

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 869**

51 Int. Cl.:  
**A01N 43/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09792596 .0**  
96 Fecha de presentación: **16.09.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2348850**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2011**

54 Título: **Soluciones para el cuidado de lentes de contacto que comprenden alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos**

30 Prioridad:  
**22.09.2008 US 235171**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.11.2012**

73 Titular/es:  
**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)**  
**One Bausch & Lomb Place**  
**Rochester, NY 14604-2701, US**

72 Inventor/es:  
**XIA, ERNING;**  
**MILLARD, KIMBERLY, L. y**  
**VENKATESH, SRINI**

74 Agente/Representante:  
**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 389 869 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

Soluciones para el cuidado de lentes de contacto que comprenden alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se dirige a soluciones para el cuidado de las lentes de contacto que comprenden uno o más alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos. La presente invención también se dirige a un método para la limpieza y la desinfección de las lentes de contacto empapando las lentes con las soluciones.

10

**Antecedentes de la Invención**

Durante el uso habitual, las lentes de contacto se ensucian o se contaminan con una gran diversidad de compuestos que pueden degradar el rendimiento de la lente. Por ejemplo, una lente de contacto se ensuciará con materiales biológicos tales como proteínas o lípidos que están presentes en el fluido lagrimal y que se adhieren a la superficie de la lente. También, puede ensuciar las lentes de contacto la manipulación de las lentes de contacto, el sebo (aceite de la piel) o los cosméticos u otros materiales. Estos contaminantes biológicos y externos pueden afectar a la agudeza visual y a la comodidad del paciente. Por lo tanto, es importante eliminar cualquier residuo de la superficie de la lente para un uso cómodo y continuo con una solución para el cuidado de las lentes de contacto que contenga uno o más componentes de limpieza.

20

Las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto también deben contener uno o más componentes antimicrobianos. Actualmente, los dos componentes antimicrobianos más populares son el poli(hexametilen biguanida), en ocasiones denominado PHMB o PAPB, y policuaternio-1. Las soluciones para el cuidado basadas en el PHMB representan una mejora significativa en la comodidad del paciente y en la eficacia antimicrobiana en comparación con la mayoría de los otros componentes antimicrobianos.

25

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 grandes esfuerzos para mejorar la eficacia antimicrobiana o el nivel de comodidad del paciente mediante la modificación química del PHMB.

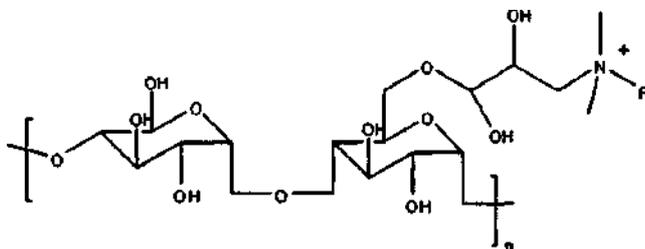
30

Los expertos habituales en la materia también buscan otras clases de compuestos antimicrobianos que tal vez puedan mejorar las soluciones actuales para el cuidado de las lentes de contacto basadas en el PHMB o en el policuaternio-1. PHMB y policuaternio-1 hasta la fecha han controlado al componente antimicrobiano para uso en las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto durante las dos últimas décadas, y no hay ninguna alternativa potencial a la vista o al alcance. Se espera que tales compuestos tal vez puedan sustituir en las soluciones al PHMB o al policuaternio-1. Como alternativa, los compuestos se podrían añadir a las soluciones de PHMB y de policuaternio-1 para potenciar la actividad biocida de las soluciones. Por lo tanto, ésto puede permitir la formulación de una solución para el cuidado de las lentes de contacto con cantidades relativamente menores de PHMB o de policuaternio-1 y, tal vez, la mejora de otras características deseadas, tal como un mayor perfil de comodidad del paciente.

40

La Patente de los Estados Unidos de América N° 7.192.937 describe composiciones oftálmicas que contienen uno o más oligosacáridos en una cantidad eficaz para desinfectar o para conservar las lentes de contacto, en forma de colirio de rehumedecimiento para las lentes de contacto o para la conservación de las formulaciones farmacéuticas. Un oligosacárido en particular descrito en la Patente de los Estados Unidos de América N° 7.192.937 es el estearil dihidroxipropildiamonio oligosacárido (SDO) de fórmula general

45



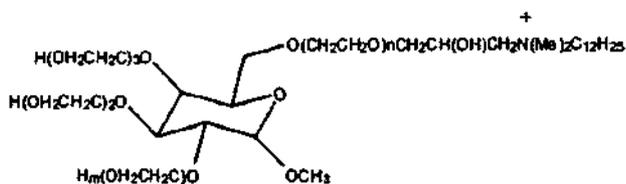
50

SDO se comercializa con el nombre comercial Oligioquat<sup>®</sup> M y está disponible en Arch Chemicals, S. Plainfield, NJ, y tiene un peso molecular promedio informado de 25 k a 50 k. Las composiciones también incluyen un tampón aminoalcohol y un agente de tonicidad.

55

La Patente de los Estados Unidos de América N° 6.277.365 describe las composiciones oftálmicas que contienen uno o más glicósidos etoxilados con un nitrógeno cuaternario (alquildiamonio). Las composiciones se pueden usar para desinfectar o para conservar las lentes de contacto, en forma de colirio de rehumedecimiento para las lentes de

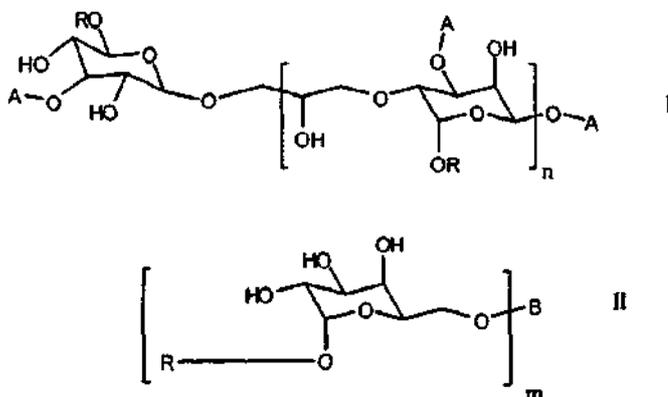
contacto o para la conservación de las formulaciones farmacéuticas. Un glicósido etoxilado en particular que se describe en la Patente de los Estados Unidos de América N° 6.277.365 tiene la fórmula general



5 Glucoquat®100 está disponible en Amerchol Corp, Edison, NJ. Las composiciones también pueden incluir un desinfectante tal como poli(hexametilen biguanida) y un agente terapéutico que incluye un agente para el ojo seco tal como ácido hialurónico o un fármaco para las aplicaciones oftálmicas.

10 **Sumario de la Invención**

Los alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos se usan como un componente en una solución para el cuidado de las lentes de contacto tal como una solución multipropósito para el cuidado de las lentes de contacto o en colirio para el rehumedecimiento de las lentes de contacto. Por lo tanto, la presente invención se dirige a una solución para el cuidado de las lentes de contacto que comprende uno o más polialquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos de fórmula general I, alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos de fórmula general II o cualquier mezcla de los mismos



20 en las que R es alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub>;  
 A es -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>1</sup> X<sup>-</sup>, B es -CH<sub>3-m</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>1</sup> X<sup>-</sup>, en las que R<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> y X<sup>-</sup> es un contraanión común, n es un valor promedio de 1 a 6 y m es 1 ó 2,  
 En las realizaciones seleccionadas, la presente invención se refiere a una solución para el cuidado de las lentes de contacto que comprende uno o más alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos que se seleccionan del grupo que consiste en

- 30 cloruro de estearildiamonio hidroxipropil laurilglucósidos (S-1218),  
 cloruro de estearildiamonio hidroxipropil decilglucósidos (S-1010),  
 cloruro de estearildiamonio hidroxipropil laurilglucósidos (S-1210),  
 cloruro de laurildiamonio hidroxipropil laurilglucósidos (L-1210), y  
 cloruro de laurildiamonio hidroxipropil decilglucósidos (L-1010).

35 En las realizaciones seleccionadas, la presente invención se dirige a una solución para el cuidado de las lentes de contacto que comprende uno o más polialquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos que se seleccionan del grupo que consiste en

- 40 cloruro de poliestearildiamoniohidroxipropil laurilglucósidos (S-1210P)  
 cloruro de poliestearildiamoniohidroxipropil decilglucósidos (S-1010P),  
 cloruro de polilaurildiamoniohidroxipropil laurilglucósidos (L-1210P), y  
 cloruro de polilaurildiamoniohidroxipropil decilglucósidos (L-1010P).

45 En cualquier caso, las soluciones se formulan para limpiar y desinfectar las lentes de contacto o la solución se formula en forma de un colirio de rehumedecimiento para su uso con las lentes de contacto.

**Breve Descripción de los Dibujos**

La presente invención se entenderá mejor a partir de la siguiente descripción y en consideración con las Figuras adjuntas. Sin embargo, se debe entender expresamente, que cada una de las Figuras se proporciona para ilustrar adicionalmente y para describir la presente invención y no tiene por objeto limitar adicionalmente la invención reivindicada.

La Figura 1 es un gráfico de barras que muestra la intensidad de las unidades de fluorescencia de un ensayo de permeabilidad de fluoresceína sódica con HCEC para dos soluciones comerciales para el cuidado de las lentes de contacto, y las composiciones de la presente invención en una solución tamponada con borato;

La Figura 2 es un gráfico de barras que muestra la intensidad de las unidades de fluorescencia de un ensayo de permeabilidad de fluoresceína sódica con MDCK para dos soluciones comerciales para el cuidado de las lentes de contacto, y

las composiciones de la presente invención en una solución tamponada con borato; y

La Figura 3 es un gráfico de barras que muestra la intensidad de las unidades de fluorescencia de un ensayo de permeabilidad de fluoresceína sódica con HCEC para dos soluciones comerciales para el cuidado de las lentes de contacto, y las composiciones de la presente invención en una solución tamponada con borato;

La Figura 4A es un espectro RMN  $^1\text{H}$  del cloruro de estearildiamonio hidroxipropil laurilglucósidos (S-1218) que se purificó por diálisis;

La Figura 4B es un espectro RMN  $^{13}\text{C}$  del cloruro de estearildiamonio hidroxipropil laurilglucósidos (S-1218) que se purificó por diálisis;

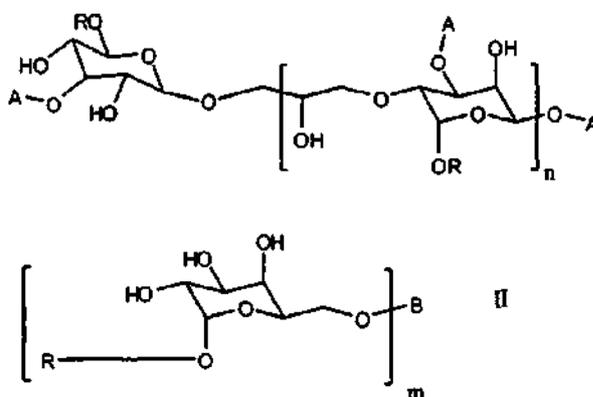
La Figura 5A es un espectro RMN  $^1\text{H}$  del cloruro de polilaurildiamoniohidroxipropil decilglucósidos L-1010P que se purificó por diálisis; y

La Figura 5B es un espectro RMN  $^{13}\text{C}$  del cloruro de polilaurildiamoniohidroxipropilo decilglucósidos L-1010P que se purificó por diálisis.

**Descripción Detallada de la Invención**

Los solicitantes están comprometidos con el desarrollo de soluciones para el cuidado de las lentes de contacto que tengan unas características de rendimiento mejoradas, por ejemplo, altos niveles de actividad biocida frente a los microorganismos seleccionados y altos perfiles de comodidad para el paciente. Desafortunadamente, lo que uno descubre por lo general en la técnica es que estas dos características deseadas a menudo se oponen diametralmente entre ellas, es decir, las altas concentraciones del componente antimicrobiano típicamente conducen a un perfil inferior en la comodidad del paciente. También, no es tan sencillo identificar nuevas clases de componentes antimicrobianos para las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto debido a las probables interacciones químicas con otros componentes de la solución o con los muchos diferentes materiales para las lentes de contacto actualmente en el mercado. Por ejemplo, el componente antimicrobiano no debe producir una contracción o una dilatación significativa de los muchos diferentes materiales para las lentes de contacto, que a su vez puede conducir a una pérdida de la agudeza visual y a un movimiento de las lentes indeseado o pronunciado.

