

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 607**

51 Int. Cl.:  
**A61K 8/19** (2006.01)  
**A61K 8/20** (2006.01)  
**A61K 8/41** (2006.01)  
**A61K 8/43** (2006.01)  
**A61K 8/44** (2006.01)  
**A61K 8/73** (2006.01)  
**A61K 8/81** (2006.01)  
**A61K 8/90** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08871930 .7**  
96 Fecha de presentación: **10.10.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2240150**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2010**

54 Título: **COMPOSICIONES OFTÁLMICAS CON UN TENSIOACTIVO ANFÓTERO Y ÁCIDO HIALURÓNICO.**

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

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.02.2012**

73 Titular/es:  
**BAUSCH & LOMB INCORPORATED**  
**ONE BAUSCH & LOMB PLACE**  
**ROCHESTER, NY 14604-2701, US**

72 Inventor/es:  
**XIA, Erning;**  
**BURKE, Susan, E.;**  
**VENKATESH, Srinu y**  
**BARNIAK, Vicki, L.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 374 607 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 se refiere también al uso de las composiciones oftálmicas para limpiar y desinfectar lentes de contacto.

**Antecedentes de la invención**

- 10 Durante el uso normal, las lentes de contacto se manchan o contaminan con una amplia variedad de compuestos que pueden degradar el rendimiento de la lente. Por ejemplo, una lente de contacto se manchará con materiales biológicos, tales como proteínas o lípidos, que están presentes en el fluido lacrimonal y que se adhieren a la superficie de la lente. También, al manipular las lentes de contacto, el sebo (aceite de la piel), cosméticos u otros materiales pueden manchar la lente de contacto. Estos contaminantes biológicos y externos pueden afectar a la agudeza visual y la comodidad del paciente. Por consiguiente, es importante retirar cualquier residuo de la superficie de la lente para un uso cómodo y continuado, con una solución de cuidado de lentes que contenga uno o más componentes de limpieza.

- 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), en ocasiones denominada PHMB o PABP y policuaternio-1.

- 25 Como se indica, PHMB se usa actualmente en soluciones de cuidado de lentes de contacto. Estas soluciones de cuidado basadas en PHMB representan una mejora significativa en la comodidad del paciente y eficacia antimicrobiana, en comparación con la mayoría de los otros componentes antimicrobianos. Sin embargo, como con cualquier componente antimicrobiano, sigue habiendo una compensación 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 extensivos a mejorar la eficacia antimicrobiana o el nivel de comodidad para el paciente modificando químicamente PHMB.

- 30 Un enfoque alternativo para mejorar la comodidad del paciente ha sido la introducción de agentes de compatibilidad o agentes de hidratación a las 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. Se dice que el dexpanthenol ayuda a estabilizar o minimizar la alteración de la capa lacrimonal acuosa por los tensioactivos presentes en las soluciones de cuidado de lente.

- 40 La Patente de Estados Unidos N° 5.770.628 de Cantoro describe una composición de lágrima artificial, oftálmica, que contiene del 0,05% al 2% en peso de ácido hialurónico (hialuronato sódico). Las propiedades viscoelásticas del ácido hialurónico, es decir, poco elástico en condiciones estáticas, aunque menos viscoso bajo fuerzas de cizalla pequeñas, permite que el ácido hialurónico funcione básicamente como un absorbedor de choque para las células y tejidos oculares. Poco después, Cantoro reconoció que si había que añadir un tensioactivo poloxámico a la lágrima artificial, la formulación de ácido hialurónico la solución podía usarse como gota de rehumedecimiento. Se dice que el tensioactivo de poloxámico limpia o retira las proteínas de la lágrima desnaturalizadas y otros contenidos del desgaste prolongado de lentes de contacto mientras que las lentes se desgastan. Véase la Patente de Estados Unidos N° 6.528.465.

- 50 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 5000 dalton, o mayor, como un eliminador de proteína no enzimática (0,005 a 10% en peso), un tensioactivo no iónico (0,01 a 10% en peso) y un conservante polimérico (0,00001 a 1% en peso). Se proporciona una solución ejemplar como Ejemplo N° 5. Esta solución incluye un 0,02% en peso de hialuronato sódico, un 1,0% en peso de poloxamina (Tetronics® 1107), un 0,125% en peso de Na<sub>2</sub>EDTA y 1 ppm de PHMB en un tampón fosfato.

- 55 La aplicación de fluoresceína a la córnea y la interpretación posterior subjetiva y cualitativa de la respuesta observada es una herramienta de diagnóstico aceptada e importante para evaluar el estado fisiológico de la superficie de la córnea. Los médicos tienen precaución, sin embargo, de no extrapolar del significado clínico claro de tinción en grueso, de alta intensidad, asociada con lesiones corneanas y enfermedad dentro del significado de tinción corneana por punción superficial. Los patrones de punción superficial de fluorescencia con el colorante fluoresceína deben verse de forma diferente de la tinción relacionada con heridas con coalescencia no superficial en sus características comunes (superficial, transitorio y asintomático). Para una revisión extensiva de los antecedentes sobre este asunto hágase referencia a Ward, K. W., "Superficial Punctate Fluorescein Staining of the Ocular Surface", Optometry and Vision Science 2008, 85(1) 1.

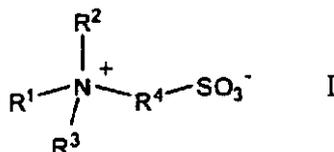
- 65 Comenzando en los años 80, con el mercado creciente del uso de lentes de contacto, el número de casos de estudio descriptivos de tinción corneana por punción superficial ha aumentado en la bibliografía científica. Aunque los mecanismos precisos que controlan la profundidad y extensión de la señal de fluorescencia asociada con la tinción

corneana por punción superficial siguen sin estar claros, los estudios en su conjunto proporcionan soporte científico de que dicha tinción no refleja la lesión o toxicidad corneana. De hecho, la evidencia tanto epidemiológica como experimental demuestra una ausencia de correlación entre la tinción corneana por punción superficial y el inicio de infecciones corneanas. No obstante, ha habido unos cuantos informes que intentan caracterizar la intensidad de la tinción corneana por punción superficial a las 2 horas con toxicidad corneana, o que implican que existe una correlación entre dicha tinción y el inicio de infecciones corneanas. De nuevo, estos informes no ofrecen datos científicos o clínicos para soportar dichas afirmaciones.

Para aliviar dichas preocupaciones que pueden existir en el mercado de la solución de cuidado de lentes, los solicitantes buscaron y desarrollaron composiciones oftálmicas que presentan una tinción corneana por punción superficial relativamente baja después de la colocación de las lentes de contacto de hidrogel empapadas con las composiciones. De hecho, las composiciones oftálmicas frente a frente descritas en este documento satisfacen o superan el perfil de tinción corneana por punción superficial de las soluciones de cuidado de lentes principales actualmente en el mercado.

### Sumario de la invención

La invención se refiere a composiciones acuosas de limpieza y desinfección de lentes de contacto, que comprenden de 0,8 ppm a 1,6 ppm de poli(hexametilen biguanida); de 0,5 ppm a 2 ppm de  $\alpha$ -[4-tris(2-hidroxietil)-cloruro de amonio-2-butenil] poli[1-cloruro de dimetil amonio-2-butenil]- $\omega$ -tris(2-hidroxietil)cloruro de amonio; del 0,005% en peso al 0,15% en peso de ácido hialurónico y del 0,01% en peso al 0,6% en peso de sulfobetaina de fórmula general I



en la que R<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub> opcionalmente sustituido con al menos un hidroxilo, cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es un alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo, un tampón borato/ácido bórico; un tensioactivo no iónico seleccionado entre poloxámero, poloxamina o cualquier combinación de los mismos; y cloruro sódico, cloruro potásico o cualquier combinación de los mismos. La invención se refiere también al uso de las 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 entenderá mejor a partir de la siguiente descripción, y en consideración de las figuras adjuntas. Debe entenderse expresamente, sin embargo, que cada una de las figuras se proporciona para ilustrar adicionalmente y describir la invención y no pretende limitar adicionalmente la invención reivindicada.

