

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 770**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
C11D 1/00 (2006.01)
B65B 25/00 (2006.01)
A61L 12/08 (2006.01)
A45C 11/00 (2006.01)
C11D 1/62 (2006.01)
C11D 3/37 (2006.01)
C11D 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08770629 .7**
96 Fecha de presentación: **11.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2170708**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2010**

54 Título: **Soluciones oftálmicas**

30 Prioridad:

22.06.2007 US 767045

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

27.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

27.12.2012

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
ONE BAUSCH & LOMB PLACE
ROCHESTER, NY 14604-2701, US**

72 Inventor/es:

**LAI, YU-CHIN y
LANG, WEIHONG**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 393 770 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 oftálmicas

- 5 La presente invención se refiere en general a soluciones oftálmicas tales como soluciones envasadas y soluciones multiusos.

2. Descripción de la técnica relacionada

- 10 Se conocen los copolímeros derivados de un monómero que soporta al menos un centro de carga positiva permanente y está etilénicamente insaturado. Por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos N^{os} 5.648.442; 5.705.583 y 5.783.650 dan a conocer un polímero que se puede obtener mediante copolimerización de un comonomero etilénicamente insaturado que contiene un grupo que soporta un centro de carga positiva permanente, que puede ser tanto catiónico como, de forma más preferible, de ion híbrido; y un comonomero etilénicamente insaturado que soporta un grupo iónico capaz de unirse a una superficie mediante interacción iónica. Estas patentes dan a conocer además que el polímero puede estar también copolimerizado con un monómero diluyente tal como N-vinilpirrolidona (NVP), hidroxil o polihidroxil (alc)acrilato, por ejemplo, sorbitol metacrilato. Estas patentes dan a conocer también que los productos poliméricos divulgados en las mismas son útiles para revestir una superficie tal como un implante, prótesis, membrana, catéter, lentes de contacto, lentes intraoculares, todos ellos producto terminado, para impartir biocompatibilidad. Se conoce un copolímero de ion híbrido para una composición de limpieza de lentes de contacto a partir del documento WO 99/2918.

- La Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos N^o 2002/0165324 ("la aplicación '324'") da a conocer un copolímero reticulado para uso como una lente de contacto que es que se puede obtener mediante polimerización de un monómero o monómeros diluyentes neutros, un monómero o monómeros que soportan un centro de una carga positiva permanente y un agente de reticulación bifuncional o trifuncional. La aplicación '324' da a conocer además que el monómero diluyente puede ser NVP o hidroxialquil (alc)acrilato, por ejemplo, 2-hidroxietil(alc)acrilato y el monómero o monómeros que soportan un centro de carga positiva permanente puede ser catiónico o de ion híbrido.

- Se utilizan envases de tipo blíster y viales de vidrio para envasar individualmente cada lente de contacto blanda para la venta al usuario. Se utiliza comúnmente solución salina o agua desionizada para guardar la lente en los envases de tipo blíster, tal como se menciona en diversas patentes relacionadas con el envasado o la fabricación de lentes de contacto. Debido a que el material de la lente puede tender a pegarse a sí mismo y al envase de la lente, algunas veces se han formulado soluciones de envasado para envases de tipo blíster para reducir o eliminar el plegado y el pegado de las lentes. Por este motivo, se ha utilizado alcohol polivinílico (PVA) en las soluciones de envasado de las lentes de contacto.

- Se ha indicado que si una lente se limpia vigorosamente antes de la inserción, el fluido lacrimal puede humedecer adecuadamente la lente. Además, las dificultades de añadir un tensioactivo a la solución de envasado, que incluyen la posibilidad de disminuir la vida en almacenamiento y/o las reacciones adversas durante la esterilización térmica, han limitado adicionalmente el uso de tensioactivos en la solución de envasado con el fin de proporcionar algún efecto posible o marginal en la comodidad de las lentes. Es solo después de que una lente se ha llevado puesta, cuando se han depositado proteínas u otros depósitos sobre la superficie de las lentes, cuando se han usado los tensioactivos en soluciones normalizadas para el cuidado de las lentes.