Encontrándose con este desafío, los solicitantes han identificado una nueva clase de componentes antimicrobianos que se pueden formular con otros componentes para proporcionar soluciones para el cuidado de las lentes de contacto con una eficacia biocida elevada e inusual y un perfil de comodidad para el paciente relativamente alto. Aunque no se conocen de manera definitiva las estructuras químicas reales de los hidroxipropil alquilglucósidos que se han descrito en el presente documento, se pueden caracterizar en el mejor de los casos en forma de polialquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos de fórmula general I y alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos de fórmula general II. La presente invención se dirige a una solución para el cuidado de las lentes de contacto que comprende uno o más polialquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos de fórmula general I, uno o más alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos de fórmula general II o cualquier mezcla de los mismos. Los polialquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos de fórmula general I y los alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos de fórmula general II están disponibles en el mercado en Colonial Chemical, Inc. de South Pittsburg, TN.



5 en la que R es alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub>;

A es -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>X<sup>-</sup>, B es -CH<sub>3-m</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>X<sup>-</sup>, en las que R<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> y X<sup>-</sup> es un contraanión común, n es un valor promedio de 1 a 6 y m es 1 ó 2. Como se ha indicado, la solución se formula para limpiar y desinfectar las lentes de contacto o la solución se formula en forma de un colirio de rehumedecimiento para su uso con las lentes de contacto.

10

Algunos de los polialquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos más preferidos de fórmula general I se seleccionan del grupo que consiste en

- 15 cloruro de poliestearildiamoniohidroxipropil laurilglucósidos (S-1210P),  
 cloruro de poliestearildiamoniohidroxipropil decilglucósidos (S-1010P),  
 cloruro de polilaurildiamoniohidroxipropil laurilglucósidos (L-1210P), y  
 cloruro de polilaurildiamoniohidroxipropil decilglucósidos (L-1010P).

20 De forma análoga, algunos de los alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos de fórmula general II se seleccionan del grupo que consiste en

- 25 cloruro de estearildiamonio hidroxipropil laurilglucósidos (S-1218),  
 cloruro de estearildiamonio hidroxipropil decilglucósidos (S-1010),  
 cloruro de estearildiamonio hidroxipropil laurilglucósidos (S-1210),  
 cloruro de laurildiamonio hidroxipropil laurilglucósidos (L-1210), y  
 cloruro de laurildiamonio hidroxipropil decilglucósidos (L-1010).

30 Como se ha descrito en los materiales comercializados por Colonial Chemical, tanto los polialquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos ("Serie Poli Suga®Quat") como los alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos ("Serie Suga®Quat") se indican que son mucho más suaves que los cuats tradicionales. Se dice que los alquilglucósidos son compatibles con los tensioactivos aniónicos, convirtiéndolos de este modo en una elección ideal para los limpiadores de acondicionamiento 2 en 1. También, se dice que algunos de los alquilglucósidos tienen una actividad antimicrobiana excelente. Una lista de aplicaciones potenciales incluye los acondicionadores capilares, champús, jabones o limpiadores de la piel, desinfectantes de manos y geles de ducha.

35

Se proporcionan los polialquilglucósidos de fórmula general I y los alquilglucósidos de fórmula general II con acrónimos. La primera letra designa el tipo de diamonio cuat, es decir, S para estearilo y L para laurilo. Los dos primeros números representan el número de carbonos del alquilglucósido. Los dos números finales representan el nivel de cuat, por ejemplo, 18 es indicativo de un nivel de cuat de 1,8. El sufijo P indica la forma polimérica de fórmula general 1. Por ejemplo, con el acrónimo "L-1010P" se proporciona el cloruro de polilaurildiamoniohidroxipropil decilglucósido con un nivel cuat de 1,0 y con el acrónimo "S-1218" se proporcionan el cloruro de estearildiamonio hidroxipropil laurilglucósidos con un nivel cuat de 1,8.

40

45 El trabajo inicial de los solicitantes con el alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósido de fórmula general I y de fórmula general II fue bastante decepcionante. Varios materiales comerciales para lentes de contacto incluyendo varias lentes comerciales de hidrogel de silicona se dilataron después de un protocolo cíclico aceptado de empapamiento de las lentes en la soluciones de ensayo. Lo que es más importante, cuando las lentes de contacto se retiraron de la solución de ensayo a continuación del último ciclo y se colocaron en una solución salina tamponada, la dilatación observada no se invirtió hasta un punto requerido para encontrar los límites materiales de la memoria descriptiva de acuerdo con un protocolo de ensayo de compatibilidad conocido para las lentes de contacto (véase, Sección de Ejemplos). Los solicitantes también notaron una película opaca en la superficie de las lentes de contacto después de haber empapado las lentes de contacto con diversas soluciones de ensayo. Un análisis de la película indicaba que la película constaba de alcoholes grasos. Los alcoholes grasos se usan como reactivos en la

50

preparación del alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósido de fórmula general I y de fórmula general II, en lo sucesivo, denominados "alcoholes grasos reactivos". Fundamentalmente, los alcoholes grasos se identificaron como alcoholes de alquilo C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>. Los solicitantes buscaron maneras eficaces de retirar los alcoholes grasos reactivos de los alquilglucósidos disponibles en el mercado esperando que la película observada ya no fuera un problema. Los solicitantes también esperaban que la retirada de los alcoholes grasos reactivos de la fuente comercial de los alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos abordaría el problema observado con la compatibilidad de las lentes en las lentes de contacto comerciales de hidrogel de silicona.

Como se ha usado en el presente documento, el término " alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos básicamente sin alcoholes grasos reactivos" significa que se purifican uno o más alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos hasta el punto en el que la concentración del alcohol graso reactivo no da como resultado la dilatación irreversible de las lentes de contacto Acuvue® Oasys ó O2Optix® más allá del límite de la presente memoria descriptiva de acuerdo con el Protocolo de Ensayo ISO 11981. Véase la sección de Ejemplos sobre la compatibilidad de las lentes, y las Tablas M, N, P1 y P2. En varios ejemplos, la concentración total de los alcoholes grasos reactivos en los alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos que se usan para preparar soluciones para el cuidado de las lentes de contacto es inferior al 0,1% en peso, preferentemente inferior al 0,03% en peso, y preferentemente inferior al 0,01% en peso, en base a una muestra hipotética pura al 100% del alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósido.

Después de haber identificado dos alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos que proporcionan una eficacia biocida óptima frente a los microorganismos seleccionados para el ensayo, los Solicitantes buscaron métodos de separación que se pudieran usar para eliminar los alcoholes grasos reactivos del producto disponible entonces en Colonial Chemical. La diálisis fue un método usado y desarrollado por los Solicitantes para eliminar los alcoholes grasos reactivos de los alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos. Sin duda, se pueden desarrollar y usar otros métodos de purificación o de separación para proporcionar los alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos básicamente sin alcoholes grasos reactivos. Las Figuras 4A y 4B son un espectro RMN <sup>1</sup>H y un espectro RMN <sup>13</sup>C del cloruro de estearildiamonio hidroxipropil laurilglucósidos (S1218) que se purificó por diálisis. Las Figuras 5A y 5B son un espectro RMN <sup>1</sup>H y un espectro RMN <sup>13</sup>C del cloruro de polilaurildiamoniohidroxipropil decilglucósidos L-1010P que se purificó por diálisis.

A continuación del ensayo de un número de alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos de fórmula general I y de fórmula general II, los Solicitantes observaron que tanto el estearil diamoniohidroxipropil laurilglucósido como el estearil diamoniohidroxipropil decilglucósido presentan un aumento relativamente alto de la eficacia biocida en una solución acuosa tamponada con borato. En particular, frente a las tres cepas de bacterias y dos de hongos ensayadas, una combinación de estearil diamoniohidroxipropil laurilglucósido y de estearil diamoniohidroxipropil decilglucósido puede proporcionar un nivel relativamente alto de actividad biocida. Los microorganismos que son objeto del ensayo FDA son *S. Aureus*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *C. albicans* y *F. solani*.

En base a la eficacia biocida observada de los alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos seleccionados, las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto no necesitan incluir otros componentes antimicrobianos conocidos comúnmente. Por ejemplo, una solución para el cuidado de las lentes de contacto que comprende cloruro de estearildiamonio hidroxipropil laurilglucósidos (S-1218) y cloruro de poli(laurildiamoniohidroxipropil decilglucósidos (L-1010P) satisface los requisitos biocidas ISO independientes para una solución para el cuidado de las lentes de contacto en ausencia de PHMB o de policuaternio-1.

En una realización ejemplar, los Solicitantes encontraron que podía ser bastante interesante y muy sorprendente que S-1218 fuera eficaz frente a cuatro de los cinco microorganismos, es decir, *P. aeruginosa*, *S. Aureus*, *C. Albicans* y *F. solani* aunque bastante ineficaz frente a *S. marcescens*. Los Solicitantes también encontraron bastante interesante y muy sorprendente que L-1010P fuera solamente eficaz frente a *S. marcescens*. Por lo tanto, los Solicitantes desarrollaron una solución para el cuidado de las lentes de contacto que incluye una combinación de S-1218 y L-1010P que es bastante eficaz frente a todos los cinco microorganismos.

En muchas formulaciones, cada uno del uno o más alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos está presente en la formulación del 0,001% al 0,1% en peso. En otras realizaciones, cada uno del uno o más alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos está presente en la formulación del 0,001% al 0,05% en peso. En todavía otra realización, cada uno del uno o más alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos está presente en la formulación del 0,003% al 0,015% en peso.

Como se ha indicado, las composiciones también pueden incluir un componente antimicrobiano catiónico seleccionado entre compuestos de amonio cuaternario (incluyendo moléculas pequeñas) y polímeros y biguanidas de bajo y de alto peso molecular. Por ejemplo, las biguanidas incluyen las bases o las sales sin alexidina, clorhexidina, hexametilén biguanidas y sus polímeros, y las combinaciones de los mismos. Las sales de alexidina y de clorhexidina pueden ser orgánicas o inorgánicas e incluyen gluconatos, nitratos, acetatos, fosfatos, sulfatos, haluros y similares.

En una realización preferida, la composición incluirá una biguanida polimérica conocida como poli(hexametilen biguanida) (PHMB o PAPB) disponible en el mercado en Zeneca, Wilmington, DE en forma de Cosmocil®CQ. El

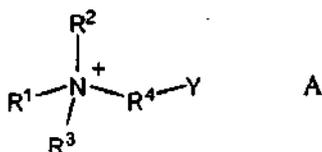
PHMB está presente en las composiciones de 0,2 ppm a 5 ppm o de 0,5 ppm a 2 ppm.

Otros componentes antimicrobianos catiónicos incluyen compuestos de amonio cuaternario que incluyen aquellos compuestos denominados genéricamente en la técnica como policuaternio. Se identifican a través de un número en particular seguido de la denominación tal como policuaternio-1, policuaternio-10 ó policuaternio-42. En general, los polímeros de policuaternio son una clase bien conocida de polímeros disponibles en el mercado. El polímero de policuaternio incluye preferentemente un contraión aniónico orgánico o inorgánico oftalmológicamente adecuado. Un contraión preferido puede incluir, pero no se limita a los iones fluoruro, iones cloruro, iones bromuro, iones yoduro y similares.

Por lo tanto, las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto pueden incluir uno o más componentes antimicrobianos además de uno o más alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos de fórmula general I o de fórmula general II. Los solicitantes han determinado que uno en realidad puede potenciar la eficacia biocida de una solución para las lentes de contacto que comprende PHMB o policuaternio-1 añadiendo a la solución un alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósido de fórmula general I o de fórmula general II. La adición a la solución de los alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos permite a un experto habitual formular una solución para el cuidado de las lentes de contacto con concentraciones menores de PHMB o de policuaternio-1, manteniendo aún un alto nivel aceptable de la actividad antimicrobiana.