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

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 lente en el momento de 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 comodidad tras 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 para 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, dichas soluciones de cuidado de lentes deben satisfacer un número de características funcionales. En primer lugar, las soluciones deben poseer capacidad de limpieza para retirar las proteínas desnaturalizadas de la lágrima y lípidos de la lágrima, así como otros contaminantes externos. En segundo lugar, las soluciones deben poseer una capacidad de desinfección significativa contra un número de diferentes cepas de bacterias y hongos. En tercer lugar, las soluciones deben permanecer cómodas para el paciente que lleva la lente de contacto con un picor mínimo así como proporcionar una plataforma para proporcionar comodidad y protección adicional a la superficie ocular. En cuarto lugar, las soluciones no deben provocar una contracción o hinchamiento significativo de los muchos materiales diferentes de la lente de contacto, que a su vez puede conducir a pérdida de agudeza visual y movimiento de la lente no deseado o pronunciado. En quinto lugar, para abordar percepciones de mercado, las soluciones deberían tener un perfil de tinción corneana por punción superficial que sea igual o supere a los perfiles de tinción de las soluciones de cuidado

de lentes comerciales actuales.

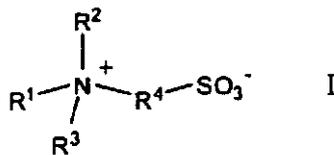
Además de todas las características anteriores, la solución debe pasar también un protocolo de ensayo estricto que los expertos en la técnica denominan ensayo de "régimen". Una composición oftálmica formulada selectivamente para limpiar y desinfectar lentes de contacto de hidrogel de silicona blandas debe satisfacer un ensayo de "régimen" para esta formulación para obtener aprobación de etiqueta de la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) como una solución de limpieza y desinfección de lente de contacto sin frotado. Muchas composiciones oftálmicas durante el desarrollo fallan a la hora de pasar el ensayo de régimen con todas y cada una de las lentes de contacto de hidrogel de silicona en el mercado de Estados Unidos. Una descripción más detallada del ensayo de régimen se proporciona en el sub-título de Ejemplos en esta solicitud. Las composiciones oftálmicas descritas y reivindicadas abordan cada uno de esos requisitos funcionales.

El programa de desarrollo del solicitante y sus investigaciones de numerosas formulaciones oftálmicas conduce a al menos tres percepciones. Una, las formulaciones que contienen ácido hialurónico tienden a presentar menor tinción por punción superficial que aquellas formulaciones que no contienen el biopolímero aniónico. Dos, los sitios aniónicos del ácido hialurónico parecen interactuar con los componentes antimicrobianos con carga catiónica y, en particular, el ácido hialurónico interactúa tanto con PHMB y como con policuaternio-1. Tres, la presencia del tensioactivo anfótero de fórmula general I parece contrarrestar la interacción entre los sitios aniónicos del ácido hialurónico y los componentes antimicrobianos catiónicos. El resultado es una solución de cuidado de lentes que presenta una actividad biocida y estabilidad biocida excepcionales, con un impacto mínimo o pequeño sobre los beneficios que se ha observado que proporciona el ácido hialurónico.

Los tensioactivos anfóteros de fórmula general I son compuestos superficialmente activos con propiedades tanto ácidas como alcalinas. Los tensioactivos anfóteros de fórmula general I incluyen una clase de compuestos conocidos como betaínas. Las betaínas están caracterizadas por un átomo de nitrógeno totalmente cuaternizado y no presentan propiedades aniónicas en soluciones alcalinas, lo que significa que las betaínas están presentes solo como zwitteriones a un pH casi neutro.

Todas las betaínas están caracterizadas por un nitrógeno totalmente cuaternizado. En las alquilbetaínas, uno de los grupos alquilo del nitrógeno cuaternizado es una cadena de alquilo con ocho a dieciséis átomos de carbono. Una clase de betaínas son las sulfobetaínas o hidroxisulfobetaínas, en las que el grupo carboxílico de la alquilbetaína está reemplazado por sulfonato. En las hidroxisulfobetaínas un grupo hidroxilo está situado en uno de los carbonos de alquilo que se extienden desde el nitrógeno cuaternizado hasta el sulfonato. En las alquil aminobetaínas, un grupo amida está insertado como un engarce entre la cadena de alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub> hidrófoba y el nitrógeno cuaternizado.

Por consiguiente, la invención se refiere a composiciones acuosas de solución oftálmica que comprenden: de 0,8 ppm a 1,6 ppm de poli(hexametilen biguanida); de 0,5 ppm a 2 ppm de  $\alpha$ -[4-tris(2-hidroxiethyl)-cloruro de amonio-2-butenil] poli[1-cloruro de dimetil amonio-2-butenil]- $\omega$ -tris(2-hidroxiethyl)cloruro de amonio; del 0,005% en peso al 0,15% en peso de ácido hialurónico y del 0,01% en peso al 0,6% en peso de un tensioactivo anfótero de fórmula general I



en la que R<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub> opcionalmente sustituido con al menos un hidroxilo; cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es un alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo, un tampón ácido bórico/borato; un tensioactivo no iónico seleccionado entre poloxámero, poloxamina o cualquier combinación de los mismos; y cloruro sódico, cloruro potásico o cualquier combinación de los mismos.

Ciertas 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<sup>1</sup> es un alquilo saturado, lineal, con diez (10) carbonos, cada 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 pueden usarse en las composiciones oftálmicas incluyen el Zwittergent<sup>®</sup>3-08 correspondiente (R<sup>1</sup> es un alquilo saturado, lineal, con ocho carbonos), Zwittergent<sup>®</sup>3-12 (R<sup>1</sup> es un alquilo saturado, lineal, con doce carbonos), Zwittergent<sup>®</sup>3-14 (R<sup>1</sup> es un alquilo saturado, lineal, con catorce carbonos) y Zwittergent<sup>®</sup>3-16 (R<sup>1</sup> es un alquilo saturado, lineal, con dieciséis carbonos). Por consiguiente, parte de la composición oftálmica más preferida incluirá una sulfobetaína de fórmula general II en la que R<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub> y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es metilo.

El ácido hialurónico es un polisacárido lineal (polímero biológico de cadena larga) formado por unidades de disacárido repetidas que consisten en ácido de D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina unidos por uniones glucosídicas  $\beta$ (1-3) y  $\beta$ (1-4). El ácido hialurónico se distingue de otros glucosaminoglicanos por que está libre de enlaces covalentes a proteína y grupos sulfónicos. El ácido hialurónico está presente en animales, encontrándose la mayor concentración en tejido conectivo blando. Desempeña un papel importante tanto para fines mecánicos como de transporte en el cuerpo; por ejemplo, da elasticidad a las articulaciones y rigidez a los discos vertebrales y

también es un componente importante del cuerpo vítreo del ojo.

El ácido hialurónico está aceptado por la comunidad oftálmica como un compuesto que puede proteger los tejidos o células biológicas de las fuerzas de compresión. Por consiguiente el ácido hialurónico se ha propuesto como un componente de una composición oftálmica viscoelástica para cirugía de cataratas. Las propiedades viscoelásticas del ácido hialurónico, es decir, poco elástico en condiciones estáticas aunque menos viscoso bajo fuerzas de cizalla pequeñas, permite que el ácido hialurónico funcione básicamente como un absorbedor de choque para células y tejidos. El ácido hialurónico tiene también una capacidad relativamente grande de absorber y contener agua. Las propiedades indicadas del ácido hialurónico dependen del peso molecular, de la concentración de la solución y del pH fisiológico. A concentraciones bajas, las cadenas individuales se enmarañan y forman una red continua en solución, que da al sistema propiedades interesantes tales como una viscoelasticidad pronunciada y pseudoplasticidad que es única para un polímero soluble en agua a baja concentración.

La composición incluirá una biguanida polimérica conocida como poli(hexametilen biguanida) (PHMB o PAPB) disponible en el mercado en Zeneca, Wilmington, DE con la marca comercial Cosmocil™ CQ. La PHMB está presente en las composiciones de 0,8 ppm a 1,6 ppm.