- Es muy deseable que las lentes de contacto sean tan cómodas como sea posible para las personas que las utilizan. Los fabricantes de lentes de contacto están trabajando continuamente para mejorar la comodidad de las lentes. No obstante, muchas personas que llevan puestas lentes de contacto siguen experimentando sequedad o irritación ocular a lo largo del día y particularmente hacia el final del día. Una lente insuficientemente humedecida en cualquier punto temporal producirá una significativa incomodidad a la persona que lleva puesta la lente. Aunque se pueden usar gotas hidratantes según sea necesario para aliviar dicha incomodidad, sería ciertamente deseable en primer lugar si dicha incomodidad no surgiera.

- De acuerdo con esto, sería deseable proporcionar un sistema de envasado mejorado para almacenar los dispositivos oftálmicos tales como unas lentes oftálmicas que sean cómodas de llevar en un primer uso real y que permita, un uso prolongado de las lentes sin irritación u otros efectos adversos sobre la córnea. Sería deseable adicionalmente proporcionar soluciones mejoradas para el cuidado de la lente que se puedan instilar directamente en el ojo de tal manera que rehidraten la lente de contacto mientras se lleva puesta, o se instilan indirectamente en el ojo, tales como las soluciones de tratamiento de lentes de contacto para tratar la lente de contacto antes de que la lente se inserte en el ojo.

Resumen de la presente invención

- 65 De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un sistema de envasado para el almacenamiento de un dispositivo oftálmico tal como se define en la reivindicación 1 que comprende un recipiente

5 cerrado herméticamente que contiene uno o más dispositivos oftálmicos sin usar sumergidos en una solución de envasado acuosa que comprende un producto de polimerización obtenido a partir de una mezcla monomérica que comprende (a) un monómero que soporta al menos un centro de carga positiva permanente y (b) un monómero no iónico etilénicamente insaturado, en el que la solución tiene una osmolalidad de aproximadamente 200 mOsm/kg un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 y está esterilizado térmicamente.

De acuerdo con otra realización de la presente invención tal como se define en la reivindicación 12, se proporciona un procedimiento de tratamiento de un dispositivo biomédico, comprendiendo el procedimiento:

10 poner en contacto un dispositivo biomédico con una solución que comprende un producto de polimerización obtenido a partir de una mezcla monomérica que comprende (a) un monómero que soporta un centro de carga positiva permanente y (b) un monómero no iónico etilénicamente insaturado.

15 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención tal como se define en la reivindicación 16, se proporciona una solución multiobjetivo oftálmicamente estable que comprende (a) un copolímero que comprende uno o más primeros segmentos monoméricos que tienen una carga catiónica y uno o más segundos segmentos monoméricos no iónicos, y (b) un vehículo oftálmicamente aceptable para el copolímero.

20 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La presente invención se dirige a soluciones oftálmicas previstas para la aplicación en el ojo o previstas para el tratamiento de un dispositivo biomédico que se va a poner en contacto con el ojo tal como una lente de contacto. Las soluciones oftálmicas incluyen específicamente composiciones para la instilación directa en el ojo, que incluyen soluciones de gotas para el ojo tales como para el tratamiento de la sequedad del ojo, y soluciones de tratamiento para lentes de contacto destiladas directamente en el ojo tal como para rehidratar una lente de contacto mientras se lleva puesta, así como las que se consideran también como una solución multiusos. Las composiciones oftálmicas incluyen también composiciones instiladas indirectamente en el ojo, tal como soluciones de tratamiento de lentes de contacto para el tratamiento de las lentes de contacto antes de que la lente se inserte en el ojo o una solución de envasado para el almacenamiento de las lentes.