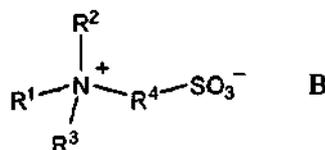
Se debe entender por aquellos expertos en la materia que las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto pueden incluir uno o más de los componentes antimicrobianos catiónicos que se han descrito anteriormente. Por ejemplo, en una realización, las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto incluyen policuaternio-1 junto con componente antimicrobiano biguanida tal como la poli(hexametilen biguanida). El policuaternio-1 está presente en concentraciones relativamente bajas, es decir, de 0,5 ppm a 5 ppm, en relación con la concentración informada de policuaternio-1 tanto en Opti-Free® como en Opti-Free®Replenish. El PHMB está presente en concentraciones de 0,3 ppm al 1,5 ppm. Los Solicitantes creen que el policuaternio-1 y el PHMB, en combinación, pueden potenciar la eficacia biocida de la soluciones para el cuidado de las lentes de contacto. La adición de los alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos de fórmula general I o de fórmula general II puede proporcionar un beneficio antimicrobiano adicional a la soluciones.

La solución para el cuidado de las lentes de contacto también contendrá uno o más tensioactivos. Una clase particular de tensioactivos usados en la soluciones para el cuidado de las lentes de contacto incluye los tensioactivos anfóteros. Un ejemplo de tensioactivo anfótero tiene la fórmula general A



en la que R<sup>1</sup> es R ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(O)R, en la que R es un alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo y n es 2, 3 ó 4; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>4</sup> es un alquilenos C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo; e Y es CO<sub>2</sub><sup>-</sup> ó SO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

En muchas realizaciones, el tensioactivo anfótero de fórmula general A es una sulfobetaína de fórmula general B

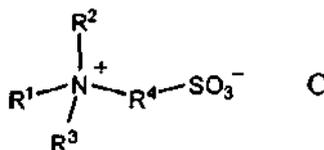


en la que R<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> cada uno se selecciona independientemente entre un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>4</sup> es un alquilenos C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>.

Determinadas sulfobetaínas de fórmula general B son más preferidas que otras. Por ejemplo, Zwittergent®3-10 disponible en la Compañía Calbiochem, es una sulfobetaína de fórmula general I en la que R<sup>1</sup> es un alquilo saturado, de cadena lineal con diez (10) carbonos, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno 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 el correspondiente Zwittergent®3-08 (R<sup>1</sup> es un alquilo saturado, de cadena lineal con ocho carbonos), Zwittergent®3-12 (R<sup>1</sup> es un alquilo saturado, de cadena lineal con doce carbonos), Zwittergent®3-14 (R<sup>1</sup> es un alquilo saturado, de cadena lineal con catorce carbonos) y Zwittergent®3-16 (R<sup>1</sup> es un alquilo saturado, de cadena lineal con dieciséis carbonos). Por lo tanto,

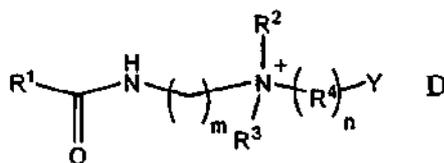
algunas de las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto más preferidas incluirán una sulfobetaina de fórmula general B en la que  $R^1$  es un alquilo  $C_8-C_{16}$  y  $R^2$  y  $R^3$  son metilo.

5 En otra realización, el tensioactivo anfótero de fórmula general A es una hidroxisulfobetaina de fórmula general C



10 en la que  $R^1$  es un alquilo  $C_8-C_{30}$  sustituido con al menos un hidroxilo;  $R^2$  y  $R^3$  cada uno se selecciona independientemente entre un alquilo  $C_1-C_4$ ; y  $R^4$  es un alquileo  $C_2-C_8$  sustituido con al menos un hidroxilo.

En otra realización, el tensioactivo anfótero es una alquilamido betaína de fórmula general D



15 en la que  $R^1$  es un alquilo  $C_8-C_{30}$ , y  $m$  y  $n$  se seleccionan independientemente entre 2, 3, 4 ó 5;  $R^2$  y  $R^3$  cada uno se selecciona independientemente entre un alquilo  $C_1-C_4$  opcionalmente sustituido con hidroxilo;  $R^4$  es un alquileo  $C_2-C_8$  opcionalmente sustituido con hidroxilo; e  $Y$  es  $CO_2^-$  ó  $SO_3^-$ . Las alquilamido betaínas más comunes son las alquilamidopropil betaínas, por ejemplo, cocoamidopropil dimetil betaína y lauroil amidopropil dimetil betaína.

20 Los tensioactivos anfóteros mencionados anteriormente por lo general estarán presentes en una cantidad total del 0,01% al 1% p/v, del 0,01% al 0,5% p/v, ó del 0,1% al 0,2% p/v.

Otra clase de tensioactivos usados en las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto incluyen el tipo de copolímero de bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) de los tensioactivos no iónicos. Un tipo de tensioactivo copolímero es un aducto de etilendiamina que tiene un peso molecular de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 24.000 daltons en el que al menos el 40 por ciento en peso de dicho aducto es poli(oxietileno) y se ha descubierto que es particularmente provechoso para su uso en la limpieza y en el acondicionamiento de las 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 ó con Poloxamina 1304. Los tensioactivos de polímero de bloque de poli(oxietileno) poli(oxipropileno) generalmente estarán presentes en una cantidad total del 0,1% al 2% p/v, del 0,1% al 1% p/v, ó del 0,2% al 0,8% p/v.

Un análogo de la serie de tensioactivos, para uso en las composiciones para el cuidado de las lentes de contacto, es la serie de poloxámero que es un polímero de bloque de poli(oxietileno) poli(oxipropileno) disponible como Pluronic® (disponible en el mercado en BASF). De acuerdo con una realización de una composición para el cuidado de las lentes, los copolímeros de bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) tendrán pesos moleculares de 2500 a 13.000 daltons o de 6000 a aproximadamente 12.000 daltons. Los ejemplos específicos de tensioactivos que son satisfactorios incluyen: poloxámero 108, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 238, poloxámero 288 y poloxámero 407. Se obtienen resultados particularmente buenos con poloxámero 237 ó con poloxámero 407. Los tensioactivos precedentes de polímero de bloque de poli(oxietileno) poli(oxipropileno) estarán presentes por lo general en una cantidad total del 0,0 al 2% p/v, del 0 al 1% p/v, ó del 0,2 al 0,8% p/v.

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

50 El término "capacidad de tamponamiento" se define para que signifique los milimoles (mM) de ácido o de base fuerte (o respectivamente, iones hidrógeno o hidróxido) necesarios para cambiar el pH en una unidad cuando se añaden a

un litro (una unidad convencional) de la solución tampón. La capacidad de tamponamiento dependerá del tipo y de la concentración de los componentes del 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.

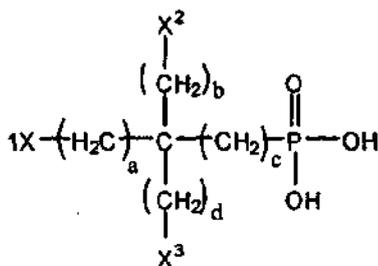
5 Los tampones de borato incluyen, por ejemplo, ácido bórico y sus sales, por ejemplo, borato sódico o borato potásico. Los tampones de borato también incluyen los compuestos tales como tetraborato potásico o metaborato potásico que producen ácido de borato o su sal en las soluciones. Los tampones de borato se conocen porque potencian la eficacia de determinadas biguanidas poliméricas. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de América N° 4.758.595 de Ogunbiyi et al. describe que una solución para las lentes de contacto que contiene PHMB  
10 puede presentar una eficacia potenciada si se combina con un tampón de borato.

Un sistema tampón de fosfato incluye preferentemente uno o más fosfatos monobásicos, fosfatos dibásicos y similares. Son particularmente útiles aquellos tampones de fosfato seleccionados entre las sales de fosfato de los metales alcalinos y/o alcalinotérreos. Los ejemplos de tampones de fosfato adecuados incluyen uno o más fosfato  
15 dibásico sódico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), fosfato monobásico sódico (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) y fosfato monobásico potásico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>). Los componentes del tampón de fosfato se usan frecuentemente en cantidades del 0,01% ó al 0,5% (p/v), calculado como ión fosfato.

Otros compuestos de tampón conocidos se pueden añadir opcionalmente a las composiciones para el cuidado de las lentes de contacto, por ejemplo, citratos, ácido cítrico, bicarbonato sódico, TRIS, y similares. Otros ingredientes en la solución, aunque tengan otras funciones, también pueden influir a la capacidad de tamponamiento, por  
20 ejemplo, propilenglicol 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 sódico 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 de 0,04 a 0,1 M. El tampón de borato (en total) se usa a una concentración de 0,02 a 0,8 M, preferentemente de 0,07 a 0,2 M.  
25  
30

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



35 en la que cada uno de a, b, c, y d se seleccionan independientemente entre los números enteros de 0 a 4, preferentemente 0 ó 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 del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amina, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, o fenilo sustituido o sin sustituir, y metilo. Los sustituyentes ejemplares en el fenilo son los grupos  
40 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 del ácido 1-hidroxi-etilideno-1,1-difosfónico, también denominada etidronato tetrasódico, disponible en el mercado en Monsanto Company como sal o fosfonato sódico del ácido difosfónico DeQuest® 2016.

45 Las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto 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 desempeñar un papel en la estabilización de la película lagrimal en la superficie del ojo seguido de la colocación de una lente de contacto en el ojo. El dexpanthenol está presente preferentemente en la solución en una cantidad aproximadamente del 0,2 al 5% p/v, del 0,5 al 3% p/v, o del 1 al 2% p/v.  
50

Las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto también pueden incluir 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 para el cuidado de las lentes de contacto en una cantidad, aproximadamente, del 0,4 al 5% p/v o del 0,8 al 3% p/v.  
55

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

Las soluciones para el 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 2,0% (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 a la contracción seguida de la colocación en la solución para lentes.

Las soluciones para el cuidado de lentes también pueden incluir uno o más componentes de comodidad o de amortiguación. El componente de comodidad puede potenciar y/o prolongar la actividad limpieza y humectación del componente tensioactivo y/o el acondicionamiento de la superficie de la lente de contacto volviéndola más hidrófila (menos lipófila) y/o para actuar como un emoliente en el ojo. Se cree que el componente de comodidad amortigua el impacto en la superficie del ojo durante la colocación de las lentes de contacto y también sirve para aliviar la irritación ocular.

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

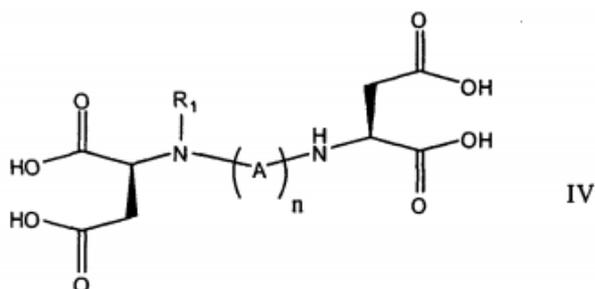
Un agente de comodidad particular que presenta una preferencia entre los pacientes que usan lentes de contacto es el ácido hialurónico. El ácido hialurónico es un polisacárido de cadena lineal (polímero biológico de cadena larga) formado a través de la repetición de las unidades de disacárido que consisten en ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina unidos a través de enlaces glicosídicos  $\beta(1-3)$  y  $\beta(1-4)$ . El ácido hialurónico se distingue de otros glicosaminoglicanos, ya que no tiene enlaces covalentes con la proteína y con los grupos sulfónico. El ácido hialurónico es ubicuo en los animales, con la mayor concentración encontrada en el tejido blando conectivo. Desempeña un papel importante en los propósitos tanto mecánicos como de transporte en el organismo; por ejemplo, proporciona elasticidad a las articulaciones y rigidez a los discos vertebrales, y también es un componente importante en el cuerpo vítreo del ojo.