Uno de los compuestos de amonio cuaternario es  $\alpha$ -[4-tris(2-hidroxiethyl)-cloruro de amonio-2-butenil] poli[1-cloruro de dimetil amonio-2-butenil]- $\omega$ -tris(2-hidroxiethyl)cloruro de amonio, denominado también en la técnica policuaturnio-1. Los compuestos de amonio cuaternario generalmente se denominan en la técnica como desinfectantes "policuaturnio", y se identifican por un número particular que sigue a la denominación, tal como policuaturnio-1, policuaturnio-10 y policuaturnio-42. El policuaturnio-1 está presente en las composiciones oftálmicas de 0,5 ppm a 2 ppm. Los intentos de aumentar la concentración de policuaturnio-1 más allá de 3 ppm en las composiciones da como resultado la formación de un precipitado. Se cree que el precipitado es el producto de complejación de ácido hialurónico y policuaturnio-1.

Los expertos en la materia entenderán que las composiciones pueden incluir uno o más de los componentes antimicrobianos descritos anteriormente. Por ejemplo, en una realización, las composiciones oftálmicas incluyen policuaturnio-1 en combinación con el componente antimicrobiano de biguanida poli(hexametilen biguanida). El policuaturnio-1 está presente a concentraciones relativamente bajas, es decir de 0,5 ppm a 2 ppm respecto a la concentración presentada de policuaturnio-1 tanto en Opti-Free®Express como en Opti-Free®Replenish. Los solicitantes creen que el policuaturnio-1 y la PHMB, en combinación, pueden potenciar la eficacia biocida de las composiciones oftálmicas.

### Composiciones para el cuidado de lentes de contacto

Las soluciones de cuidado de lentes de contacto muy probablemente incluirán un sistema tampón. Mediante los términos "tampón" o "sistema tampón" se entiende un compuesto que, normalmente en combinación con al menos otro compuesto, proporciona un sistema de tamponamiento en solución que presenta capacidad de tamponamiento, es decir, capacidad para neutralizar, dentro de unos límites, ácido o bases (álcalis) con un cambio relativamente pequeño o inexistente en el pH original. Generalmente, los componentes tamponantes están presentes del 0,05% al 2,5% (p/v) o del 0,1% al 1,5% (p/v).

La expresión "capacidad de tamponación" se define como que significa los milimoles (mM) de ácido o base fuerte (o respectivamente iones de hidrógeno o hidróxido) requeridos para cambiar el pH en una unidad cuando se añade a un litro (una unidad normal) de la solución tampón. La capacidad de tamponación dependerá del tipo y concentración de los componentes tampón. La capacidad de tamponación se mide a partir de un pH de partida de 6 a 8, preferentemente de 7,4 a 8,4.

Los tampones borato incluyen, por ejemplo, ácido bórico, por ejemplo borato sódico o borato potásico. Los tampones boratos incluyen también compuestos tales como tetraborato potásico o metaborato potásico que producen borato ácido o su sal en soluciones. Los tampones de borato se conocen para potenciar la eficacia de ciertas biguanidas poliméricas. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 4.758.595 de Ogunbiyi et al. describe que una solución para lentes de contacto que contiene PHMB puede presentar una eficacia potencial si se combina con un tampón borato.

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

La composición oftálmica incluirá un sistema tampón de ácido bórico/borato. El tampón borato (en total) se usa a una concentración de 0,02 a 0,8 M, preferentemente de 0,07 a 0,2 M.

Las soluciones de cuidado de lentes pueden incluir también una cantidad eficaz de un componente tensioactivo, además del tensioactivo anfótero de fórmula general I, un componente que induzca la viscosidad o espesante, un componente quelante, secuestrante o un componente de tonicidad. El componente o componentes adicionales

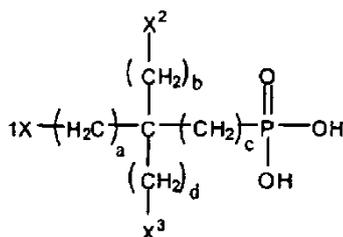
pueden seleccionarse entre materiales que se sabe que son útiles en soluciones de cuidado de lentes de contacto, e incluyen cantidades eficaces para proporcionar las características funcionales deseadas.

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 preferido son los tensioactivos no iónicos. El tensioactivo debería ser soluble en la solución de cuidado de lentes y no irritante para los tejidos del ojo. Muchos tensioactivos no iónicos comprenden una o más cadenas o componentes poliméricos que tienen unidades repetidas de oxialquileno (--O--R--), en la que R tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los tensioactivos no iónicos preferidos comprenden polímeros de bloque de dos o más clases diferentes de unidades de repetición oxialquileno, proporción de unidades de repetición diferentes que determina el HLB del tensioactivo. Los tensioactivos no iónicos satisfactorios incluyen ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, por ejemplo éteres de coco, polisorbato, polioxietileno o polioxipropileno de alcanos superiores (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>). Los ejemplos de esta clase incluyen polisorbato 20 (disponible con la marca comercial Tween<sup>®</sup> 20), polioxietileno (23) lauril éter (Brij<sup>®</sup> 35), estearato de polioxietileno (40) (Myrj<sup>®</sup>52), estearato de polioxietileno (25) propilenglicol (Atlas<sup>®</sup> G 2612). Otro tensioactivo aún preferido es tiloxapol.

Se ha descubierto que un tensioactivo no iónico particular que consiste en un aducto de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) de etilen diamina, que tiene un peso molecular de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 24.000 dalton, en el que al menos el 40 por ciento en peso de dicho aducto es poli(oxietileno), es particularmente ventajoso para su uso en limpieza y acondicionamiento de lentes de contacto tanto blandas como duras. El nombre adoptado en el Diccionario de Ingredientes Cosméticos CTFA para este grupo de tensioactivos es poloxamina. Dichos tensioactivos están disponibles en BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Mich., con la marca Tetronic<sup>®</sup>. Se obtienen resultados particularmente buenos con poloxamina 1107 o poloxamina 1304. Los tensioactivos de polímero de bloque poli(oxietileno) poli(oxipropileno) anteriores generalmente estarán presentes en una cantidad total del 0,0 al 2% p/v, del 0,0 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 bloques de poli(oxietileno) poli(oxipropileno) disponible como Pluronic<sup>®</sup> (disponible en el mercado en BASF). De acuerdo con una realización de una composición de cuidado de lente los copolímeros de bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) tendrán pesos moleculares de 2500 a 13.000 dalton o de 6000 a 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 el poloxámero 237 o el poloxámero 407. 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 0,0 al 1% p/v, o del 0,2 al 0,8% p/v.

Las soluciones de cuidado de lentes pueden incluir también un ácido fosfónico o su sal fisiológicamente compatible, que está representada mediante 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 o 1; X<sup>1</sup> es un grupo ácido fosfónico (es decir, P(OH)<sub>2</sub>O), hidroxilo, amina o hidrógeno; y X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amina, carboxilo, alquilcarbonilo, alcocarbonilo o fenilo sustituido o no sustituido y metilo. Los sustituyentes ejemplares en el fenilo son grupos halógeno, hidroxilo, amina, carboxilo y/o alquilo. Una especie particularmente preferida es aquella en la que a, b, c y d son cero, específicamente la sal tetrasódica de ácido 1-hidroxi-etilideno-1,1-difosfónico, denominado también etidronato tetrasódico, disponible en el mercado en Monsanto Company como la sal sódica o fosfonato de ácido difosfónico DeQuest<sup>®</sup> 2016.

Las soluciones de cuidado de lentes pueden incluir dexpanthenol, que es un alcohol de ácido pantoténico, denominado también Provitamina B5, alcohol D-pantoténico o D-pantenol. Se ha establecido que dexpanthenol puede desempeñar un papel en la estabilización de la película lacrimonal en la superficie del ojo después de la colocación de una lente de contacto en el ojo. 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 pueden incluir también un alcohol de azúcar, tal como sorbitol o xilitol. Típicamente, el dexpanthenol se usa en combinación con el alcohol de azúcar. El alcohol de azúcar está presente en las composiciones de cuidado de lente en una cantidad del 0,4 al 5% p/p o del 0,8 al 3% p/v.