30 Las soluciones oftálmicamente aceptables de acuerdo con la presente invención son fisiológicamente compatibles. Específicamente, las composiciones deben ser "oftálmicamente seguras" para el uso con lentes de contacto, lo que significa que una lente de contacto tratada con la solución es generalmente adecuada y segura para la colocación directa en el ojo sin enjuagar, esto es, la solución es segura y cómoda para el contacto diario con el ojo mediante una lente de contacto que se ha hidratado con la solución. Una composición oftálmicamente segura tiene una tonicidad y pH que son compatibles con el ojo, y comprende materiales, y cantidades de los mismos, que no son citotóxicos de acuerdo con los estándares de la norma ISO (International Standards Organization) y las regulaciones de la FDA de los Estados Unidos. Las composiciones deben ser estériles de tal manera que se debe demostrar estadísticamente la ausencia de contaminantes microbianos en el producto antes de la liberación hasta el grado necesario para dichos productos.

45 En general, las soluciones oftálmicas de la presente invención incluirán al menos un producto de polimerización obtenido a partir de una mezcla monomérica que comprende (a) un monómero que soporta al menos un centro de carga positiva permanente y (b) un monómero no iónico etilénicamente insaturado. El comonómero que soporta el centro de carga positiva permanente es un monómero de ion híbrido. El monómero incluye en su estructura no solo un centro de carga positiva permanente sino también un centro de carga negativa.

50 Los ejemplos representativos de un monómero que soporta al menos un centro de carga positiva tienen la Fórmula general I:

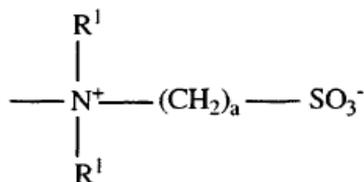


55 en la que B es un enlace, un alquileo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido o un oxaalquileo sustituido o no sustituido, o una cadena de oligooaalquileo sustituido o no sustituido; X es un grupo que soporta un centro de carga positiva permanente e Y es un grupo polimerizable etilénicamente insaturado.

60 En general, el grupo X que soporta un centro de carga positiva permanente puede ser de la fórmula general: $-Z^1-N^+(R^1)_3$, $-Z^1-P^+(R^2)_3$, $-Z^1-S^+(R^2)_2$, o $-Z^1-Het^+$, en la que Z^1 es un grupo alquileo sustituido o no sustituido de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, grupo arileno disustituido, sustituido o no sustituido, grupo alquilenarileno sustituido o no sustituido, grupo arilenalquileo sustituido o no sustituido, grupo alquilenaril alquileo sustituido o no sustituido, grupo cicloalquileo sustituido o no sustituido, grupo alquilencicloalquilo sustituido o no sustituido, grupo cicloalquil alquileo sustituido o no sustituido o grupo alquilencicloalquil alquileo sustituido o no sustituido; R^1 es de forma independiente hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido o no sustituido, preferiblemente metilo, o arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, o dos de los grupos R^1 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico alifático que contiene de 5 a 7 átomos, o los tres grupos R^1 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman una estructura de anillo

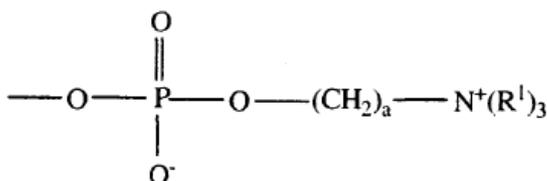
fusionado que contiene de 5 a 7 átomos en cada anillo; R² de forma independiente es R¹ o un grupo OR', en el que R¹ es tal como se ha definido anteriormente; y Het es un nitrógeno, fósforo o azufre aromático que contiene un anillo C₃-C₃₀ tal como, por ejemplo, piridina.