El ácido hialurónico está aceptado por la comunidad oftálmica como un compuesto que puede proteger los tejidos biológicos o celulares de las fuerzas de compresión. Por lo tanto, el ácido hialurónico se ha propuesto como un componente de una composición oftálmica viscoelástica para la cirugía de las cataratas. Las propiedades viscoelásticas del ácido hialurónico, es decir, elástico duro en condiciones estáticas aunque menos viscoso bajo pequeñas fuerzas de ruptura permite que el ácido hialurónico funcione básicamente como un adsorbente de choque de las células y de los tejidos. El ácido hialurónico también tiene una capacidad relativamente grande de absorber y de retener agua. Las propiedades indicadas del ácido hialurónico dependen del peso molecular, la concentración de la solución, y el pH fisiológico. En bajas concentraciones, las cadenas individuales se enredan y forman una red continua en la solución, que proporciona al sistema propiedades interesantes, tales como una viscoelasticidad una pseudoplasticidad pronunciada que son únicas para un polímero soluble en agua a una baja concentración.

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

Las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto también pueden incluir uno o más componentes quelantes para ayudar a la eliminación de depósitos de lípidos y de proteínas en la superficie de las lentes a continuación del uso diario. Típicamente, las composiciones oftálmicas incluirán cantidades relativamente bajas, por ejemplo, desde el 0,005% hasta el 0,05% (p/v) de ácido etilendiamintetraacético (EDTA) o de 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 que se muestra a continuación o una sal correspondiente del mismo;



5 en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo o -C(O)alquilo, teniendo el alquilo de uno a doce carbonos y opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, A es un grupo metileno o un grupo 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 se representa a través de 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 también pueden incluir los metales alcalinotérreos tales como calcio o magnesio. La sal de cinc o de plata del disuccinato también se puede usar en las composiciones oftálmicas.

10 Aún otra clase de quelantes incluyen etilendiamintriacetatos de alquilo tal como etilendiamintriacetato de nonaílo. Véase, la Patente de los Estados Unidos de América N° 6.995.123 para una descripción más completa de tales agentes.

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

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

25 Una composición oftálmica ejemplar se formula como una solución para la desinfección de las lentes de contacto preparada con cada uno de los componentes y de las cantidades que se han enumerado en la Tabla 1.

30 Otra solución para las lentes de contacto de acuerdo con la presente invención incluye los siguientes ingredientes que se han enumerado en la Tabla 2.

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

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

**Tabla 1.**

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
ácido bórico	0,1	1,0	0,6
borato sódico	0,01	0,2	0,1
cloruro sódico	0,2	0,8	0,5
zwitergent®3-10	0,005	0,3	0,05
S-1218 ó S-1210	0,001	0,1	0,01
Tetronic® 1107	0,05	2,0	1,0
ácido hialurónico	0,005	0,04	0,01

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
Na <sub>2</sub> EDTA	0,005	0,15	0,03
PHMB	0,2 ppm	2 ppm	0,8 ppm
policuaternio-1	0,5 ppm	5 ppm	1 ppm

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	0,4
fosfato sódico, dihidrógeno	0,10	0,8	0,5
dexpantenol	0,01	1,0	0,03
zwitergent®3-10	0,01	0,2	0,05
S-1218 ó S-1210	0,005	0,1	0,01
Na <sub>2</sub> EDTA	0,005	0,3	0,1
PHMB	0,2 ppm	2 ppm	0,8 ppm

Tabla 3.

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
NaCl/KCl	0,2	1,0	0,5
propilenglicol	0,1	1,0	0,5
poloxámero 237	0,01	1,0	0,5
fosfato monobásico	0,05	0,4	0,1
fosfato dibásico	0,05	0,4	0,12
zwitergent®3-10	0,01	0,3	0,1
S-1218 ó S-1210	0,005	0,1	0,01
Na <sub>2</sub> EDTA	0,005	0,3	0,1
PHMB	0,2 ppm	2ppm	0,8 ppm
policuaternio-1	0,5 ppm	5 ppm	1 ppm

5

Tabla 4

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
NaCl/KCl	0,01	0,5	0,1
sorbitol	0,2	2,0	0,5
Propilenglicol	0,2	2,0	0,6
Poloxamina 1304	0,05	1,0	0,5
Ácido bórico	0,1	1,0	0,6
Borato sódico	0,01	0,2	0,1
Hidroxipropil guar	0,01	0,5	0,05
zwitergent®3-10	0,01	0,4	0,05

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
S-1218 ó S-1210	0,005	0,1	0,01
Na <sub>2</sub> EDTA	0,02	0,1	0,05
PHMB	0,2 ppm	2 ppm	0,3 ppm
policuaternio-1	0,5 ppm	5 ppm	1,3 ppm

Otra solución para las lentes de contacto de acuerdo con la presente invención incluye los siguientes ingredientes que se han enumerado en la Tabla 5.

5

Tabla 5

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
NaCl/KCl	0,05	0,5	0,1
fosfato monobásico	0,05	0,4	0,12
fosfato dibásico	0,05	0,4	0,21
sorbitol	0,5	2,0	1,0
Poloxamina 904	0,02	1,0	0,5
Povidona K90	0,05	0,5	0,1
zwitergent®3-10	0,01	0,2	0,05
S-1218 ó S-1210	0,005	0,1	0,01
Na <sub>2</sub> EDTA	0,005	0,3	0,1
PHMB	0,2 ppm	2 ppm	1 ppm

Como se ha descrito, las composiciones oftálmicas se pueden usar para limpiar y desinfectar las lentes de contacto. En general, las soluciones para las lentes de contacto se pueden usar como un régimen de cuidado diario o cada dos días conocido en la técnica como un régimen "de no frotamiento". Este procedimiento incluye retirar las lentes de contacto del ojo, el aclarado de ambos lados de la lente con unos pocos mililitros de la solución y colocar las lentes en un estuche para el almacenamiento de lentes. Las lentes se sumergen después en una solución recién preparada durante al menos dos horas. Las lentes después se retiran del estuche, se aclaran opcionalmente con una solución, y se vuelven a colocar en el ojo.

10

Como alternativa, un protocolo de frotamiento incluiría cada una de las etapas anteriores más la etapa de adición de unas pocas gotas de la solución a cada lado de la lente, seguido de un frotamiento suave de la superficie entre los propios dedos durante aproximadamente de 3 a 10 segundos. Después, las lentes de contacto opcionalmente se pueden aclarar, y sumergir posteriormente 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.

20

Las composiciones oftálmicas se pueden usar con muchos tipos diferentes de lentes de contacto que incluyen: (1) lentes de contacto duras formadas a partir de materiales preparados por la 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 elastómeros sin hidrogel.

25

Como un ejemplo, las lentes de contacto de hidrogel blandas se elaboran con un material polimérico de hidrogel, definiéndose el hidrogel como un sistema polimérico reticulado que contiene agua en un estado de equilibrio. En general, los hidrogeles presentan excelentes propiedades de biocompatibilidad, es decir, la propiedad de ser biológicamente o bioquímicamente compatible ya que no producen una respuesta tóxica, dañina o inmunológica en un tejido vivo. Los materiales convencionales representativos de las lentes de contacto de hidrogel se elaboran mediante la polimerización de una mezcla de monómeros que comprenden al menos un monómero hidrofílico, tal como el ácido (met)acrílico, metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), metacrilato de glicerilo, N,N-dimetacrilamida, y N-vinilpirrolidona (NVP). En el caso de los hidrogeles de silicona, la mezcla de monómeros a partir de la que se prepara el copolímero incluye adicionalmente un monómero que contiene silicona, además de monómero hidrofílico. Generalmente, la mezcla de monómeros también incluirá un monómero reticulado tal como un dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol, y vinilcarbonato de metacriloxietilo. Como alternativa, el monómero que contiene silicona o el monómero hidrofílico puede funcionar como un agente de reticulación.

30

35

**Ejemplos 1-9.** En la Tabla A se proporcionan los datos obtenidos a partir de un estudio de respuesta a la dosis de S1218 a las cuatro horas en una solución tamponada con borato (BBS). La concentración de S1218 para cada composición del ejemplo se indica en (ppm).

5

**Tabla A. Respuesta a la dosis de S1218 a las cuatro horas en BBS.**

microbio	S.	P.	S.	C.	F.
Ej. Nº	<i>aureus</i>	<i>aeruginosa</i>	<i>marcescens</i>	<i>albicans</i>	<i>solani</i>
control BBS	1,3	1,1	1,1	0,5	0,6
1. (1000)	>4,7	>4,6	4,6	>4,6	>4,1
2. (500)	>4,7	>4,6	>4,6	>4,7	>4,1
3. (250)	>4,7	>4,6	4,6	4,5	>4,1
4. (125)	>4,7	4,1	4,1	3,7	>4,1
5. (62,5)	4,5	4,0	2,3	2,0	3,7
6. (31,3)	2,7	2,4	1,1	1,4	1,9
7. (15,6)	1,7	1,1	1,1	0,5	1,1
8. (7,8)	1,4	1,1	1,1	0,6	0,7
9. (3,9)	1,2	1,1	1,1	0,6	0,5

**Ejemplos 10-18.** En la Tabla B se proporcionan los datos obtenidos a partir de un estudio de respuesta a la dosis de S1010P a las cuatro horas en una solución tamponada con borato (BBS). La concentración de S1010P para cada composición del ejemplo se indica en (ppm).

10

**Tabla B. Respuesta a la dosis de S1010P a las cuatro horas en BBS.**

microbio	S.	P.	S.	C.	F.
Ej. Nº	<i>aureus</i>	<i>aeruginosa</i>	<i>marcescens</i>	<i>albicans</i>	<i>solani</i>
control BBS	1,3	1,1	1,1	0,5	0,6
10. (1000)	>4,8	>4,6	>4,6	>4,8	>4,4
11. (500)	>4,8	>4,6	>4,6	>4,8	>4,4
12. (250)	>4,8	>4,6	>4,6	>4,8	>4,4
13. (125)	>4,8	3,9	3,3	2,8	3,7
14. (62,5)	>4,8	3,4	1,8	1,1	1,9
15. (31,3)	3,2	2,2	1,1	0,5	0,8
16. (15,6)	2,0	1,1	1,1	0,5	0,5
17. (7,8)	2,0	1,1	1,1	0,4	0,4
18. (3,9)	1,3	1,1	1,1	0,5	0,3

**Ejemplos 19 y 20.** En la Tabla C se proporcionan los datos obtenidos a partir de un estudio de respuesta a la dosis de S1218 a las cuatro horas en una solución tamponada con borato (BBS) con una osmolalidad de 330 Osm/kg. Los Ejemplos comparativos A y B contienen 1,3 ppm de PHMB y 0,8 ppm de PHMB, respectivamente, en el BBS correspondiente. El Ejemplo 19 contiene 100 ppm de S1218 en BBS. El Ejemplo 20 contiene 100 ppm de S1218 y 0,8 ppm de PHMB en BBS.

15

**Tabla C. Respuesta a la dosis de S1218 a las cuatro horas con PHMB en BBS.**

microbio	S.	P.	S.	C.	F.
Ej. Nº	<i>aureus</i>	<i>aeruginosa</i>	<i>marcescens</i>	<i>albicans</i>	<i>solani</i>
control BBS	1,5	1,2	1,3	0,6	0,4
Comp. Ej. A	2,6	3,6	2,7	2,3	2,2
Comp. Ej. B	2,4	2,8	2,3	2,0	1,9
19	4,4	2,3	1,7	2,8	2,5
20	4,6	>4,7	4,4	3,0	3,1

5 **Ejemplos 21 y 22.** En la Tabla D se proporcionan los datos obtenidos a partir de un estudio de respuesta a la dosis de S1218 a las cuatro horas en una solución tamponada con borato (BBS) con una osmolalidad de 220 Osm/kg. Los Ejemplos comparativos C y D contienen 1,3 ppm de PHMB y 0,8 ppm de PHMB, respectivamente en el BBS correspondiente. El Ejemplo 21 contiene 100 ppm de S1218 en BBS. El Ejemplo contiene 100 ppm de S1218 y 0,8 ppm de PHMB en BBS.