Las soluciones de cuidado de lentes pueden incluir también una o más aminoácidos neutros o básicos. Los aminoácidos neutros incluyen: los aminoácidos que contienen un grupo alquilo, tales como alanina, isoleucina, valina, leucina y prolina; los aminoácidos que contienen un grupo hidroxilo, tales como serina, treonina y 4-hidroxiprolina; los aminoácidos que contienen un grupo tio, tales como cisteína, metionina y asparagina. Los ejemplos de aminoácidos básicos incluyen lisina, histidina y arginina. El uno o más aminoácidos neutros o básicos están presentes en las composiciones a una concentración total del 0,1 al 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 del 0,001% al 4% (p/v) o del 0,01% al 2,0% (p/v). Además, el uso combinado de uno o más aminoácidos y ácido glicólico y/o ácido aspártico puede conducir a una reducción en el cambio del tamaño de la lente de contacto debido a hinchamiento y contracción después de la colocación en la solución de la lente.

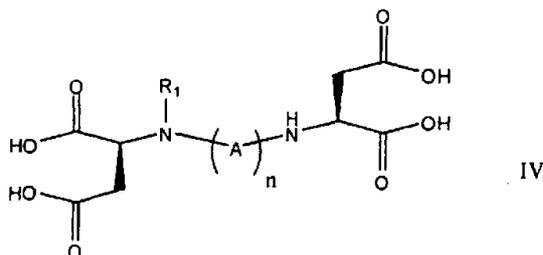
Las soluciones de cuidado de lentes pueden incluir también uno o más componentes de compatibilidad o amortiguación además del ácido hialurónico. El componente de compatibilidad puede potenciar y/o prolongar la limpieza y actividad de humedecimiento del componente tensioactivo y/o la condición de la superficie de la lente, haciéndola más hidrófila (menos lipófila) y/o actuar como un demulcente sobre el ojo. Se cree que el componente de compatibilidad amortigua el impacto sobre la superficie del ojo durante la colocación de la lente y sirve también para aliviar la irritación del ojo.

Los componentes de compatibilidad adecuados incluyen, aunque 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 compatibilidad derivados de celulosa incluyen polímeros derivados de celulosa tales como hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa, metil celulosa, hidroxietil celulosa y similares. Un componente de compatibilidad muy útil es hidroxipropilmetil celulosa (HPMC). Algunos componentes de compatibilidad distintos de celulosa incluyen propilenglicol o glicerina. Los componentes de compatibilidad típicamente están presentes en la solución del 0,01% al 1% (p/v).

Un agente de compatibilidad preferido que se cree que mantiene una superficie corneana hidratada es polivinilpirrolidona (PVP). La PVP es un homopolímero lineal o un homopolímero básicamente lineal que comprende al menos un 90% de unidades de repetición derivadas de monómero de 1-vinil-2-pirrolidona, pudiendo incluir el resto de la composición de monómero un monómero neutro, por ejemplo vinilo o acrilatos. Otros sinónimos para PVP incluyen povidona, polividona, 1-vinil-2-pirrolidinona y 1-etenil-2-pirrolionona (número de registro CAS 9003-39-8). La PVP preferentemente tendrá un peso molecular promedio en peso de 10.000 a 250.000 o de 30.000 a 100.000. Dichos materiales se comercializan por diversas compañías incluyendo ISP Technologies, Inc., con la marca comercial PLASDONE®K-29/32, de BASF con la marca comercial KOLLIDON®, por ejemplo KOLLIDON® K-30 o K-90. Se prefiere también el uso de 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 lípido y proteína de la superficie de la lente después del uso diario. Típicamente, las composiciones oftálmicas incluirán cantidades relativamente bajas, por ejemplo del 0,005% al 0,05% (p/v) de ácido etilendiaminatetracético (EDTA) o las sales metálicas correspondientes del mismo, tales como la sal disódica, Na<sub>2</sub>EDTA.

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



en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo o -C(O)alquilo, teniendo el alquilo de uno a doce carbonos y opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, A es grupo metileno o un grupo oxialquileno 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. La estructura química de la sal trisódica de S,S-EDDS se muestra a continuación. Las sales pueden incluir también metales alcalinotérreos, tales como calcio o magnesio. La sal de cinc o plata del disuccinato puede usarse también en las composiciones oftálmicas.

Otra clase más de quelante incluye etilendiaminatriacetatos de alquilo tales como etilendiaminatriacetato de nonanilo. Véase la Patente de Estados Unidos N° 6.995.123 para una descripción mas completa de dichos agentes.

Las soluciones para el cuidado de lente típicamente incluirán una cantidad eficaz de un componente de ajuste de la tonicidad. Entre los componentes de ajuste de la tonicidad que pueden usarse están aquellos usados convencionalmente en productos para el cuidado de lentes de contacto, tales como diversas sales inorgánicas. El cloruro sódico y/o cloruro potásico y similares son muy útiles como componentes de tonicidad. La cantidad de componente de ajuste de la 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, de 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 ejemplar se formula como una solución de desinfección de lente de contacto preparada con cada uno de los componentes y cantidades mostrados en la Tabla 1.

Tabla 1.

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
ácido bórico	0,10	1,0	0,64
borato sódico	0,01	0,20	0,1
cloruro sódico	0,20	0,80	0,49
Zwittergent <sup>®</sup> 3-10	0,005	0,80	0,1
ácido hialurónico	0,005	0,05	0,01
Tetronic <sup>®</sup> 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
policuaternio-1	0,5 ppm	5 ppm	1 ppm

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

Tabla 2.

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
sorbitol o xilitol	0,5	5	3
poloxámero 407	0,05	1,0	0,10
dihidrogenofosfato sódico	0,10	0,8	0,46
dexpantenol	0,01	1,0	0,03
zwittergent <sup>®</sup> 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 para lentes de contacto consiguientes incluyen los siguientes ingredientes mostrado en las Tablas 3 a 5.

Tabla 3.

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
NaCl/KCl	0,2	1,0	0,50
propilenglicol	0,1	1,0	0,50
poloxámero 237	0,01	0,20	0,05
fosfato monobásico	0,05	0,40	0,10
fosfato dibásico	0,05	0,4	0,12
zwitergent <sup>®</sup> 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
policuaternio-1	0,5 ppm	3 ppm	1 ppm

Tabla 4

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
NaCl/KCl	0,01	0,5	0,10
sorbitol	0,2	2,0	0,5
Propilenglicol	0,2	2,0	0,6
Poloxamina 1304	0,01	0,2	0,05
Ácido bórico	0,1	1,0	0,60
Borato sódico	0,01	0,2	0,10
Hidroxipropil guar	0,01	0,5	0,05
zwitergent <sup>®</sup> 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	2ppm	0,3 ppm
policuaternio-1	0,5 ppm	3 ppm	1,5 ppm

5

Tabla 5

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
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 <sup>®</sup> 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
policuaternio-1	0,5 ppm	3 ppm	1,5 ppm

Como se ha descrito, las composiciones oftálmicas pueden usarse para limpiar y desinfectar lentes de contacto. En general, las soluciones para lente de contacto pueden usarse como un régimen de cuidado diario o de un día sí y otro no, conocido en la técnica como régimen “sin frotado”. Este procedimiento incluye retirar las lentes de contacto del ojo, enjuagar ambos lados de la lente con unos pocos mililitros de solución y poner la lente en un estuche de almacenamiento de lente. La lente se sumerge entonces en solución reciente durante al menos dos horas. La lente se retira del recipiente, opcionalmente se aclara con más solución y se vuelve a poner en el ojo.

Como alternativa, un protocolo de frotado incluiría cada una de las etapas anteriores más la etapa de añadir unas cuantas gotas de la solución a cada lado de la lente, seguido del frotado suave de la superficie entre los dedos durante aproximadamente 3 a 10 segundos. La lente puede aclararse opcionalmente después y, posteriormente, sumergirse en la solución durante al menos dos horas. Las lentes se retiran del estuche de almacenamiento de lente y se vuelven a poner en el ojo.

Las composiciones oftálmicas pueden usarse con muchos tipos diferentes de lentes de contacto incluyendo: (1) lentes duras formadas a partir de materiales preparados por polimerización de ésteres acrílicos, tales como poli(metil metacrilato) (PMMA), (2) lentes permeables a gas rígidas (RGP), formadas de acrilatos de silicona y metacrilatos de fluorosilicona, (3) lentes de hidrogel blandas y (4) lentes de elastómero distintos de hidrogel.