- 5 X es un grupo de ion híbrido, y el centro de carga positiva permanente puede incluir un grupo X que es de las Fórmulas generales IIA-IIE, en las que el grupo de Fórmula IIA es de la siguiente forma:



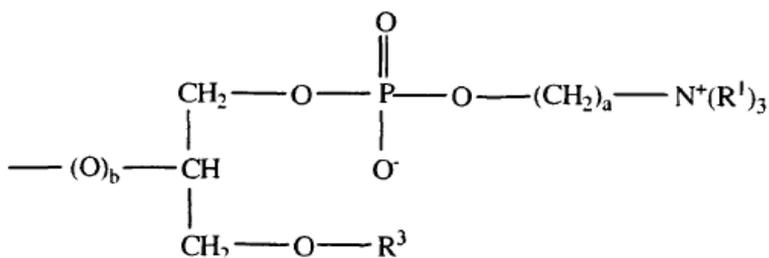
(IIA)

- 10 en la que a es 1 a 4 y R¹ tiene los significados anteriormente indicados; el grupo de Fórmula IIB es de la siguiente forma:



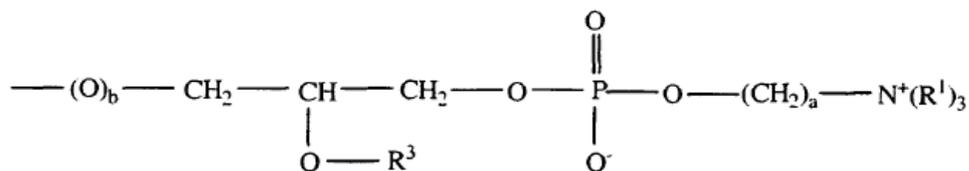
(IIB)

- 15 en la que a y R¹ tienen los significados anteriormente indicados; el grupo de Fórmula IIC es de la siguiente forma:



(IIC)

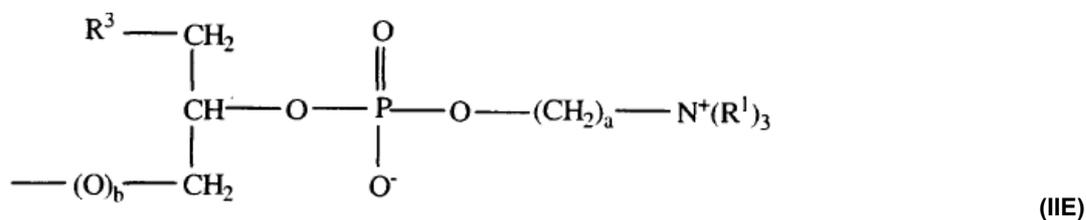
- 20 en la que a y R¹ tienen los significados anteriormente indicados, R³ es hidrógeno, un grupo de la fórmula general -C(O)B¹R⁴ en la que R⁴ es hidrógeno o metilo, B¹ es un enlace de valencia o un alquileo lineal o ramificado, un grupo oxaalquileo u oligo-oxaalquileo, o un grupo de la fórmula general -[C(O)]_c(CR⁵)_d(SiR⁶₂)(OSiR⁶₂)_eR⁶ en la que cada grupo R⁵ es igual o diferente y es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cada grupo R⁶ es igual o diferente y es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o aralquilo C₅-C₃₀ tal como bencilo o feniletilo, c es 0 o 1, d es de 0 a 6 y preferiblemente de 2 a 4 con la condición de que c y d no sean 0, y e es de 0 a 49 y preferiblemente de 4 a 29; y si B es diferente de un enlace de valencia b es 1 y si B es un enlace de valencia b es 0, si X esta unido directamente a un átomo de oxígeno o nitrógeno y por otra parte b es 1;
- 25 el grupo de Fórmula IID es de la siguiente forma:



(IID)

en la que a, R¹ y R³ tienen los significados anteriormente indicados; y el grupo de Fórmula IIE es de la siguiente forma:

35



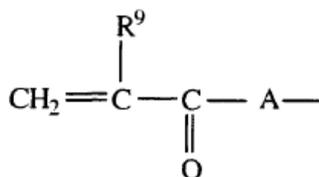
en la que a, R¹ y R³ tienen los significados anteriormente indicados.

