lente así como controles neutralizantes y de recuperación apropiados.

TABLA 8

*Datos de Régimen sin Frotamiento de Ejemplo 5 (ensayo N° 1)*

UFC Prom.	Sa	Pa	Sm	Ca	Fs
<b>Lente</b>					
AcuVue®2	0	0,3	1,0	1,5	0,3
AcuVue® Advance	0,3	0	0,5	0	0,3
PureVision® (HPMC)	2,8	0	3,5	7,0	0
O <sub>2</sub> Optix®	0,3	0,3	0	3,3	0

TABLA 9

*Datos de Régimen sin Frotamiento de Ejemplo 5 (ensayo N° 2)*

UFC Prom.	Sa	Pa	Ca	Fs
<b>Lente</b>				
AcuVue®2	0	0,5	0	0
AcuVue® Advance	0	2	0	0
Soflens 38®	0,8	1,0	0	0
PureVision® (HPMC)	0	0	5	0
O <sub>2</sub> Optix®	0	0	0,3	0
Night&Day®	0	1	0	0

## ES 2 371 448 T3

TABLA 10

*Datos de Régimen de No Frotamiento de OptiFree® Replenish*

UFC Prom.	Ca
Lente	
AcuVue®2	0
AcuVue® Advance	0
Soflens 38®	0
PureVision® (HPMC)	53
O <sub>2</sub> Optix®	55
Night&Day®	75

TABLA 11

*Datos de Régimen de No Frotamiento con lentes PureVision para Ej. Comp. 1*

UFC Prom.	Ca
Lente	
PureVision® (HPMC)	13,7

### *Tinción corneal punteada superficial a las dos horas*

Cada pocillo de los estuches de lentes se trataron previamente (una inmersión única de 4 horas mínimo) con solución de ensayo o solución de control. Para cada caso, el pocillo tratado con solución de ensayo se determinó aleatoriamente y el pocillo asociado recibió la solución de control. Todas las lentes PureVision® se trataron previamente (inmersión de 4 horas mínimo), con la solución de ensayo o la solución de control, en los estuches de lentes tratados previamente, a continuación de la misma aleatorización usada para los pocillos del estuche de lentes. Antes de la inserción de las lentes, se evaluó la tinción corneal punteada superficial con la lámpara de hendidura. Después de aproximadamente 2 horas de uso de la lente, cada sujeto regresó. Las lentes se retiraron, se evaluaron nuevamente los perfiles de tinción corneal punteada superficial con la lámpara de hendidura. La solución de control es Opti-Free® Replenish.

TABLA 12

Solución de ensayo	Nº de paciente	alcance de tinción corneal normalizada (2h)	alcance de tinción corneal normalizada - control (2h)
Ej. Comp. 1	23	0,91 ±0,85	0,91 ±1,31
Ej. Comp. 2	23	2,13±1,14	0,39±0,66
Ej.5	23	1,43±1,16	0,70±0,88

## ES 2 371 448 T3

### Ensayo de Compatibilidad de Lente

TABLA 13

*Datos de compatibilidad de lente de 30 ciclos de lentes comerciales con Ejemplo 5*

Tipo de Lente de Contacto	Parámetro	Espec ISO	30 Ciclos	30 Ciclos Inversos
<b>Blanda</b>				
ACUVUE®2	Diámetro Base Estimada ± Curva	± 0,20 mm 0,20 mm	En espec En espec	En espec En espec
ACUVUE®	Diámetro ± 0.20 Base estimada ± Curva	mm 0,20 mm	En espec En espec	En espec En espec
SofLens® 66 Toric	Diámetro Base Estimada ± Curva	± 0,20 mm 0,20 mm	En espec En espec	En espec En espec
SofLens® 38	Diámetro Base Estimada ± Curva	± 0,20 mm 0,20 mm	En espec En espec	En espec En espec
ACUVUE® ADVANCE	Diámetro Base Estimada ± Curva	± 0,20 mm 0,20 mm	En espec En espec	En espec En espec
ACUVUE® OASYS	Diámetro Base Estimada ± Curva	± 0,20 mm 0,20 mm	En espec En espec	En espec En espec
NIGHT&DAY®	Diámetro Base Estimada ± Curva	± 0,20 mm 0,20 mm	En espec En espec	En espec En espec
O <sub>2</sub> OPTIX™	Diámetro ± 0.20 Base estimada ± Curva	mm 0,20 mm	En espec En espec	En espec En espec
PureVision®	Diámetro Base Estimada Curva	± 0,20 mm ± 0,20 mm	En espec En espec	En espec En espec
Biofinity®	Diámetro Base Estimada Curva	± 0,20 mm ± 0,20 mm	En espec En espec	En espec En espec