Como un ejemplo, las lentes de contacto de hidrogel blandas están fabricadas de un material polimérico de hidrogel, definiéndose un hidrogel como un sistema polimérico reticulado que contiene agua en un estado de equilibrio. En general, los hidrogeles presentan propiedades de biocompatibilidad excelentes, es decir, la propiedad de ser biológica o bioquímicamente compatibles sin producir una respuesta tóxica dañina inmunológica en un tejido vivo. Los materiales de lente de contacto de hidrogel convencionales representativos se fabrican polimerizando una mezcla de monómero que comprende, al menos, un monómero hidrófilo tal como ácido metacrílico, metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), metacrilato de glicerilo, N,N-dimetacrilamida y N-vinilpirrolidona (NVP). En el caso de hidrogeles de silicona la mezcla de monómero a partir de la que se prepara el copolímero incluye adicionalmente un monómero que contiene silicona, además del monómero hidrófilo. Generalmente, la mezcla de monómero incluirá también un monómero de reticulación tal como dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol y vinil carbonato de metacriloxietilo. Como alternativa, cualquier de monómero que contiene silicona o el monómero hidrófilo puede funcionar como un agente de reticulación.

Las composiciones oftálmicas pueden formularse también como una solución de gotas para el ojo para rehumedecer las lentes de contacto. A modo de ejemplo, las gotas de rehumedecimiento pueden formularse de acuerdo con una cualquiera de las formulaciones anteriores de las Tablas 1 a 5 anteriores. Como alternativa, las formulaciones pueden modificarse aumentando la cantidad de tensioactivo; reduciendo la cantidad de agente antimicrobiano a una cantidad de conservante y/o añadiendo un humectante y/o demulcente.

Las composiciones oftálmicas pueden usarse como un conservante en formulaciones para tratar a pacientes con ojo seco. En dicho método, la composición oftálmica se administra al ojo del paciente, al párpado o a la piel que rodea el ojo del paciente. Las composiciones pueden administrarse 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 de lágrima del ojo falla a la hora de proporcionar un volumen de lágrima adecuado, o la estabilidad de película de lágrima necesaria para retirar los contaminantes medioambientales irritantes, tales como polvo, polen o similares.

Las composiciones oftálmicas pueden usarse también como un conservante en composiciones farmacéuticas tales como sprays nasales, gotas para el oído y el ojo, supositorios y formulaciones con prescripción y sin receta médica, que contienen un principio farmacéutico activo que se usan o administran con el tiempo, tal como una crema, pomada, gel o solución.

En muchos casos, las composiciones oftálmicas incluirán uno o más agentes farmacéuticos. Generalmente, el agente farmacéutico es una o más clases de farmacéuticos oculares incluyendo, aunque sin limitación, agentes antiinflamatorios, antibióticos, agentes inmunosupresores, agentes antivirales, agentes antifúngicos, anestésicos y supresores del dolor, agentes anticancerosos, agentes anti-glaucoma, péptido y proteínas, agentes anti-alergia.

## Ejemplos

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

Las composiciones de lente de contacto del Ejemplo 1-5 y Ejemplos Comparativos 1 y 2 mostrados en la Tabla 6 se preparan usando el siguiente proceso (los componentes se muestran en % en peso a menos que se indique en ppm). Un volumen de agua purificada, equivalente al 85-90% del peso total del lote, se añade a un recipiente de mezcla de acero inoxidable. Las siguientes cantidades de lote de componente se añaden al agua con agitación, en el orden indicado: cloruro sódico, acetato disódico, ácido bórico, borato sódico y poloxamina 1107. La solución se mezcla (se agita) durante no menos de 10 minutos para asegurar la disolución completa de cada uno de los componentes. La solución se calienta a una temperatura no menor de 70 °C y se añade el hialuronato sódico. La

solución calentada se agita durante al menos 20 minutos hasta que el hialuronato sódico parece haberse disuelto completamente. El pH de la solución resultante se mide a temperatura ambiente y, si fuera necesario, el pH se ajusta con NaOH 1 N o HCl 1 N (pH diana = 7,5). La solución se esteriliza entonces con calor a 121 °C durante al menos 30 minutos.

5 En un segundo recipiente de acero inoxidable, una cantidad medida de Zwittergent 3-10 requerido 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 al grueso de la solución a través de un filtro de esterilización y, de nuevo, la solución se agita durante al menos 10 minutos.

10 En un tercer recipiente de acero inoxidable, una cantidad medida del PAPB requerido 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 al grueso de la solución a través de un filtro de esterilización y, de nuevo, la solución se agita durante al menos 10 minutos.

15 En un cuarto recipiente de acero purificado, una cantidad medida de policuaternio-1 requerida 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 policuaternio-1 se transfiere asépticamente al grueso de la solución a través de un filtro de esterilización y, de nuevo, la solución se agita durante al menos 10 minutos. Después se añade agua purificada al grueso de la solución para alcanzar el peso del lote. La solución final se agita durante al menos 15 minutos.

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 sódico	0,105	0,11	0,08	0,12	0,105	0,11	0,12
cloruro sódico	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 <sup>®</sup> 2016	0,05	0,1	-	-	-	0,1	0,1
Tetronics <sup>®</sup> 1107	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
hialuronato sódico	0,015	0,008	0,01	0,015	0,01	0,02	0,01
Zwittergent <sup>®</sup> 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
policuaternio-1 (ppm)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-	1,0

**Estabilidad biocida autónoma**

25 Para evaluar la actividad de la formulación, las muestras se embotellan en recipientes de PET de 11,3 cl y se almacenan a temperatura ambiente, así como a temperaturas elevadas durante un periodo dado. La eficacia biocida autónoma 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 Autónomo para Productos de Desinfección" está basado en el ensayo de eficacia de desinfección para productos con fecha 1 de mayo 1997, preparado por la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos, División de Dispositivos Oftálmicos. Este requisito de rendimiento no contiene un procedimiento de frotado.

30 El ensayo autónomo estimula un producto desinfectante con un inóculo convencional de un abanico representativo de microorganismos, y establece la extensión de pérdida de viabilidad a intervalos de tiempo predeterminados, comparable con aquellos durante los cuales puede usarse el producto. Los criterios primarios para un periodo de desinfección dado (correspondiente a un periodo de desinfección recomendado para un potencial mínimo) es que el número de bacterias recuperadas por ml debe reducirse en un valor medio de no menos de 3,0 logs dentro del periodo de desinfección dado. El número de mohos y levaduras recuperadas por ml debe reducirse en un valor medio de no menos de 1,0 log dentro del tiempo de desinfección mínimo recomendado, sin aumento a cuatro veces el tiempo de desinfección mínimo recomendado.