5 Los ejemplos representativos del grupo B de Fórmula I incluyen:

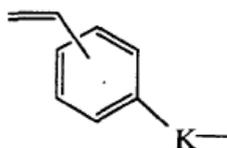
un grupo alquileo de la fórmula $-(\text{CR}^7)_f-$, en la que cada grupo $-(\text{CR}^7)_2-$ es igual o diferente, y en la que R⁷ en cada grupo es igual o diferente y es hidrógeno, flúor o un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo fluoroalquilo sustituido o no sustituido prefiriéndose con hidrógeno, y f es de 1 a 12, y preferiblemente de 1 a 6;

10 un grupo oxaalquileo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en cada resto alquilo, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4-$; o un grupo oligo-oxaalquileo de la fórmula $-(\text{CR}^8)_g\text{O}]_h(\text{CR}^8)_c-$ en la que cada grupo $-(\text{CR}^8)_2-$ es igual o diferente y en la que R⁸ en cada grupo es igual o diferente y es hidrógeno, flúor o un grupo alquilo o fluoroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, prefiriéndose el hidrógeno, y g es de 1 a 6, y preferiblemente 2 o 3 y h es de 2 a 11, y preferiblemente 2 a 5. El grupo B preferido incluye grupos alquileo, oxaalquileo y oligo-oxaalquileo de hasta 24 átomos de carbono que contienen opcionalmente uno o más átomos de flúor. En una realización, el grupo B puede contener de 6 a 24 átomos de carbono y preferiblemente de 6 a 18 átomos de carbono.

20 Los ejemplos representativos del grupo Y de Fórmula I incluyen grupos polimerizables etilénicamente insaturados de las fórmulas generales:



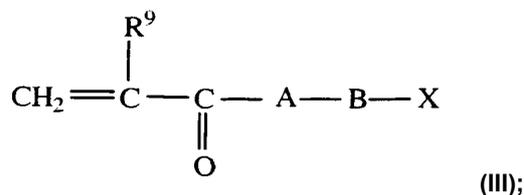
y



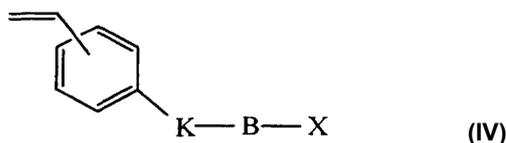
25 en la que R⁹ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo fluoroalquilo sustituido o no sustituido; A es $-\text{O}-$ o $-\text{NR}^{10}-$ en la que R¹⁰ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido o R¹⁰ es $-\text{B}-\text{X}$ en donde B y X son como se han definido anteriormente. K puede ser un grupo de las fórmulas $-(\text{CH}_2)_i\text{CO}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_i\text{C}(\text{O})\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_i\text{COC}(\text{O})\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_i\text{CNR}^{11}-$, $-(\text{CH}_2)_i\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_i\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}-$, $(\text{CH}_2)_i\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_i\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}-$, $-(\text{CH}_2)_i\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_i\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_i\text{SO}_3-$, u, opcionalmente en combinación con B, un enlace de valencia, e i es de 1 a 12 y R¹¹ es igual o diferente y es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido.

35 La condición por la que B puede ser un enlace de valencia garantiza que el centro de la carga positiva permanente en X no está directamente unido a un heteroátomo, tal como un átomo de oxígeno o nitrógeno en Y.