10

**Tabla D. Respuesta a la dosis de S1218 a las cuatro horas con PHMB en BBS.**

microbio	S.	P.	S.	C.	F.
Ej. Nº	<i>aureus</i>	<i>aeruginosa</i>	<i>marcescens</i>	<i>albicans</i>	<i>solani</i>
control BBS	1,4	1,2	1,3	0,6	0,3
Comp. Ej. C	2,6	3,1	2,6	2,6	2,2
Comp. Ej. D	2,4	2,8	2,4	1,8	1,8
21	>4,9	3,4	2,0	3,3	3,3
22	4,4	4,7	4,8	4,7	3,3

15 **Ejemplos 23 y 24.** En la Tabla E1 se proporcionan los datos obtenidos a partir de un estudio de respuesta a una dosis de S1218 a las cuatro horas en una solución tamponada con citrato con una osmolalidad de 270 Osm/kg. El Ejemplo comparativo E contiene 1,3 ppm de PHMB en una solución tamponada con citrato. El Ejemplo 23 contiene 100 ppm de S 1218 en el tampón de citrato. El Ejemplo 24 contiene 100 ppm de S1218 y 1,3 ppm de PHMB en el tampón de citrato.

20

**Tabla E1. Respuesta a la dosis de S1218 a las cuatro horas con PHMB en tampón de citrato.**

microbio	S.	P.	S.	C.	F.
Ej. Nº	<i>aureus</i>	<i>aeruginosa</i>	<i>marcescens</i>	<i>albicans</i>	<i>solani</i>
control citrato	1,6	1,2	1,3	0,6	0,3
Comp. Ej. E	3,0	4,5	2,4	0,6	0,3
23	4,6	3,6	1,3	2,5	2,4
24	4,9	>4,7	>4,8	3,1	3,4

25 **Ejemplos 25 y 26.** En la Tabla E2 se proporcionan los datos obtenidos a partir de un estudio de respuesta a la dosis de S1218 a las cuatro horas en una solución tamponada con fosfato con una osmolalidad de 300 Osm/kg. El Ejemplo comparativo G contiene 1,3 ppm de PHMB en una solución tamponada con fosfato. El Ejemplo 25 contiene 100 ppm de S1218 en BBS. El Ejemplo 26 contiene 100 ppm de S1218 y 1,3 ppm de PHMB en BBS.

**Tabla E2. Respuesta a la dosis de S1218 a las cuatro horas con PHMB, en tampón de fosfato.**

microbio	S.	P.	S.	C.	F.
Ej. N°	<i>aureus</i>	<i>aeruginosa</i>	<i>marcescens</i>	<i>albicans</i>	<i>solani</i>
control fosfato	1,4	1,2	1,1	0,6	0,4
Comp. Ej. G	2,3	2,4	2,0	0,7	0,3
25	>4,8	1,2	1,1	3,8	3,0
26	4,6	>4,7	>4,6	3,7	3,4

5 **Ejemplos 27 al 32.** Los datos del biocida de la Tabla F se obtuvieron a partir de un estudio de respuesta a la dosis a las cuatro horas para cada composición que incluye 125 ppm de S-1218 y las cantidades indicadas de L-1010P (en ppm) en una solución de control tamponada que contiene borato sódico al 0,6% en peso, ácido glicólico al 0,2% en peso, Na<sub>2</sub>EDTA al 0,11% en peso, propilenglicol al 0,5% en peso, Tetronic®1107 al 1,0% en peso, Zwittergent®3-10 al 0,05% en peso y cloruro sódico al 0,26% en peso.

10

**Tabla F. Respuesta a la dosis de L-1010P a las cuatro horas con S-1218**

microbio	S.	P.	S.	C.	F.
Ej. N°	<i>aureus</i>	<i>aeruginosa</i>	<i>marcescens</i>	<i>albicans</i>	<i>solani</i>
control	1,4	1,2	1,5	0,7	0,5
27. (0)	2,9	>4,7	1,7	3,4	>4,4
28. (100)	>4,8	>4,7	>4,6	4,7	>4,4
29. (75)	>4,8	>4,7	4,1	4,5	>4,4
30. (50)	>4,8	>4,7	4,4	3,1	>4,4
31. (25)	3,1	>4,7	2,2	3,6	>4,4
32. (12,5)	3,2	2,2	1,1	0,5	>4,4

15

Los datos del biocida de la Tabla G se obtuvieron a partir de un estudio de respuesta a la dosis a las cuatro horas para cada composición que incluye 100 ppm de L-1010P y las cantidades indicadas de S-1218 (en ppm) en una solución de control tamponada que contiene borato sódico al 0,6% en peso, ácido glicólico al 0,2% en peso, Na<sub>2</sub>EDTA al 0,11% en peso, propilenglicol al 0,5% en peso, Tetronic®1107 al 1,0% en peso, Zwittergent®3-10 al 0,05% en peso y cloruro sódico al 0,26% en peso.

20

**Tabla G. Respuesta a la dosis de S-1218P a las cuatro horas con L-1010P**

microbio	S.	P.	S.	C.	F.
Ej. N°	<i>aureus</i>	<i>aeruginosa</i>	<i>marcescens</i>	<i>albicans</i>	<i>solani</i>
control	1,4	1,2	1,5	0,7	0,5
33. (0)	>4,8	>4,7	2,6	1,2	2,2
34. (100)	>4,8	4,7	4,3	2,1	3,9
35. (75)	>4,8	>4,7	>4,6	3,2	>4,4
36. (50)	4,8	>4,7	3,5	2,5	>4,4
37. (25)	>4,8	>4,7	3,6	1,6	4,1

25

Los datos del biocida de la Tabla H se obtuvieron a partir de un estudio de respuesta a la dosis a las cuatro horas para cada composición que incluye 100 ppm de L-1010P y las cantidades indicadas de S-1218 (en ppm) en una solución de control tamponada que contiene borato sódico al 0,6% en peso, ácido glicólico al 0,2% en peso, Na<sub>2</sub>EDTA al 0,11% en peso, propilenglicol al 0,5% en peso, Tetronic®1107 al 1,0% en peso, Zwittergent®3-10 al 0,05% en peso y cloruro sódico al 0,26% en peso.

Tabla H. Datos del biocida a las cuatro horas con S-1218P y L-1010P

Ej. N°	S1218 (ppm)	L1010P (ppm)	S. <i>aureus</i>	P. <i>aeruginosa</i>	S. <i>marcescens</i>	C. <i>albicans</i>	F. <i>solani</i>
control	--	--	1,4	1,2	1,5	0,7	0,5
38	100	80	>4,8	>4,7	>4,6	3,6	>4,4
39	75	60	>4,8	>4,7	>4,6	2,6	3,2
40	50	40	>4,8	>4,7	2,7	1,7	3,1
41	25	20	4,1	3,6	1,8	0,9	1,6

Una atenta revisión de los datos del biocida de las Tablas F, G y H indica que una composición que comprende tanto S-1218 como L-1010P posee una excelente actividad biocida hacia los cinco microorganismos ensayados. S-1218 demuestra una actividad biocida excelente frente a los hongos *F. solani* y *C. albicans*, mientras que L-1010P demuestra que tiene una excelente actividad biocida tanto frente a *S. aureus* como a *S. marcescens*. Por lo tanto, una composición que contiene tan poco como 75 ppm de S-1218 y 50 ppm de L-1010P muestra que tiene una actividad biocida muy fuerte frente a todos los cinco microorganismos.

- 10 **Ejemplos 42 al 44.** Los datos del biocida de la Tabla J se obtuvieron a partir de un estudio de respuesta a la dosis a las cuatro horas (con un 10% de suciedad orgánica) para cada una de las composiciones indicadas. Las composiciones de los Ejemplos 42-44 incluyen 100 ppm de S-1218 y las cantidades indicadas (en ppm) de policuaternio-1 en una solución de BBS (control). El Ejemplo comparativo A es una solución de BBS con 100 ppm de S-1218 (no PQ-1). Los Ejemplos comparativos B a D son soluciones de BBS con las cantidades indicadas de
- 15 policuaternio-(PQ-1) (no S12-18).

Tabla J. Datos del biocida a las cuatro horas con S-1218 y con policuaternio-1

Ej. N°	PQ-1 (ppm)	S. <i>aureus</i>	P. <i>aeruginosa</i>	S. <i>marcescens</i>	C. <i>albicans</i>	F. <i>solani</i>
control	--	1,4	1,1	1,2	0,7	0,6
comp. A	--	>4,9	2,9	1,8	2,6	2,6
comp. B	2,5	3,9	3,3	3,6	2,1	2,6
comp. C	5	4,6	4,6	4,0	2,6	3,3
comp. D	10	4,1	>4,6	3,9	3,2	3,6
42	2,5	4,7	>4,6	>4,7	3,3	3,2
43	5	>4,9	>4,6	>4,7	4,5	4,1
44	10	>4,9	>4,6	>4,7	4,1	>4,1

- 20 **Ejemplos 45 al 48.** Los datos del biocida de la Tabla K se obtuvieron a partir de un estudio de respuesta a la dosis a las cuatro horas (con un 10% de suciedad orgánica) para cada una de las composiciones indicadas. Las composiciones de los Ejemplos 45-48 incluyen 55 ppm de L-1010P y de las cantidades indicadas (en ppm) de S1218. La formulación de la base incluía borato sódico al 0,6% en peso, ácido bórico al 0,25% en peso, ácido cítrico al 0,15% en peso, Na<sub>2</sub>EDTA al 0,025% en peso, propilenglicol al 0,5% en peso, Tetricon®1107 al 1,0% en peso, Dequest®2016 0,10% en peso y cloruro sódico al 0,30% en peso.
- 25

Tabla K. Datos del biocida a las cuatro horas con L-1010P y S-1218

Ex. No	S-1218 (ppm)	S. <i>aureus</i>	P. <i>aeruginosa</i>	S. <i>marcescens</i>	C. <i>albicans</i>	F. <i>solani</i>
45	37,5	>4,8	>4,8	3,7	3,2	4,3
46	45	>4,8	>4,8	3,2	3,5	4,1
47	50	4,5	>4,8	3,5	3,6	4,3
48	55	>4,8	>4,8	3,3	3,7	4,1

**Ejemplos 49 al 53.** Los datos del biocida de la Tabla L se obtuvieron a partir de un estudio de respuesta a la dosis a las cuatro horas (con un 10% de suciedad orgánica) para cada una de las composiciones indicadas. Las composiciones de los Ejemplos 45-48 incluyen 37,5 ppm de S-1218 y las cantidades indicadas (en ppm) de L-1010P. La formulación de la base incluía borato sódico al 0,9% en peso, ácido cítrico al 0,3% en peso, Na<sub>2</sub>EDTA al 0,025% en peso, propilenglicol al 0,5% en peso, Tetronic®1107 al 1,0% en peso, Dequest®2016 0,10% en peso y cloruro sódico al 0,10% en peso.

**Tabla L. Datos del biocida a las cuatro horas con L-1010P y S-1218**

Ej. N°	L-1010P (ppm)	S. <i>aureus</i>	P. <i>aeruginosa</i>	S. <i>marcescens</i>	C. <i>albicans</i>	F. <i>solani</i>
49	55	>4,8	>4,6	4,1	2,6	>4,3
50	60	4,2	>4,6	4,2	2,9	4,1
51	65	4,8	>4,6	4,2	3,2	>4,3
52	75	>4,8	>4,6	4,6	3,1	>4,3
control base	-	1,3	1,1	1,1	0,5	1,0
OF® Replenish	-	3,1	>4,6	2,8	1,2	3,7

#### 10 Estudio de Citotoxicidad - Ensayo de Permeabilidad con Fluoresceína Sódica

Como se ha demostrado mediante los datos presentados en las Figuras 1 a 3, las composiciones de la presente invención presentan una tinción similar, e incluso menor, que las dos soluciones comerciales para el cuidado de las lentes de contacto, OptiFree®Express y OptiFree®Replenish, comercializadas por Alcon Laboratories, Inc.

15 Se siembra una suspensión celular de 0,5 ml que contiene  $2 \times 10^5$  células en inserciones de 12 mm de Millicell™ HA (Millipore, Bedford, Massachusetts). Las inserciones se transfieren a placas de 24 pocillos que contienen 0,5 ml de medio (MEM o DMEM/F12) por pocillo. Las placas se incuban a 37 °C con un cinco por ciento de CO<sub>2</sub> durante seis días. El medio recién preparado se añade a los pocillos y a las inserciones los días dos a seis. En el sexto día, las inserciones se usan para el ensayo de permeabilidad.