35 La eficacia antimicrobiana de cada una de las diversas composiciones para la desinfección y limpieza química de las lentes de contacto se evalúa en presencia de un 10% de manchas orgánicas, usando un procedimiento autónomo. Los inóculos de estimulación microbiana se preparan usando *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Serratia marcescens* (ATCC 13880), *Candida albicans* (ATCC 10231) y *Fusarium solani* (ATCC 36031). Los organismos de ensayo se cultivan sobre el agar apropiado y los cultivos se recolectan usando Solución Salina Tamponada con Fosfato de Dulbecco más 0,05 por ciento en peso/volumen de polisorbato 80 (DPBST) o un diluyente adecuado, y se transfieren a un recipiente adecuado. Las suspensiones de esporas se filtran a través de lana de vidrio estéril para retirar los fragmentos hifales. La *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 5000 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 fúngicas estimuladas se ajustan con DPBST, u otro diluyente adecuado, a  $1 \times 10^7$  a  $1 \times 10^8$  cfu/ml. La concentración de células apropiadas puede estimarse 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 estimulado. Cada tubo de la solución a ensayar se inocula con una suspensión del organismo de ensayo, suficiente para proporcionar un recuento final de  $1 \times 10^5$  a  $1 \times 10^6$  cfu/ml, no superando el volumen del inóculo el 1 por ciento del volumen de muestra. La dispersión del inóculo se asegura creando un vórtice de la muestra 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 ciertos periodos de tiempo de desinfección.
- La suspensión se mezcla bien formando un vórtice vigorosamente durante al menos 5 segundos. Las alícuotas de 1,0 ml retiradas en los intervalos de tiempo especificados se someten a una serie adecuada de diluciones decimales en medios de neutralización validados. Las suspensiones se mezclan vigorosamente y se incuban durante un periodo de tiempo adecuado para permitir la neutralización del agente microbiano. El recuento viable de organismos se determina en diluciones apropiadas por preparación de placas por triplicado de agar tripticasa de soja (TSA) para bacterias y agar dextrosa Sabouraud (SDA) para mohos y levaduras. Las placas de recuperación bacteriana se incuban a 30 °C a 35 °C durante dos a cuatro días. Las placas de recuperación de levadura se incuban a 20 °C a 30 °C durante dos a cuatro días. Las placas de recuperación de mohos se incuban a 20 °C a 25 °C durante tres a siete días. El número medio de unidades formadoras de colonia se determina sobre placas contables. Las placas contables se refieren a 30 a 300 cfu/placa para bacterias y levaduras y 8 a 80 cfu/placa para mohos, excepto cuando las colonias se observan solo para las placas de dilución  $10^0$  o  $10^{-1}$ . La reducción microbiana se calcula después en los puntos de tiempo especificados.
- Para demostrar la adecuabilidad del medio usado para cultivar los organismos de ensayo y proporcionar una estimación 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 como se ha indicado anteriormente. Después de inoculación en un caldo de neutralización validado e incubación durante una periodo de tiempo apropiado, el control de inóculo debe ser entre  $1,0 \times 10^5$  y  $1,0 \times 10^6$  cfu/ml.
- Se obtuvieron datos de estabilidad biocida autónoma con el Ejemplo 5.

**Tabla 7. Estabilidad biocida autónoma durante cuatro horas en un frasco de PET a elevadas temperaturas para el Ejemplo 5.**

Punto temporal	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	>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	>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 biocida autónoma durante cuatro horas en un frasco de PET a temperaturas elevadas para el Ej. Comp. 1.**

Punto temporal	Temp. °C	Sa	Pa	Sm	Ca	Fs
t <sub>0</sub>	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
cuatro meses	40	3,2	NE	NE	1,4	1,4
seis 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>						

5 Ensayo de régimen con lentes PureVision®

El ensayo de eficacia del régimen implica, en primer lugar, inocular ambos lados de las lentes de contacto con 0,01 ml de una suspensión de  $1,0 \times 10^7$ - $1,0 \times 10^8$  CFU/ml del organismo de ensayo en la solución de manchas orgánicas. Se permite que el inóculo se adsorba a cada lente durante 5-10 minutos a 20-25 °C. Después del periodo de adsorción, 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 los estuches para lente convencionales de B&L durante 4 horas. Para recuperar los organismos estimulados supervivientes, un volumen dado de medio de neutralización validado se pone en un aparato de filtración. Todos los contenidos de un estuche de lente dado (lente y solución de ensayo) se transfieren al medio de neutralización en el aparato de filtración. Después de un tiempo de exposición a neutralización apropiado, se aplica un vacío al aparato de filtración para filtra la solución. La lente se transfiere asépticamente a un lecho de medio de agar apropiado para la recuperación del organismo de ensayo. Una cantidad dada del mismo agar (a 40-50 °C) usado en el lecho se vierte sobre la lente para moldearla. El filtro de ensayo se pone sobre la superficie del medio de 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 levadura se incuban durante 3-5 días a 20-25 °C o 30-35 °C, las placas de recuperación de molde se incuban durante 3-7 días a 20-25 °C. Se realizan controles del inóculo apropiado, inóculo de lente, así como de neutralización o recuperación, para cada experimento.

**Tabla 8. Datos de régimen sin frotado del Ejemplo 5 (ensayo N° 1).**

CFU Media	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 frotado del Ejemplo 5 (ensayo N° 2).

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

Tabla 10. Datos de régimen sin frotado de OptiFree<sup>®</sup> Replenish.

5

VFU Medio	Ca
<b>Lente</b>	
Soflens 33 <sup>®</sup>	0
AcuVue <sup>®</sup> 2	0
AcuVue <sup>®</sup> Advance	0
O <sub>2</sub> Optix <sup>®</sup>	53
PureVision <sup>®</sup> (HPMC)	55
Night&Day <sup>®</sup>	75

Tabla 11. Datos de régimen sin frotado con lentes PureVision para el Ejemplo Comparativo 1

VFU Media	Ca
<b>Lente</b>	
PureVison <sup>®</sup> (HMPMC)	13,7

10 Tinción corneana por punción superficial a las dos horas

Cada pocillo de los estuches de lente se pre-trató (un empapado mínimo de 4 horas, individual) con cualquier solución o solución de control. Para cada caso, el pocillo tratado con la solución de ensayo se determinó aleatoriamente y el pocillo en cuestión recibió la solución de control. Todas las lentes PureVision<sup>®</sup> se pre-trataron (empapado mínimo 4 horas) con la solución de ensayo o la solución de control, en los casos de lente pre-tratada, siguiendo la misma aleatorización usada para los pocillos del estuche de lente. Antes de la inserción de la lente, la tinción corneana por punción superficial se evaluó con la lámpara de hendidura. Después de aproximadamente 2 horas de llevar puesta la lente cada sujeto volvió. Las lentes se retiraron, y los perfiles de tinción corneana por punción superficial se reevaluaron con la lámpara de hendidura. La solución de control es Opti-Free<sup>®</sup> Replenish.

20

Tabla 12.

Solución de Ensayo	N° de pacientes	Extensión de la tinción corneana normalizada (2 h)	Extensión de la tinción corneana normalizada - control (2 h)
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

Ensayo de Compatibilidad de Lente

**Tabla 13. Datos de 30 ciclos de compatibilidad de lente, de lentes comerciales, con el Ejemplo 5.**

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

5

Evaluación Clínica del Ejemplo 5 frente a Opti-Free<sup>®</sup> Replenish

Se realizó un estudio de dos semanas, con grupos paralelos, bilateral, controlado activamente, enmascarado, de múltiples centros, dividiendo aleatoriamente los sujetos, para que la mitad recibiera la solución de cuidado de lentes del Ejemplo 5 (solución de ensayo) y la otra mitad recibiera la solución de cuidado de lentes Opti-Free<sup>®</sup> Replenish (solución de control). Se proporcionó a todos los sujetos un nuevo par de sus lentes habituales (1/3 Pure-Vision<sup>®</sup>, 1/3 Acuvue<sup>®</sup> Oasys, y 1/3 Night&Day<sup>®</sup> o O<sub>2</sub>Optix<sup>®</sup>) y cualquiera de la solución de cuidado de lentes de ensayo o de control, al comienzo del estudio. Se instruyó a los sujetos para el uso de las soluciones y cuidado de sus lentes. Se pidió a los sujetos también que completaran un registro diario durante la primera semana del estudio y que enviaran por correo el estudio completado a su patrocinador respectivo. El estudio incluía 361 sujetos (347 completaron el estudio) de ascendencia asiática, con la demografía presentada en la Tabla 14.