Los monómeros preferidos que soportan un centro de carga positiva son aquellos de Fórmula III o IV:



40 o



en la que R^9 , A, K, B y X tienen los significados anteriormente indicados

5 Los grupos de ion híbrido preferidos son por ejemplo grupos con un monómero YBX etilénicamente insaturado en el que el resto catiónico está basado en un grupo de amonio cuaternario y el resto aniónico está basado en un grupo fosfato, por ejemplo, grupos de ion híbrido del éster de amonio fosfato. Normalmente, el grupo catiónico está localizado al final del grupo X pendiente distante de B. Los grupos de ion híbrido más preferidos son los de las Fórmulas IIA, IIB, IIC, IID y IIE tal como se ha definido anteriormente. De estos grupos, se prefiere particularmente el grupo de Fórmula IIB.

10 Los monómeros que contienen un grupo de ion híbrido tales como los de las Fórmulas II y III pueden prepararse mediante técnicas convencionales utilizando reacciones conocidas. Véase, por ejemplo, La Patente de los Estados Unidos N° 5.712.326 para los procedimientos para preparar monómeros de ion híbrido. Por ejemplo, se pueden preparar los compuestos de Fórmulas II y III utilizando un alquil (alc)acrilato sustituido adecuado o un estireno sustituido adecuado como precursor. Los ejemplos de alquil (alc)acrilatos sustituidos adecuados incluyen dimetilaminoetil(met)acrilato y 2-hidroxiethyl(met)acrilato.

15 Los monómeros de las Fórmulas II y III que contienen un grupo de Fórmula IIC en el que R^3 es $-C(O)B^1R^4$ se pueden preparar mediante acilación selectiva de la glicerofosforilcolina o de uno de sus análogos en el grupo hidroxilo primario con un derivado de ácido activado tal como un anhídrido de ácido $O(C(O)B^1R^4)_2$ o un haluro de ácido R^4B^1COHal en las que B^1 y R^4 son tal como se han definido anteriormente y Hal es halógeno, seguido por la acilación del grupo hidroxilo secundario con un agente de acilación adecuado, por ejemplo, cloruro de metacrililo. Si se desea, puede llevarse a cabo la purificación, por ejemplo mediante cromatografía en columna sobre un soporte adecuado, después de cada acilación o únicamente después de la segunda acilación. Los derivados de ácido activados adecuados incluyen anhídridos de ácido, haluros de ácido, ésteres reactivos e imidazolidas. Las acilaciones se pueden llevar a cabo en un solvente aprótico anhidro adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base no nucleofílica adecuada, por ejemplo, trietilamina.

20 De forma alternativa, el grupo alcohol primario en la glicerofosforilcolina o en uno de sus análogos se puede bloquear mediante reacción con un grupo reactivo protector adecuado, por ejemplo, cloruro de t-butildimetilsililo, en condiciones normalizadas, y a continuación se trata el grupo hidroxilo secundario con un agente de acilación tal como cloruro de metacrililo. El grupo protector t-butildimetilsililo se puede eliminar mediante un ácido orgánico o mineral diluido, por ejemplo, ácido p-tolueno sulfónico, ácido clorhídrico o con fluoruro de tetrabutilamonio. El grupo hidroxilo primario desbloqueado puede a continuación tratarse con un derivado de ácido activado tal como un anhídrido de ácido $O(C(O)B^1R^4)_2$ o un haluro de ácido R^4B^1COHal en el que B^1 y R^4 son tal como se ha definido anteriormente, y Hal es halógeno.

25 Se pueden preparar análogos de glicerofosforilcolina (compuestos de las Fórmulas II o III que contienen un grupo de Fórmula IID en el que R^3 es hidrógeno) mediante reacción de un oxiclورو de fósforo con un bromoalcohol en un solvente aprótico inerte, tal como diclorometano, para dar un bromoalquilfosforodichloridato. El derivado dicloro producido de esta manera puede tratarse a continuación con un derivado de glicerol adecuadamente protegido, por ejemplo, 2,2-dimetil 1,3-dioxolano-4-metanol, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, seguido por hidrólisis ácida para dar un derivado de bromoalquilfosforoglicerol. A continuación, se puede tratar este con una amina NR^1_3 , en la que R^1 es tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trietilamina, para generar el análogo de glicerofosforilcolina.