20 Cada inserción preparada se aclara suavemente tres veces con aproximadamente de 1 a 1,5 ml de Solución Salina Balanceada de Hank (HBSS) sin rojo fenol, usando una jeringa de 10 ml sin aguja. Se añade una pequeña cantidad de la solución de ensayo (0,5 ml) para separar las inserciones que se colocan en una placa de 24 pocillos recién preparada. Se usan seis inserciones para cada solución de ensayo. Las inserciones se incuban en una cámara humidificada a 37 °C durante 30 minutos. Cada serie de muestras se manipulan secuencialmente para permitir un tiempo exacto del tratamiento y de las etapas posteriores. Después de la incubación, cada inserción se aclara individualmente cinco veces con aproximadamente de 2 a 2,5 ml de HBSS usando una jeringa de 10 ml sin aguja.

30 Se añade fluoresceína sódica (0,5 ml, 3 mg/100 ml en HBSS) a cada inserción. Las inserciones se colocan en una placa de 24 pocillos con 0,5 ml HBSS en cada pocillo y se incuban a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las inserciones se retiran de los pocillos, y se mide la cantidad de fluoresceína sódica usando a fluorómetro a una excitación de 485 nm y una emisión de 535 nm. La fluoresceína residual se elimina lavando la monofase tres veces con HBSS y se incuban los cultivos durante 24 horas. Después del periodo de recuperación, se mide de nuevo la permeabilidad con fluoresceína sódica de los cultivos.

#### Purificación de los polialquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos (L-1010P) y de los alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos (S-1218) por diálisis

40 **S-1218 dializado.** Se diluyeron 200 ml de S-1218 a 300 ml con agua para reducir la viscosidad de la solución. La solución anterior se puso en una membrana con peso molecular límite (MWCO) 500 y se dializó de 16 a 24 h. Se difundió un gran volumen de agua en la membrana dando como resultado un volumen total de aproximadamente 1500 ml. Se retiró el agua al vacío hasta un volumen de aproximadamente 300 ml. La solución se liofilizó durante un mínimo de 24 h, y se recuperaron 37 g del sólido cristalino.

45 **L-1010P dializado.** Se pusieron 400 ml de L-1010P en un catéter para entubado con MWCO 500 durante 16 a 24 h. De nuevo se recuperó un gran volumen de solución (aproximadamente 1500 ml). Esta se redujo hasta aproximadamente 300 ml y se congeló en seco durante un mínimo de 24 h. Se recuperaron 34 g de un sólido ligeramente pegajoso.

50 Se extrajeron con diclorometano aproximadamente 100 mg del S-1218 y L-1010P dializado. El extracto se derivatizó con BSTFA para formar los trimetilsilil éteres de los alcoholes grasos residuales para mejorar después de la separación y obtener límites de detección menores para los alcoholes grasos. El límite de detección para este

método es aproximadamente 1 ppm (ug de alcohol/gm Suga-Quat) en la muestra. Se supuso que las muestras críticas contenían un 30% de sólidos para los cálculos.

- 5 La Tabla M proporciona una lista de los niveles de alcohol graso reactivo en la fuente comercial de alquilglicósidos y de alquilglicósidos dializados. Los resultados analíticos indican que, para el S1218 antes y después de la diálisis, el punto de corte para la diálisis es aproximadamente el alcohol C<sub>12</sub>. Por lo tanto, se necesita probablemente una membrana límite superior para retirar los alcoholes grasos superiores en este material. Los datos analíticos indican que para el L-1010P antes y después de la diálisis sugiere que un punto de corte para la diálisis está aproximadamente en el alcohol C<sub>12</sub>, aunque la diálisis fue más satisfactoria para el L-1010P que para el S1218. Los solicitantes están en el proceso de optimización de la purificación de los alquilglucósidos comerciales para retirar los alcoholes grasos reactivos.

**Tabla M: Concentraciones residuales de alcohol graso en ppm (ug de alcohol/gm Suga®Quat)**

	C <sub>8</sub> OH	C <sub>10</sub> OH	C <sub>12</sub> OH	C <sub>14</sub> OH	C <sub>16</sub> OH	ppm total
S-1218 dial.	0	0	533	379	592	1504
S-1218	7	12	862	182	56	1119
L-1010P dial.	16	36	324	79	5	459
L-1010P	1145	1024	1491	140	14	3815

15 Ensayo de Compatibilidad de Lentes

- Los datos de compatibilidad de lentes se obtuvieron de acuerdo con el Protocolo de Ensayo ISO 11981. Los datos de compatibilidad de lentes de la Tabla N indican que a 30 ciclos la presencia de los alcoholes grasos reactivos en la fuente comercial de L-1010P produce una dilatación muy significativa en las lentes de contacto comerciales de hidrogel de silicona. Lo que es más importante, la dilatación de las lentes no es reversible cuando la lente se coloca en solución salina tamponada. De manera interesante, no se observa una dilatación en las lentes de contacto de hidrogel sin silicona. La formulación de la solución incluía un 0,90% de borato sódico, un 0,30% de ácido cítrico, un 0,10% de NaCl, una 0,5% de propilenglicol, una 0,025% de EDTA, un 0,10% de HAP (30%) y 55 ppm de L-1010P.

25 **Tabla N. 30 Datos de compatibilidad del ciclo de la lente de las lentes comerciales con la fuente comercial de L-1010P**

Lentes de Contacto de Tipo Blando	Parámetro	Espec ISO	30 Ciclos	30 Ciclos Invertido
ACUVUE®2	Diámetro	± 0,20 mm	En especificación	na
	Curva Base Estimada	± 0,20 mm	En especificación	
SofLens® 66 Toric	Diámetro	± 0,20 mm	En especificación	na
	Curva Base Estimada	± 0,20 mm	En especificación	
SofLens® 38	Diámetro	± 0,20 mm	En especificación	na
	Curva Base Estimada	± 0,20 mm	En especificación	
ACUVUE® ADVANCE	Diámetro	± 0,20 mm	0,902	0,761
	Curva Base Estimada	± 0,20 mm	0,639	0,560
ACUVUE® OASYS	Diámetro	± 0,20 mm	0,892	0,789
	Curva Base Estimada	± 0,20 mm	0,511	0,489
NIGHT& DAY®	Diámetro	± 0,20 mm	0,449	0,387
	Curva Base Estimada	± 0,20 mm	0,382	0,349
O <sub>2</sub> OPTIX®	Diámetro	± 0,20 mm	0,583	0,494
	Curva Base Estimada	± 0,20 mm	0,441	0,390

Lentes de Contacto de Tipo Blando	Parámetro	Espec ISO	30 Ciclos	30 Ciclos Invertido
PureVision®	Diámetro	± 0,20 mm	0,297	0,294
	Curva Base Estimada	± 0,20 mm	0,289	0,273
Biofinity®	Diámetro	± 0,20 mm	0,825	0,792
	Curva Base Estimada	± 0,20 mm	0,622	0,619
na - no aplicable porque el resultado del ciclo estaba dentro de la especificación				

Una comparación de los datos de compatibilidad de las lentes de la Tabla P1 y de la Tabla P2 indica que la presencia de los alcoholes grasos reactivos en la fuente comercial de L-1010P comienza a dilatar las lentes de hidrogel de silicona con la excepción de las lentes de Pure-Vision®. Incluso a 7 ciclos para una formulación de una solución dada, la fuente comercial de L-1010P muestra una dilatación más significativa que la de L-1010P que se purificó por diálisis. La formulación de la solución incluía un 0,90% de borato sódico, un 0,30% de ácido cítrico, un 0,10% de NaCl, un 0,5% de propilenglicol, un 0,025% de EDTA, un 0,10% de HAP (30%) y 55 ppm de L-1010P.

**Tabla P1. 15 Datos de compatibilidad del ciclo de la lente de las lentes de contacto comerciales de hidrogel de silicona con la fuente comercial de L-1010P**

Lentes de Contacto de Tipo Blando	Parámetro	Espec ISO	7 Ciclos	15 Ciclos	15 ciclos Inv.
ACUVUE® ADVANCE	Diámetro	± 0,20 mm	0,131	0,377	0,311
	Curva Base Est.	± 0,20 mm	0,118	0,296	0,260
ACUVUE® OASYS	Diámetro	± 0,20 mm	0,146	0,312	0,351
	Curva Base Est.	± 0,20 mm	0,121	0,181	0,253
NIGHT & DAY®	Diámetro	± 0,20 mm	0,121	0,198	0,178
	Curva Base Est.	± 0,20 mm	0,134	0,201	0,187
O <sub>2</sub> OPTIX™	Diámetro	± 0,20 mm	0,115	0,235	0,199
	Curva Base Est.	± 0,20 mm	0,107	0,202	0,173
PureVision®	Diámetro	± 0,20 mm	0,047	0,076	na
	Curva Base Est.	± 0,20 mm	0,033	0,081	
Biofinity®	Diámetro	± 0,20 mm	0,144	0,327	0,312
	Curva Base Est.	± 0,20 mm	0,153	0,304	0,284

**Tabla P2. 15 Datos de compatibilidad del ciclo de la lente de las lentes de contacto comerciales de hidrogel de silicona con L-1010P purificado por diálisis**

Lentes de Contacto de Tipo Blando	Parámetro	Espec ISO	7 Ciclos	15 Ciclos	15 ciclos Inv.
ACUVUE® ADVANCE	Diámetro	± 0,20 mm	0,073	0,206	0,188
	Curva Base Est.	± 0,20 mm	0,077	0,183	0,161
ACUVUE® OASYS	Diámetro	± 0,20 mm	0,102	0,259	0,247
	Curva Base Est.	± 0,20 mm	0,093	0,227	0,218
NIGHT & DAY®	Diámetro	± 0,20 mm	0,085	0,143	na
	Curva Base Est.	± 0,20 mm	0,086	0,149	
O <sub>2</sub> OPTIX™	Diámetro	± 0,20 mm	0,088	0,188	na
	Curva Base Est.	± 0,20 mm	0,085	0,154	

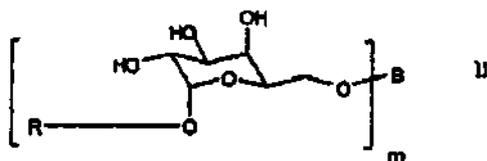
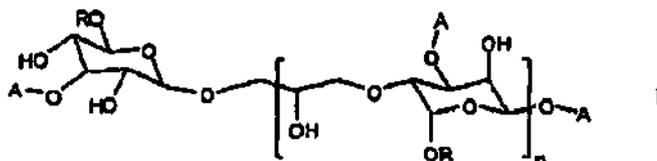
ES 2 389 869 T3

<b>Lentes de Contacto de Tipo Blando</b>	<b>Parámetro</b>	<b>Espec ISO</b>	<b>7 Ciclos</b>	<b>15 Ciclos</b>	<b>15 ciclos Inv.</b>
PureVision®	Diámetro	± 0,20 mm	0,062	0,070	na
	Curva Base Est.	± 0,20 mm	0,052	0,081	
Biofinity®	Diámetro	± 0,20 mm	0,110	0,238	0,240
	Curva Base Est.	± 0,20 mm	0,116	0,228	0,220

REIVINDICACIONES

1. Una solución para el cuidado de las lentes de contacto que comprende:

5 uno o más polialquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos de fórmula general I, uno o más alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos de fórmula general II o una cualquiera de las mezclas de los mismos



10 en las que R es alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub>;  
 A es -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>1</sup> X<sup>-</sup>, B es -CH<sub>3,m</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>1</sup> X<sup>-</sup>, en las que R<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> y X<sup>-</sup> es un contraanión común, n es un valor promedio de 1 a 6 y m es 1 ó 2;  
 15 un agente antimicrobiano catiónico seleccionado del grupo que consiste en poli(hexametilen biguanida) en una concentración de 0,05 ppm a 2 ppm, y policuaternio-1 en una concentración de 1 ppm a 10 ppm; y un sistema de tampón para mantener el pH de la composición de 7,2 a 8,5, en el que la composición se formula para limpiar y desinfectar las lentes de contacto.