15

**Tabla 14. Demografía Clínica**

demografía	ensayo	control
edad. n	175	175
media (dt)	28,3 (7,4)	27,4 (7,3)
mín. máx	18,54	18,48

demografía	ensayo	control
<u>género n (%)</u> mujer hombre	125 (71,4) 50 (28,6)	124 (69,1) 54 (30,9)
<u>tiempo de uso diario</u> media (dt) mín. máx	11,9 (2,7) 6,24	11,6 (2,6) 5,24
<u>esfera de refracción</u> (dioptrías), media mín, máx	-3,79 (1,86) -10,75, -0,50	-3,96 (2,05) -10,25, 0,75
<u>cilindro de refracción</u> (dioptrías), media mín, máx	-0,353 (0,36) -1,5, 0,0	-0,40, (0,4) -1,75, 0,0

### Resultados del estudio

5 Los sujetos clasificaron sus síntomas/quejas subjetivas usando una escala 0 a 100 para cada ojo. Cero representaba la clasificación menos favorable para varias características de cuidado de lente (por ejemplo, comodidad al final del día, quemazón/picor tras la inserción de las lentes, irritación y sequedad) y 100 representaba la clasificación más favorable. En la visita de seguimiento a las dos semanas, la solución de ensayo del Ejemplo 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 siete primeros días de uso de producto para todas las clasificaciones de rendimiento diario de lente. Los resultados globales para todos los sujetos, independientemente del tipo de lente, están representados por las representaciones lineales. La Figura 1 muestra los resultados de una comparación clínica entre la solución de ensayo y la solución de control durante las horas de uso confortable. La Figura 2 muestra los resultados entre la solución de ensayo y la solución de control para limpieza de la lente en la inserción. La Figura 3 muestra los resultados entre la solución de ensayo y la solución de control para comodidad tras la inserción. La Figura 4 muestra los resultados entre la solución de ensayo y la solución de control para limpieza de la lente al final del día. La Figura 5 muestra los resultados entre la solución de ensayo y la solución de control para comodidad al final del día.

### Resultados de ojo seco

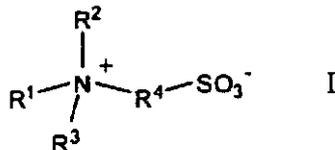
20 Se identificaron dieciséis (16) sujetos que tenían síntomas relacionados con ojo seco para cada una de la solución de ensayo y la solución de control. El ojo seco se define como un ojo que, en la visita inicial, responde que su ojo "a menudo" o "constantemente" se siente seco o irritado, o incluso le había diagnosticado por un médico como que tenía síndrome de ojo seco. Los resultados preliminares indicados en la Tabla 15 sugieren que la solución de ensayo superaba a la solución de control en sujetos con síntomas de ojo seco. Para cada cuestión diaria, las puntuaciones se comparan entre la solución de ensayo y la solución de control usando un análisis longitudinal. Una puntuación de cero representa una clasificación más desfavorable y una puntuación de 100 representa una clasificación más favorable.

30 **Tabla 15.**

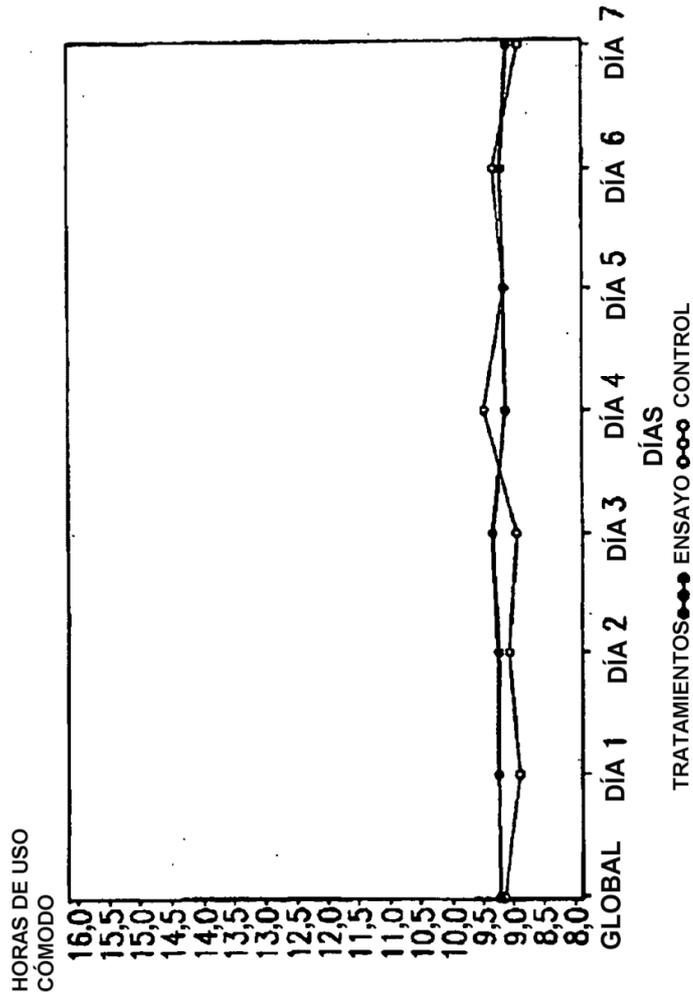
Criterios de Rendimiento	media (dt)	media (dt)
<u>comodidad tras la inserción</u>		
día 1	85 (33)	75 (33)
día 7	88 (31)	71 (33)
<u>limpieza (final del día)</u>		
día 1	77 (37)	61 (37)
día 7	76 (35)	61 (37)
<u>comodidad (final del día)</u>		
día 1	73 (35)	58 (35)
día 7	74 (33)	59 (35)

## REIVINDICACIONES

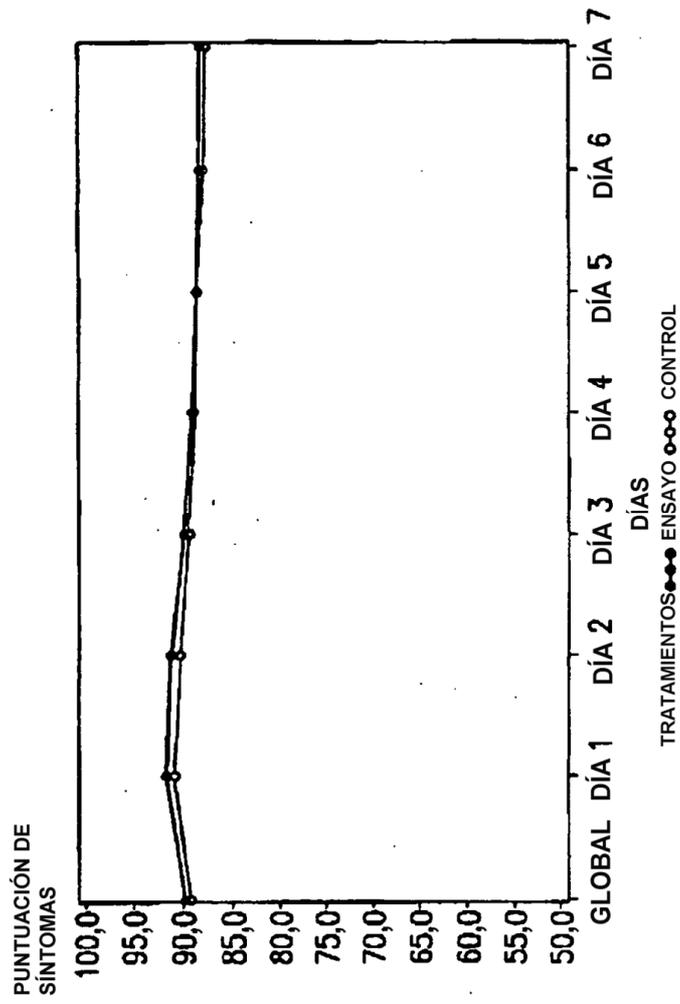
1. Una composición de solución acuosa de limpieza y desinfección de lente de contacto que comprende:  
 de 0,8 ppm a 1,6 ppm de poli(hexametilen biguanida);  
 de 0,5 ppm a 2 ppm de  $\alpha$ -[4-tris(2-hidroxietyl)-cloruro de amonio-2-butenil] poli[1-cloruro de dimetil amonio-2-butenil]- $\omega$ -tris(2-hidroxietyl)cloruro de amonio;  
 del 0,005% en peso al 0,015% en peso de ácido hialurónico;  
 del 0,01% en peso al 0,6% en peso de una sulfobetaina de fórmula general I