30 Los monómeros de las Fórmulas II o III que contienen un grupo de Fórmula IID en el que R^3 es $-C(O)B^1R^4$ se pueden preparar mediante acilación selectiva de la glicerofosforilcolina o de uno de sus análogos en el grupo hidroxilo primario con, por ejemplo, cloruro de metacrililo, seguido por reacción en el grupo hidroxilo secundario utilizando un derivado de ácido activado, tal como un haluro de ácido, un anhídrido de ácido $O(C(O)B^1R^4)_2$ o un haluro de ácido R^4B^1COHal en las que B^1 y R^4 son tal como se han definido anteriormente y Hal es halógeno. Los intermediarios y los productos finales se pueden purificar según sea necesario utilizando, por ejemplo, cromatografía en columna. Opcionalmente se puede emplear la estrategia del grupo protector, similar a la reseñada anteriormente en relación con la producción de monómeros que contienen un grupo de fórmula IIC.

35 Se pueden preparar los monómeros de las Fórmulas II o III que contienen un grupo de Fórmula IIE de una manera análoga a los monómeros que contienen grupos de las Fórmulas IIC o IID.

40 El monómero no iónico etilénicamente insaturado es tal como se define en las reivindicaciones independientes.

Los ejemplos de monómeros no iónicos etilénicamente insaturados incluyen, pero no se limitan a, hidroxialquil (alc)acrilato o acrilamida tal como los hidroxialquil (alc)acrilatos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono en el resto hidroxialquilo, por ejemplo, un 2-hidroxietil (alc)acrilato; una N-vinil lactama, que contiene de 5 a 7 átomos en el anillo de la lactama, por ejemplo, una vinil pirrolidona tal como N-vinil pirrolidona; unos polihidroxil (alc)acrilatos que tienen de 2 a 10 grupos hidroxilo y preferiblemente de 2 a 6 grupos hidroxilo y el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, glicerol acrilatos, metacrilatos, etacrilatos, acrilamidas, metacrilamidas y etacrilamidas, y similares y sus mezclas.

Los copolímeros dados a conocer en el presente documento se pueden obtener copolimerizando la mezcla monomérica que contiene al menos (a) uno o más de los anteriores monómeros de ion híbrido que soportan al menos un centro de carga positiva permanente y (b) uno o más de los anteriores monómeros no iónicos etilénicamente insaturados mediante técnicas convencionales de polimerización, normalmente polimerización térmica o fotoquímica, o están comercialmente disponibles de fuentes tales como Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin) tal como un copolímero de NVP y dimetilaminoetil metacrilato, cuaternizado con sulfato de dietilo. De forma alternativa, los copolímeros para uso en el presente documento que soportan una carga permanente (copolímero de ion híbrido) se pueden preparar copolimerizando un monómero capaz de soportar al menos un centro de carga positiva permanente, por ejemplo, un monómero que contiene una amina terciaria, y un monómero no iónico etilénicamente insaturado seguido por la cuaternización de la porción amina del copolímero para formar una sal de amonio cuaternario en el caso en el que el monómero capaz de soportar al menos un centro de carga positiva permanente sea un monómero que contiene una amina terciaria. De esta manera, como una persona experta en la técnica apreciará fácilmente, un monómero que proporciona en última instancia un carácter catiónico al copolímero final puede ser un monómero catiónico antes de la copolimerización, o puede ser un monómero que no sea iónico, pero que se convierta en catiónico después de la cuaternización del copolímero no iónico. Por ejemplo, un copolímero derivado de un monómero que contiene una amina terciaria y un comonómero no iónico etilénicamente insaturado diferente de una amina, se puede cuaternizar para formar un copolímero que sea igual que el producto de la copolimerización de un monómero que contiene una sal de amonio y un comonómero no iónico etilénicamente insaturado. De acuerdo con esto, en una realización, un copolímero para el uso en las soluciones oftálmicas de acuerdo con la presente invención puede comprender uno o más primeros segmentos monoméricos que tienen una carga catiónica y uno o más segmentos monoméricos no iónicos.