### *Evaluación clínica del Ejemplo 5 frente a Opti-Free® Replenish*

Se condujo un estudio de dos semanas de grupo paralelo, bilateral, controlado activo, enmascarado, multicentro para que la mitad de los sujetos aleatorizados recibieran la solución de cuidado de lentes del Ejemplo 5 (solución de ensayo) y la mitad recibieran la solución de cuidado de lentes Opti-Free® Replenish (solución de control). A todos los sujetos se administró un nuevo par de sus lentes habituales (1/3 Pure-Vision®, 1/3 Acuvue® Oasys, y 1/3 Night&Day® u O<sub>2</sub>Optix®) y cualquiera de la solución de cuidado de lentes de ensayo o de control al principio del estudio. Los sujetos se instruyeron para el uso de las soluciones y el cuidado de sus lentes. A los sujetos también se les exigió que completaran un diario durante la primera semana del estudio y que enviaran el estudio completo a su patrocinador respectivo. El estudio incluyó 361 sujetos (347 completaron el estudio) de origen asiático indicando la demografía en la Tabla 14.

# ES 2 371 448 T3

TABLA 14

## Demografía Clínica

	demografía	ensayo	control
	<b>edad, n</b>	175	27.4
	media (dt)	28,3 (,4)	(7,3)
	min. máx	18,54	18,48
	<b>Género n (%)</b>		
	femenino	125 (71,4)	124 (69,1)
	masculino	50 (28,6)	54 (30,9)
	<b>tiempo de uso diario</b>		
	media (dt)	11,9(2,7)	11,6 (2,6)
	min. máx.	6,24	5,24
	<b>esfera de refracción</b>		
	(dioptrías), media	-3,79 (1,86)	-3,96 (2,05)
	min. máx.	-10,75, -0,50	-10,25, 0,75
	<b>cilindro de refracción</b>		
	(dioptrías), media	-0,353 (0,36)	-0,40, (0,4)
	min. máx.	-1,5, 0,0	-1,75, 0,0

### Resultado del Estudio

Los sujetos calificaron sus síntomas/quejas subjetivas usando una escala de 0 a 100 para cada ojo. 0 representaba la clasificación menos favorable para varias características de cuidado de lentes (por ejemplo, comodidad al final del día, ardor/escozor tras la inserción de la lente, irritación y sequedad) y un 100 representaba la clasificación o la valoración más favorable. En la visita de seguimiento de dos semanas, la solución de ensayo del Ej. 5 no era estadísticamente significativamente diferente de la solución de control para ningún síntoma/queja. La solución de ensayo demostró que era al menos tan buena como la solución de control durante los primeros siete días de uso del producto para todas las valoraciones de rendimiento de lente diarias.

Los resultados globales para todos los sujetos independientemente del tipo de lente se representan mediante gráficos de líneas. La Figura 1 muestra resultados de una comparación clínica entre una solución de ensayo y una solución de control durante horas de uso confortable. La Figura 2 muestra los resultados entre la solución de ensayo y la solución de control de limpieza de la lente a la inserción. La Figura 3 muestra los resultados entre la solución de ensayo y la solución de control de comodidad tras la inserción. La Figura 4 muestra los resultados entre la solución de ensayo y la solución de control de limpieza de la lente al final del día. La Figura 5 muestra los resultados entre la solución de ensayo y la solución de control de comodidad al final del día.

### Resultados de ojo seco

Dieciséis (16) sujetos se identificaron que tenían síntomas relacionados con ojo seco para cada una de la solución de ensayo y la solución de control. El ojo seco se define como un ojo que en la visita inicial respondieron que su ojo "con frecuencia" o "constantemente" se sentía seco e irritado o que incluso fue diagnosticado por un médico como que tenía el síndrome del ojo seco. Los resultados preliminares enumerados en la Tabla 15 sugieren que la solución de ensayo superó a la solución de control en sujetos con síntomas de ojo seco. Para cada pregunta diaria, los valores se comparan entre la solución de ensayo y la solución de control usando un análisis longitudinal. Una puntuación de cero representa una valoración más desfavorable y una puntuación de 100 representa una valoración más favorable.

TABLA 15

	Criterios de Rendimiento	media (dt)	media (dt)
	<b>comodidad tras la inserción</b>		75 (33)
	día 1	85 (33)	71 (33)
	día 7	88 (31)	
	<b>limpieza (final del día)</b>		
	día 1	77 (37)	61 (37)
	día 7	76 (35)	61 (37)
	<b>comodidad (final del día)</b>		
	día 1	73 (35)	58 (35)
	día 7	74 (33)	59 (35)



## ES 2 371 448 T3

13. Un método de limpieza y desinfección de una lente de contacto, comprendiendo el método sumergir la lente de contacto en la composición oftálmica de las reivindicaciones 1 a 11 durante al menos dos horas.