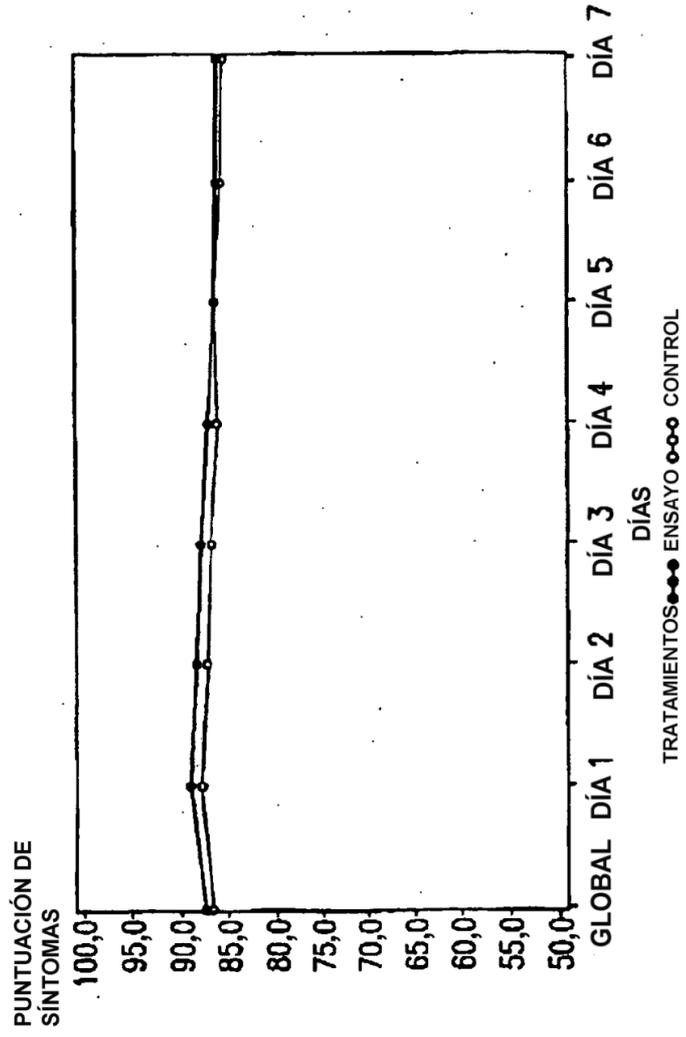
- en la que R<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub> opcionalmente sustituido con al menos un hidroxilo; cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es un alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo;  
 un tampón ácido bórico/borato;  
 un tensioactivo no iónico seleccionado entre poloxámero, poloxamina o cualquier combinación de los mismos; y  
 cloruro sódico, cloruro potásico o cualquier combinación de los mismos.
2. La solución para lente de contacto de la reivindicación 1 en la que el tensioactivo no iónico es poloxamina con un valor HLB de 13 a 28.
3. La solución para lente de contacto de las reivindicaciones 1 o 2 en la que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>10</sub> saturado, lineal.
4. La solución para lente de contacto de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende, adicionalmente, dexpanthenol, sorbitol, ácido glicólico o cualquier mezcla de los mismos.
5. La solución para lente de contacto de la reivindicación 4, en la que el dexpanthenol está presente en una cantidad del 0,2% (p/v) al 5% (p/v).
6. La solución para lente de contacto de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende adicionalmente sorbitol o xilitol, que están presentes en una cantidad del 0,4% (p/v) al 5% (p/v).
7. La solución para lente de contacto de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende adicionalmente citrato, ácido cítrico o una mezcla de los mismos.
8. La solución para lente de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende adicionalmente propilenglicol.
9. La solución para lente de contacto de la reivindicación 8, en la que el propilenglicol está presente en una cantidad del 0,01% (p/p) al 1% (p/v).
10. La solución para lente de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende adicionalmente hidroxipropilmetil celulosa.
11. Un método de limpieza y desinfección de una lente de contacto, comprendiendo el método empapar la lente de contacto en la solución de la reivindicación 1 durante al menos dos horas.
12. El método de la reivindicación 11 que comprende adicionalmente insertar la lente de contacto limpiada y desinfectada en el ojo sin enjuagar la lente después del empapado.



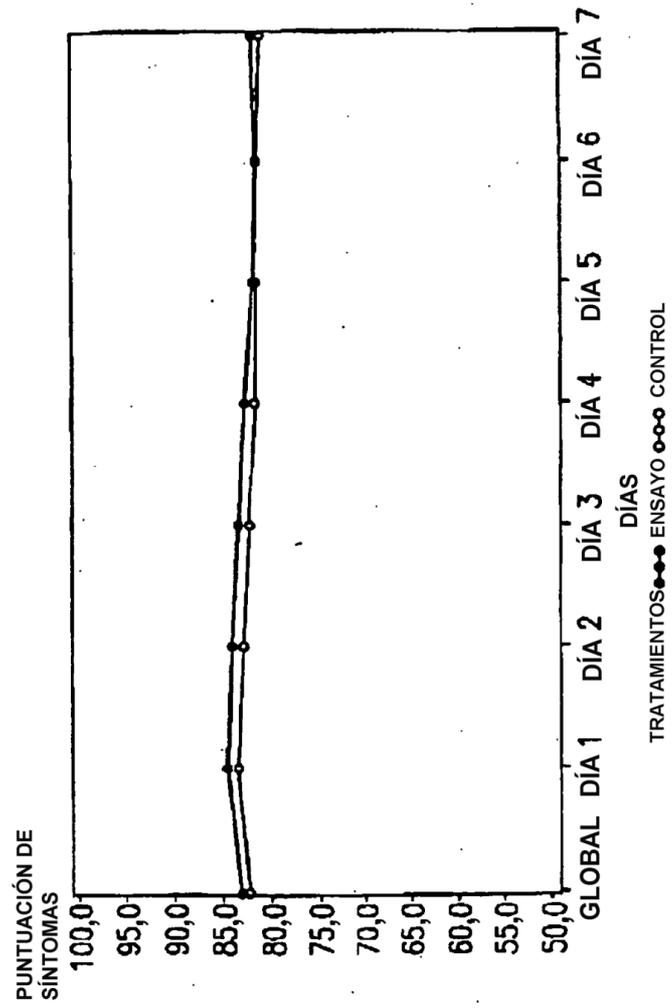
**FIG.1**



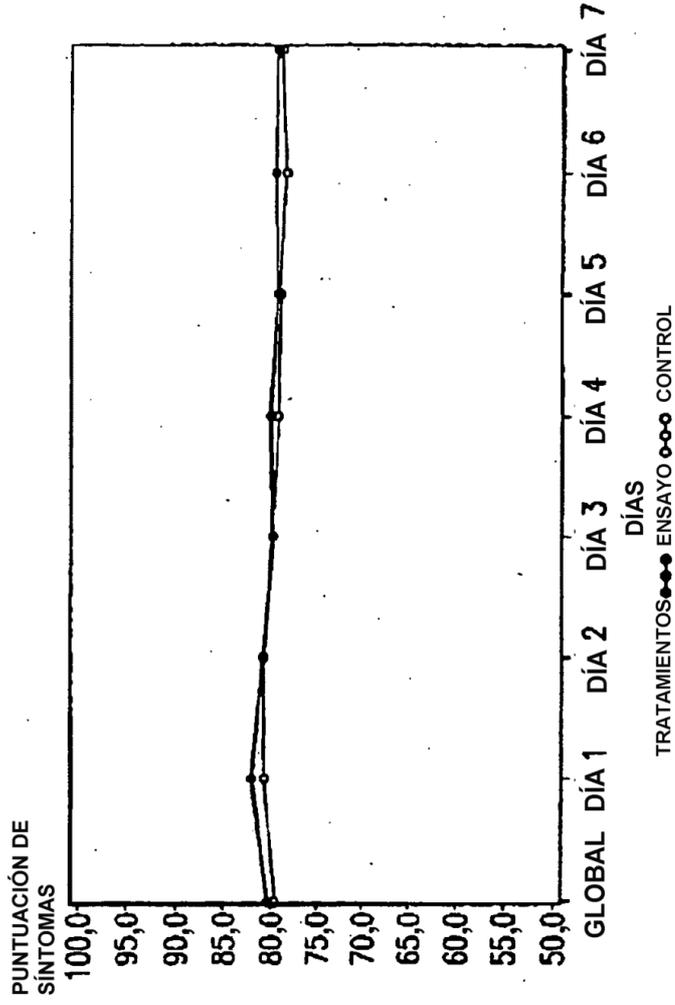
**FIG.2**



**FIG.3**



**FIG.4**



**FIG.5**