20 2. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de la reivindicación 1 en la que el polialquildiamonio hidroxipropil alquilglucósido de fórmula general I se selecciona del grupo que consiste en

25 cloruro de poliestearildiamoniohidroxipropil laurilglucósidos (S-1210P),  
 cloruro de poliestearildiamoniohidroxipropil decilglucósidos (S-1010P),  
 cloruro de polilaurildiamoniohidroxipropil laurilglucósidos (L-1210P), y  
 cloruro de polilaurildiamoniohidroxipropil decilglucósidos (L-1010P).

3. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de las reivindicaciones 1 ó 2 en la que el alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósido de fórmula general II se selecciona del grupo que consiste en

30 cloruro de estearildiamonio hidroxipropil laurilglucósidos (S-1218),  
 cloruro de estearildiamonio hidroxipropil decilglucósidos (S-1010),  
 cloruro de estearildiamonio hidroxipropil laurilglucósidos (S-1210),  
 cloruro de laurildiamonio hidroxipropil laurilglucósidos (L-1210), y  
 cloruro de laurildiamonio hidroxipropil decilglucósidos (L-1010).

35 4. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el alquilglucósido de fórmula general I ó de fórmula general II está presente en la solución desde el 0,001% hasta el 0,03% en peso.

40 5. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la que el uno o más alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósido incluye estearildiamonio hidroxipropil laurilglucósido (S-1218).

45 6. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la que el uno o más polialquildiamonio hidroxipropil alquilglucósido incluye polilaurildiamonio hidroxipropil decilglucósido (L-1010P).

7. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de la reivindicación 1 que comprende cloruro de estearildiamonio hidroxipropil laurilglucósido (S-1218) y polilaurildiamoniohidroxipropil decilglucósido (L1010P).

50 8. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la que el agente antimicrobiano es poli(hexametilen biguanida).

9. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la que el agente antimicrobiano es poliquaternio-1.
- 5 10. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la que el agente antimicrobiano es poliquaternio-1 en una concentración de 1 ppm a 3 ppm.
- 10 11. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la que el uno o más alquilglucósidos de fórmula general I ó de fórmula general II está presente del 0,001% al 0,03% en peso, y la solución incluye adicionalmente de 0,3 a 1,3 ppm de poli (hexametilen biguanida), y un tipo de copolímero de bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) de tensioactivo no iónico.
- 15 12. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende adicionalmente un agente de comodidad que se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil guar y ácido hialurónico.
- 20 13. Una solución para el cuidado de las lentes de contacto que comprende uno o más alquildiamonio hidroxipropil alquilglucósidos en la que la solución básicamente está libre de alcoholes grasos reactivos.
14. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de la reivindicación 13 que comprende cloruro de estearildiamonio hidroxipropil laurilglucósidos (S-1218).
15. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de la reivindicación 13 que comprende cloruro de estearildiamonio hidroxipropil laurilglucósidos (S-1218) y polilaurildiamoniohidroxipropil decilglucósido (L-1010P).
- 25 16. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 que comprende adicionalmente poli(hexametilen biguanida) en una concentración de 0,05 ppm a 2 ppm.
- 30 17. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16 que comprende adicionalmente poliquaternio-1 en una concentración de 1 ppm a 10 ppm.
18. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 16 que comprende adicionalmente poliquaternio-1 en una concentración de 1 ppm a 3 ppm.
- 35 19. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18 que comprende adicionalmente un agente de comodidad que se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxilpropil guar y ácido hialurónico.

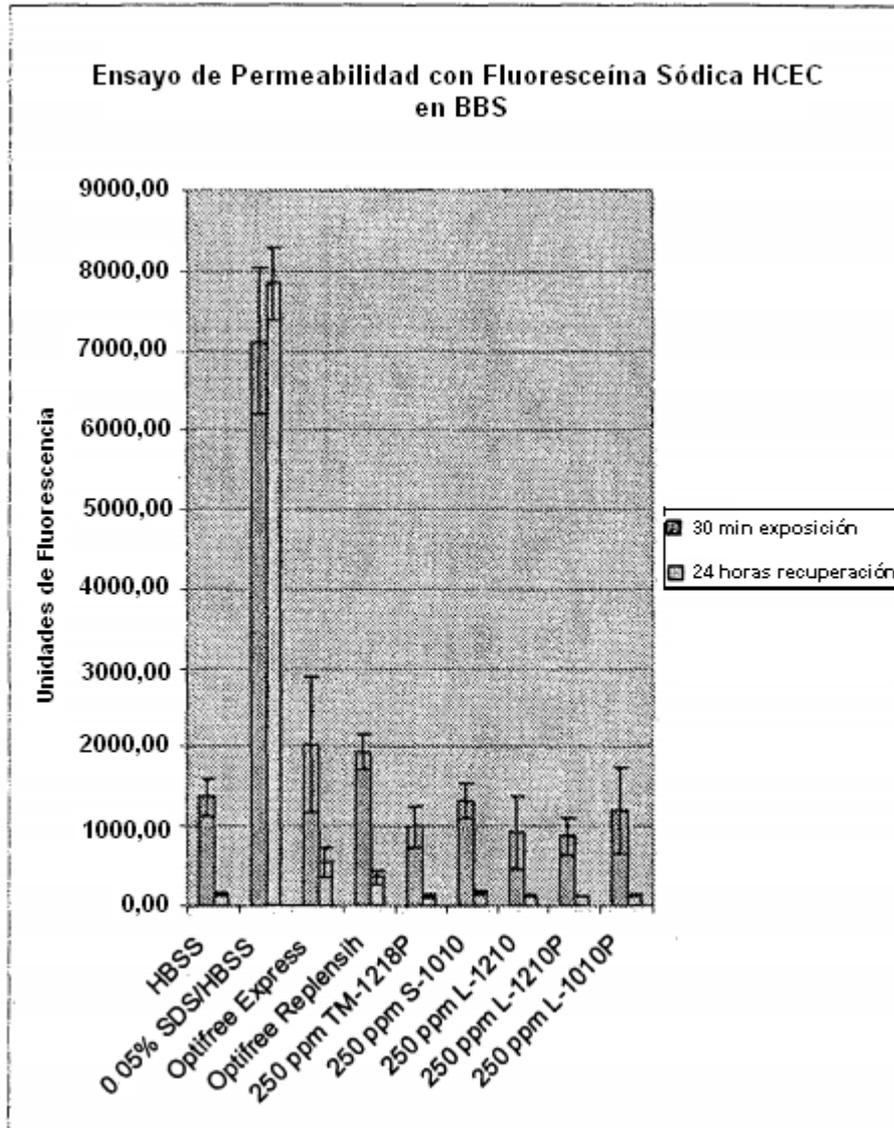
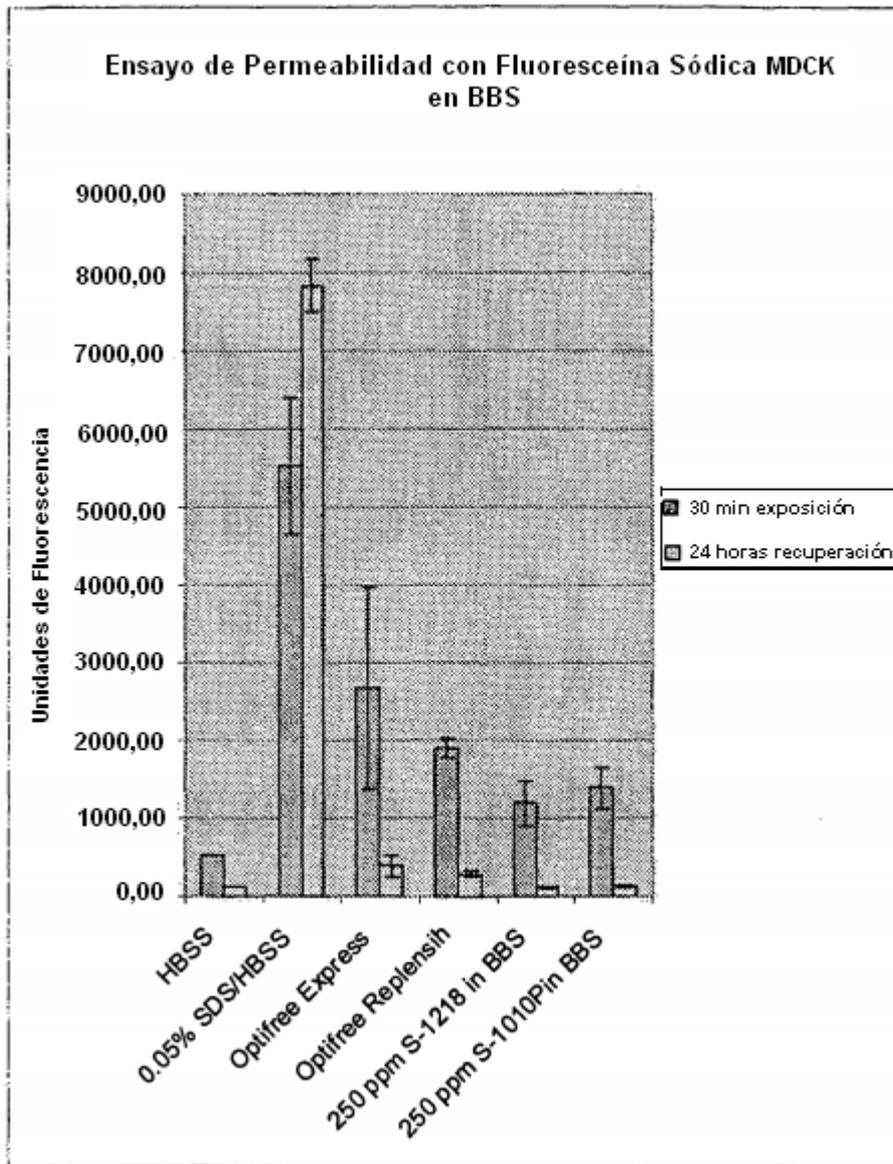
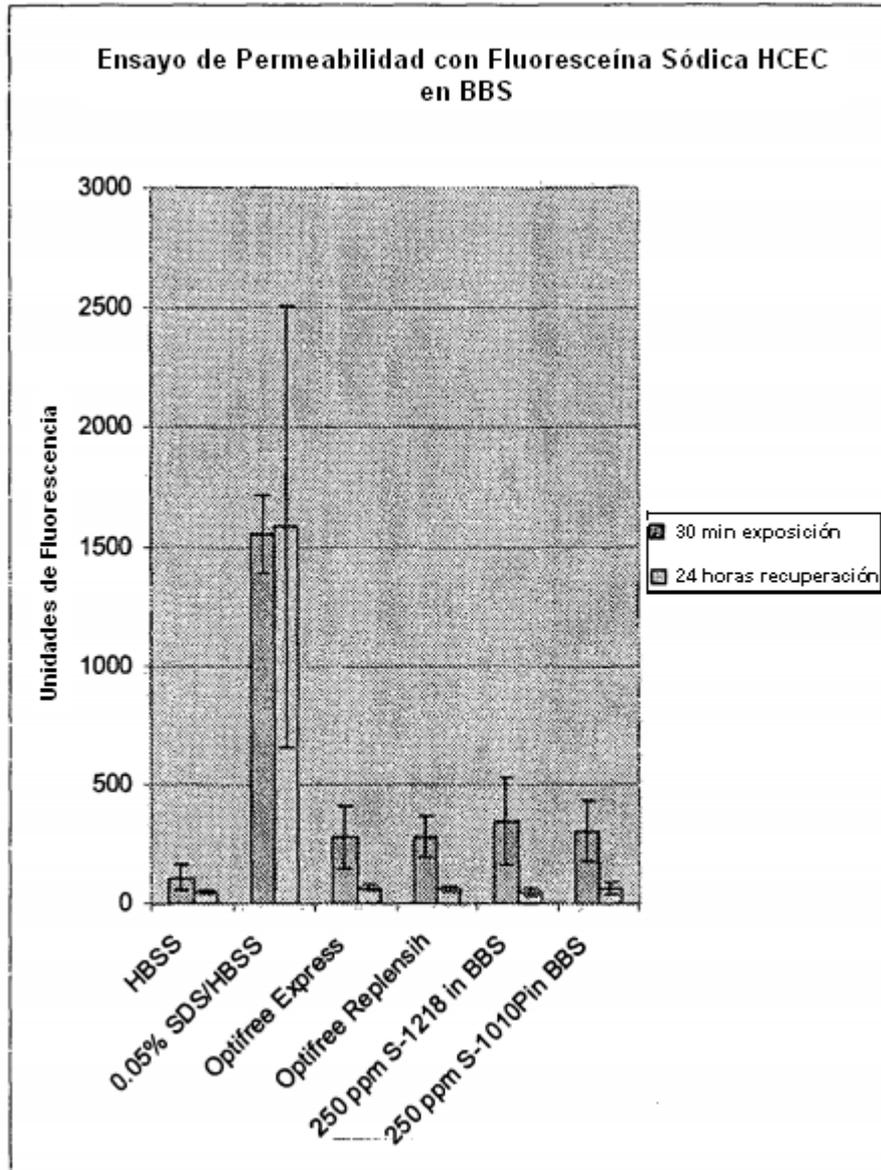