5 14. El método de la reivindicación 13, comprendiendo además insertar la lente de contacto limpia y desinfectada en el ojo sin enjuagar la lente después de la inmersión.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Horas de Uso Confortable  
Sujetos Completados y Descontinuados

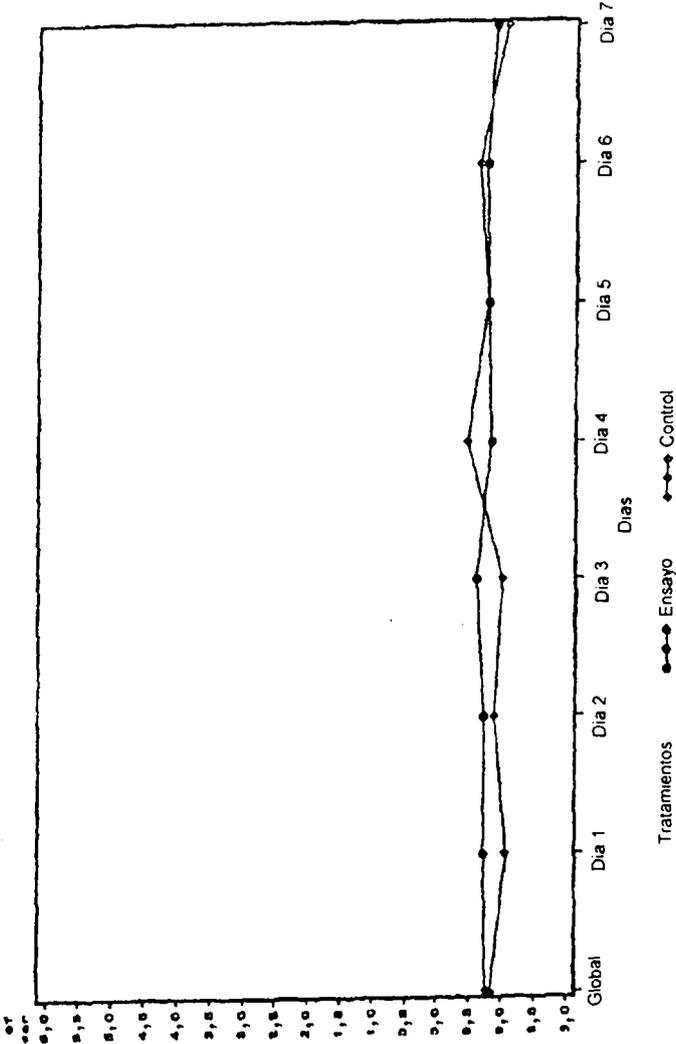


Figura 1

Limpeza Tras la Inserción  
Ojos Completados y Descontinuados

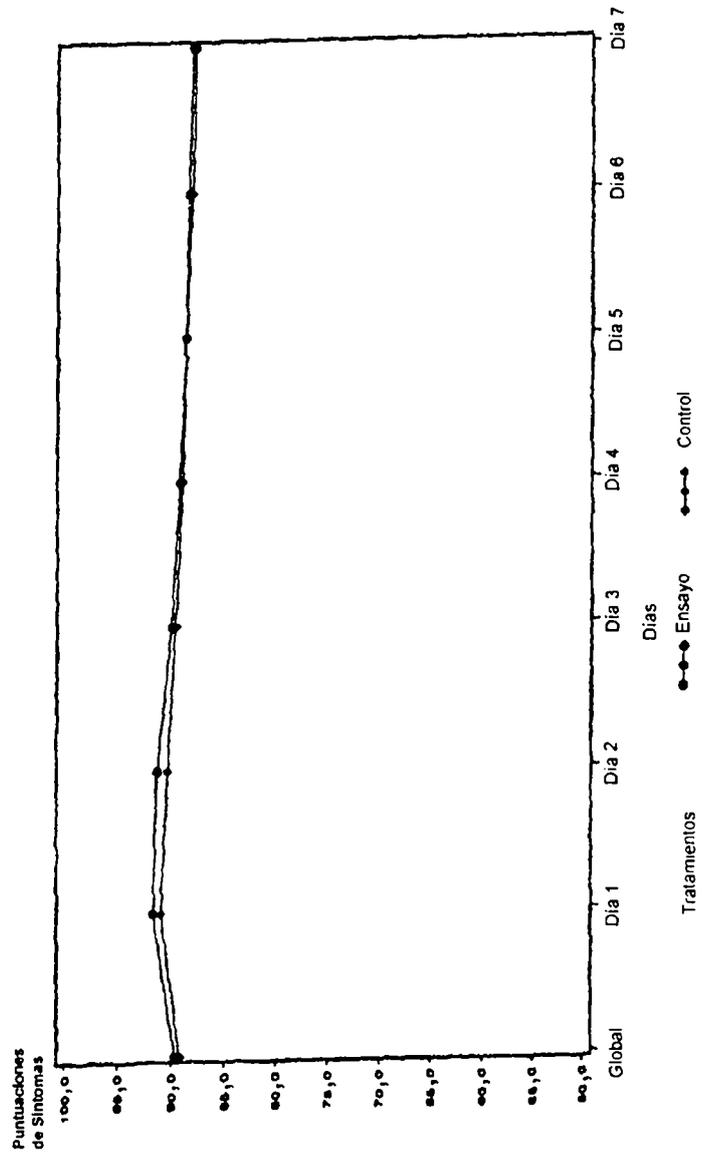


Figura 2

Comodidad Tras la Inserción  
Ojos Completados y Descontinuados

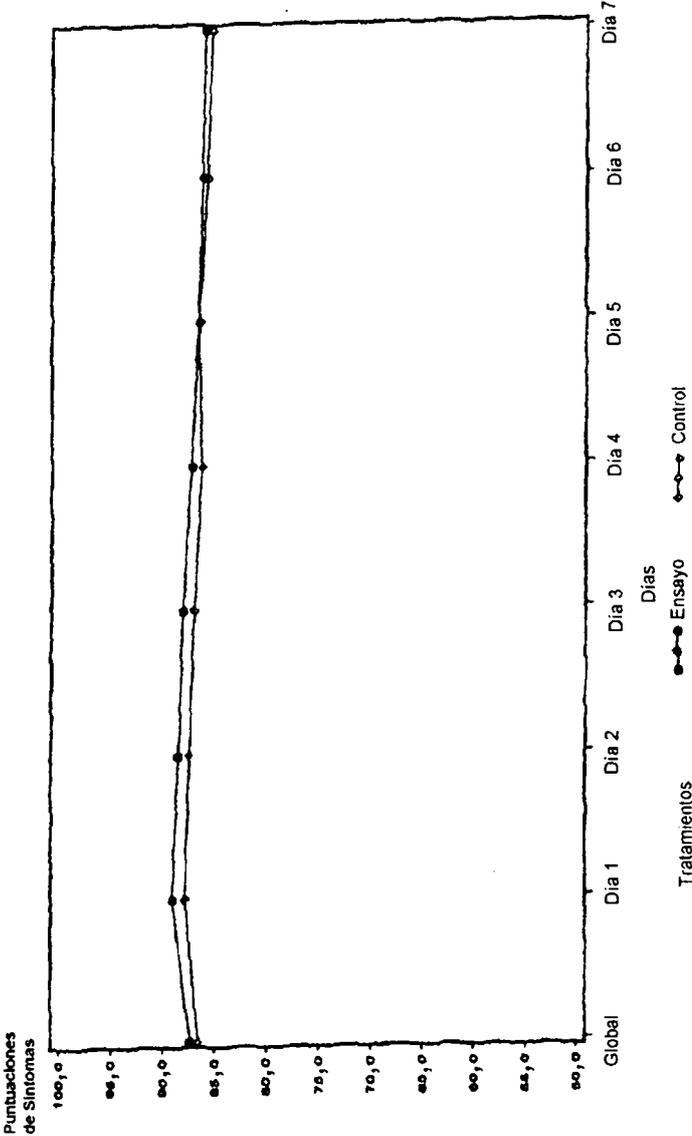


Figura 3

### Limpeza al Final del Dia Ojos Completados y Descontinuados

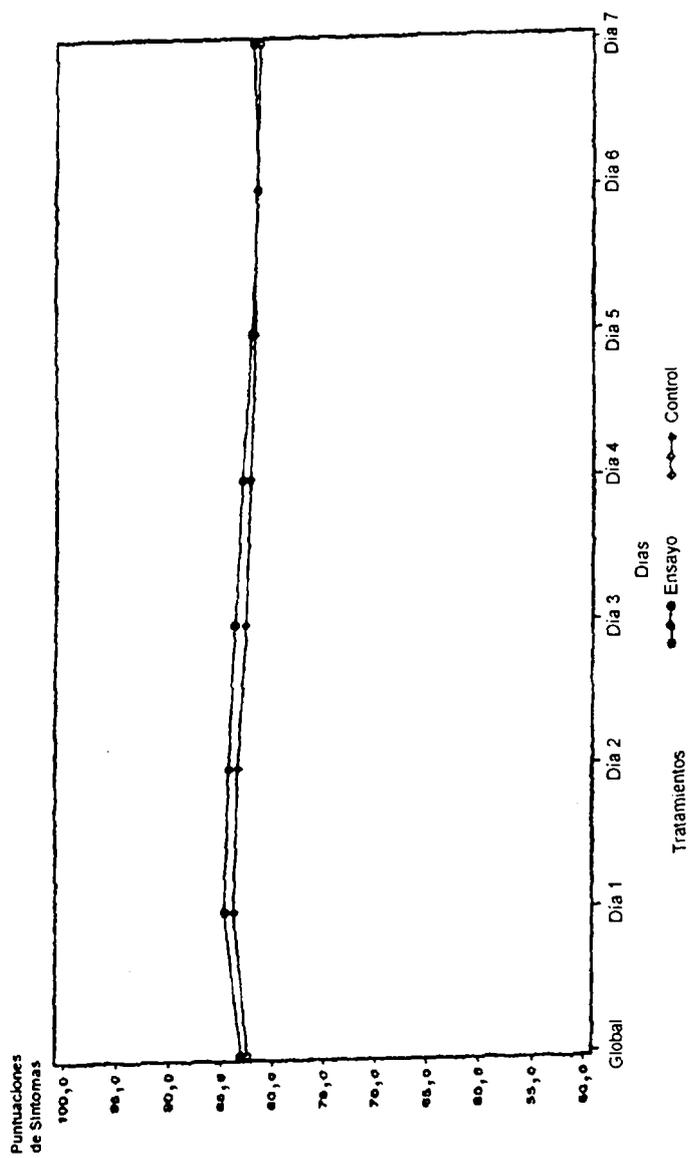


Figura 4

Comodidad al Final del Día  
Ojos Completados y Descontinuados

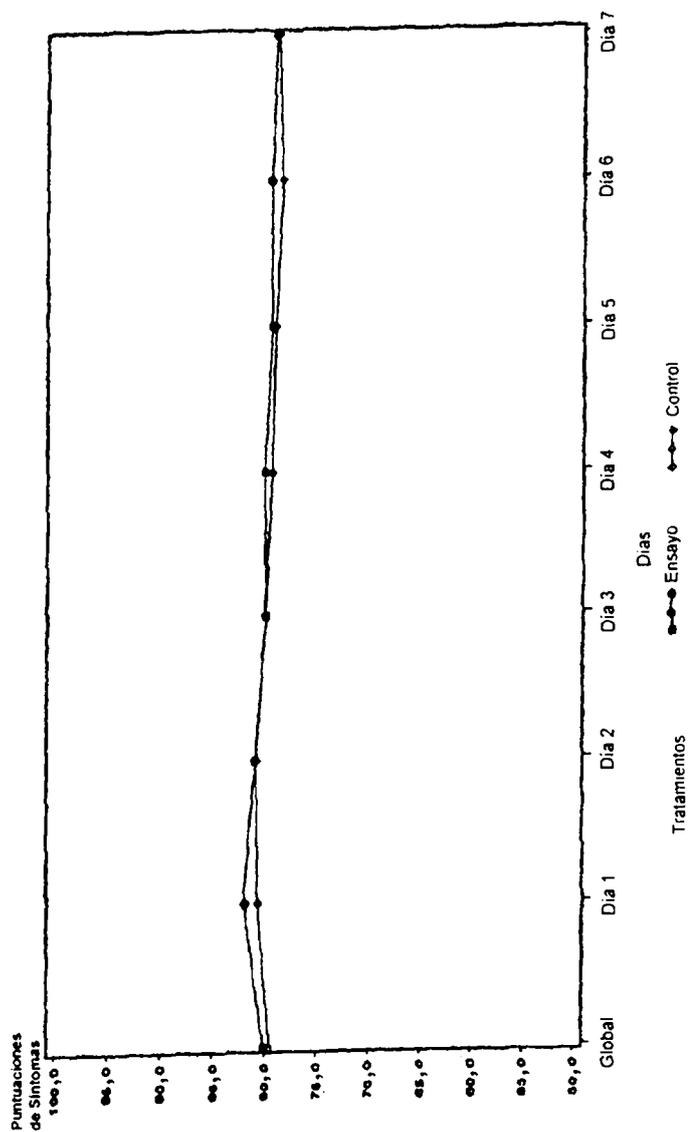


Figura 5