Figura 1



- Figura 2



**Figura 3**

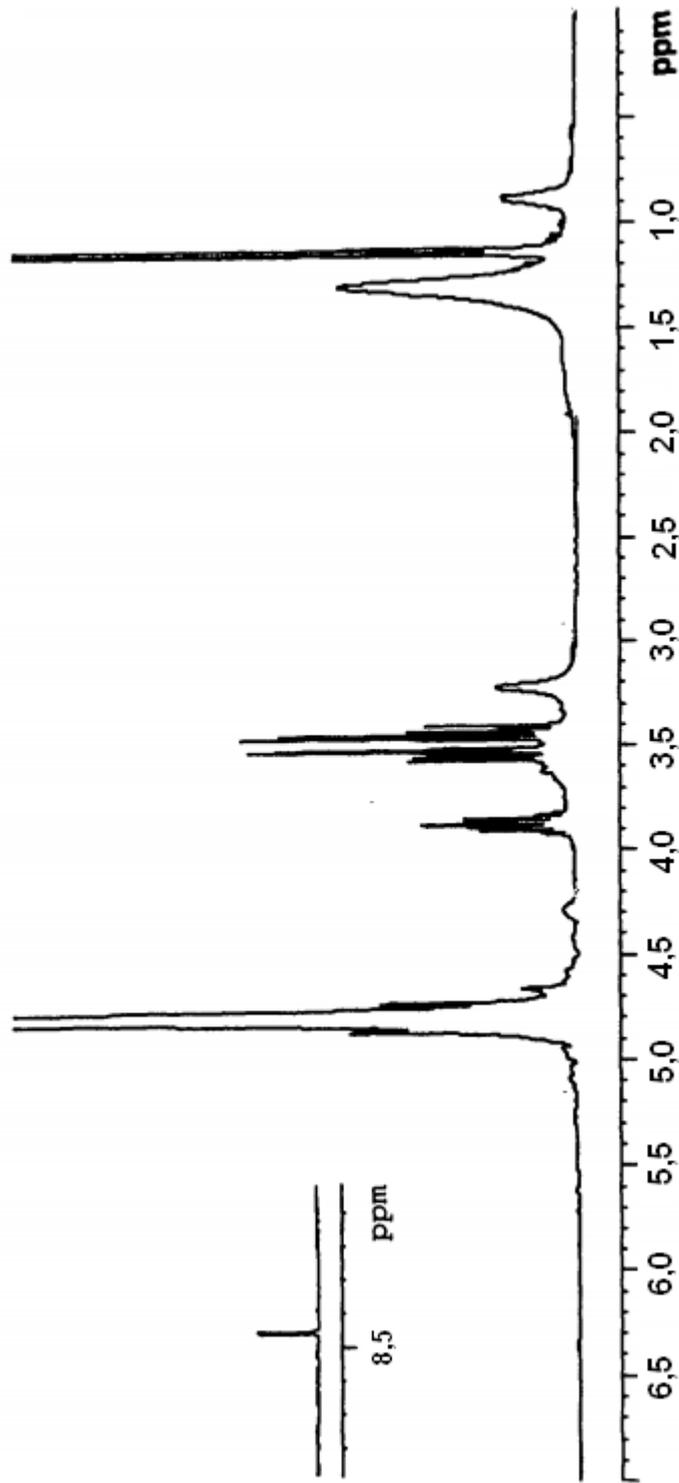


FIGURA 4A

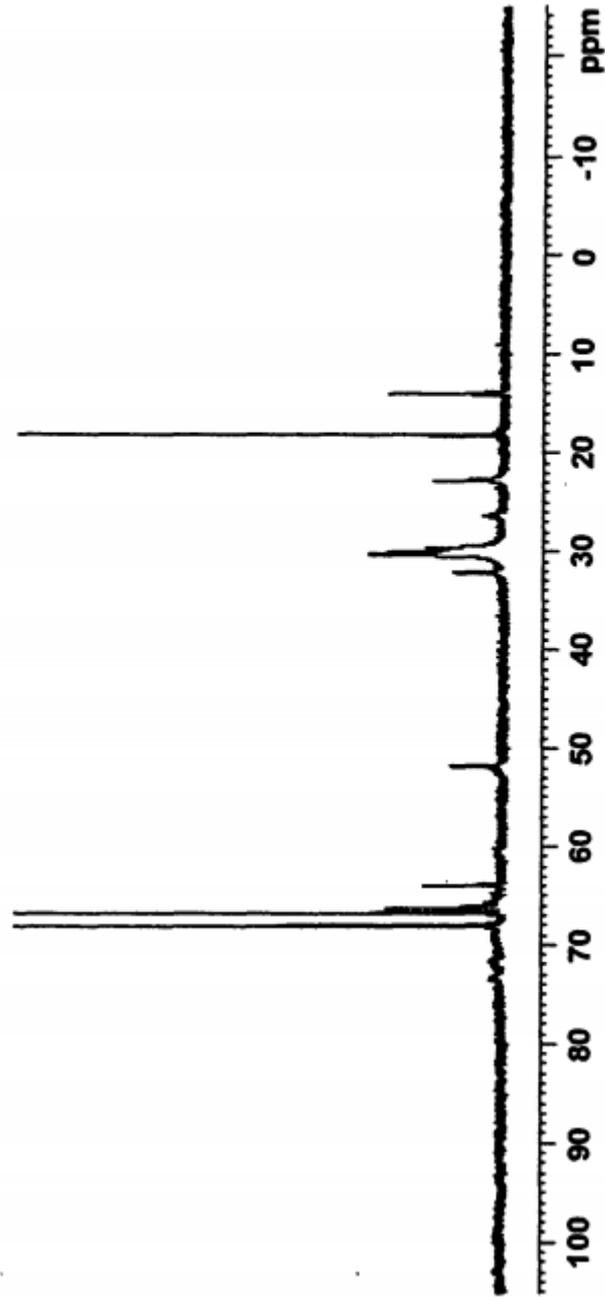


FIGURA 4B

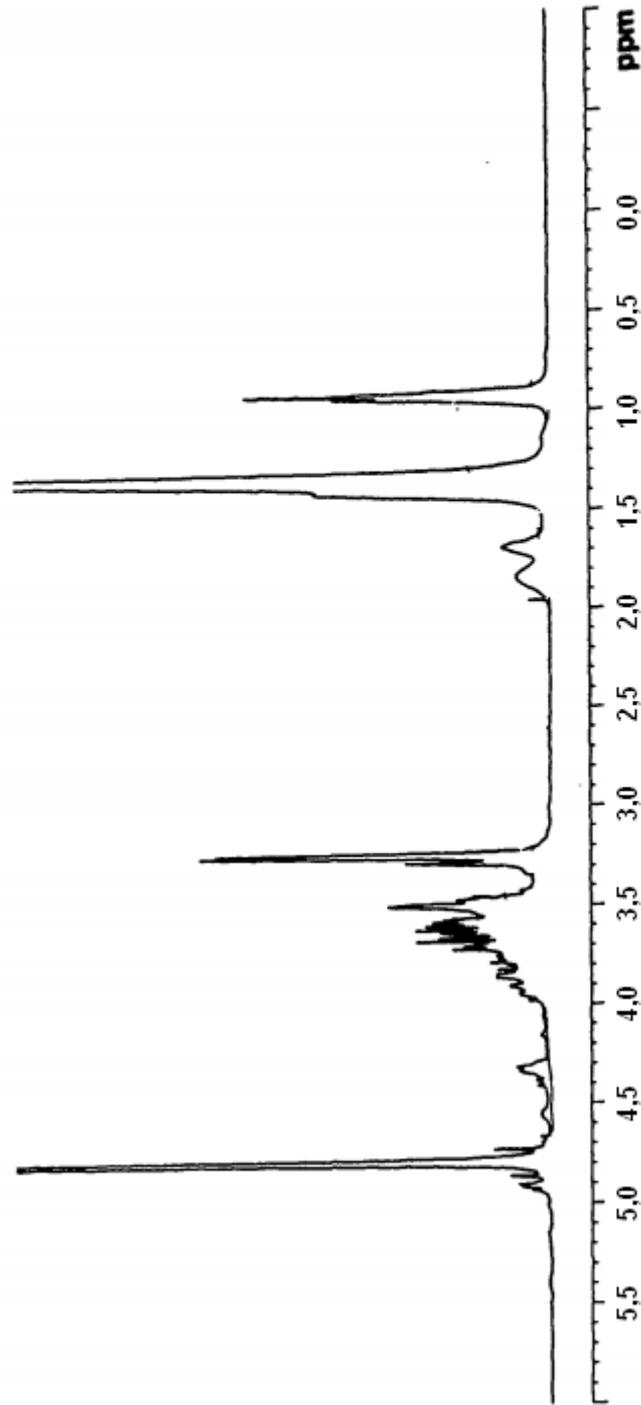


FIGURA 5A

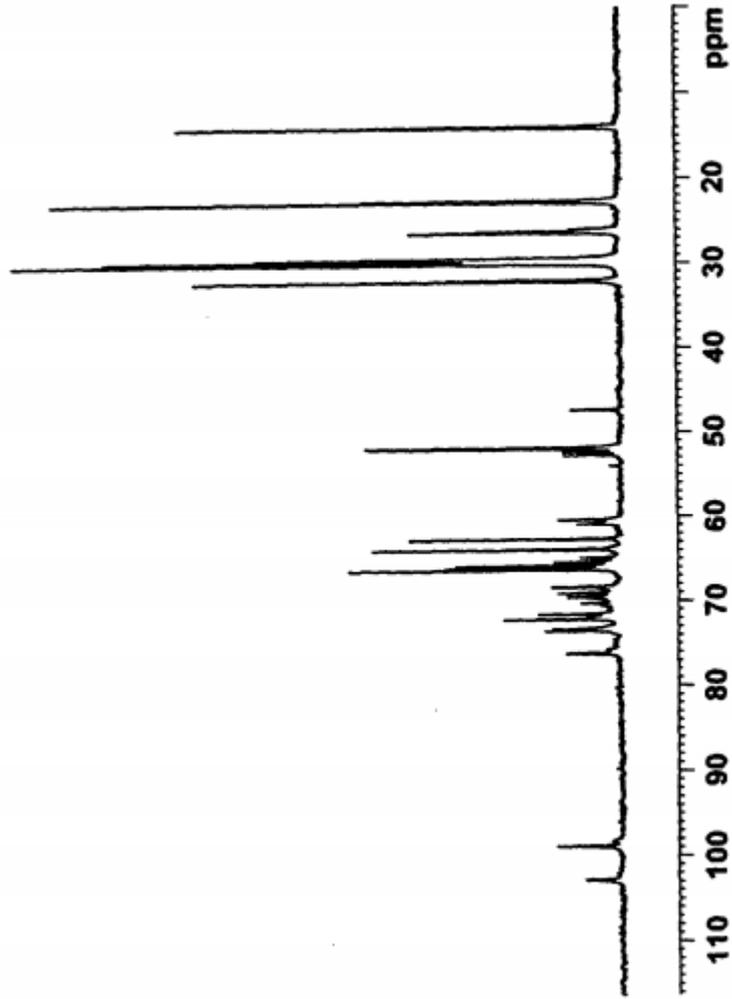


FIGURA 5B