Para la polimerización térmica, se usa una temperatura de aproximadamente 40° C a aproximadamente 100° C, y normalmente aproximadamente 50° C a aproximadamente 80° C. para la polimerización fotoquímica, se puede usar radiación, tal como radiación gamma, U.V., visible, o de microondas. Normalmente, se usa radiación U.V. de longitud de onda de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 nm.

La polimerización se lleva a cabo generalmente en un medio de reacción, que es por ejemplo una solución o dispersión que utiliza un solvente, por ejemplo, agua o un alcohol que contiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como metanol, etanol o propan-2-ol. De forma alternativa, se puede usar una mezcla de alguno de los anteriores solventes.

La polimerización se puede llevar a cabo en presencia de uno o más iniciadores de la polimerización, normalmente generadores de radicales libres, usualmente peróxidos, o azoiniciadores, tales como peróxido de benzoílo, 2,2'-azobis(2-metilpropanitrilo) o benzoína metil éter. Se dan a conocer otros iniciadores de la polimerización que se pueden usar en, por ejemplo, "Polymer Handbook" 3ª edición, Ed. J Brandrup y E.H. Immergur, Pub. Wiley-Interscience, Nueva York, 1989.

En general, la polimerización se puede llevar a cabo de aproximadamente 1 a aproximadamente 72 horas y preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 48, y en una atmósfera inerte de, por ejemplo, nitrógeno o argón. Si se desea, el polímero resultante se puede secar a vacío, por ejemplo, durante aproximadamente 5 a aproximadamente 72 horas o mantenerse en una solución acuosa antes del uso. El producto de la polimerización resultante puede tener un peso molecular promedio en número de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 1.500.000 y preferiblemente de aproximadamente 15.000 a aproximadamente 400.000.

La proporción y la naturaleza precisas de los diversos comonómeros utilizados en la mezcla monomérica para preparar un copolímero dado a conocer en el presente documento se pueden ajustar para proporcionar un copolímero que sea particularmente adecuado para el uso en una solución oftálmica de acuerdo con la presente invención. La mezcla monomérica que se somete a la polimerización para proporcionar un producto de polimerización de acuerdo con la presente invención puede contener un mínimo de aproximadamente 1 %, preferiblemente aproximadamente 10 %, más preferiblemente aproximadamente 25 % en peso de monómero o monómeros que soportan un centro de carga positiva permanente y un máximo de aproximadamente 99 %, de forma preferible aproximadamente 90 %, de forma más preferible aproximadamente 75 % en peso de otro monómero no iónico etilénicamente insaturado.

En general, los copolímeros dados a conocer en el presente documento pueden estar presentes en las soluciones oftálmicas de la presente invención en una cantidad que varía de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 1 % p/p y preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 % p/p. Un sistema de envasado para el

almacenamiento de un dispositivo oftálmico incluye de manera habitual al menos un recipiente cerrado herméticamente que contiene uno o más dispositivos oftálmicos sin usar sumergidos en una solución acuosa envasada de acuerdo con la presente invención. Preferiblemente, el recipiente cerrado herméticamente es un envase de tipo blíster cerrado herméticamente, en el que un pocillo cóncavo que contiene una lente de contacto está cubierto por una lámina de metal o de plástico adaptada para despegarse con el fin de abrir el envase de tipo blíster. El recipiente cerrado herméticamente puede ser cualquier material de envasado generalmente inerte adecuado que proporcione un grado razonable de protección a la lente, preferiblemente un material plástico tal como polialquileño, PVC, poliamida, y similar.

Tal como se ha indicado anteriormente, las soluciones acuosas para envasado son fisiológicamente compatibles. El pH de las soluciones acuosas para envasado debe mantenerse comprendido en el intervalo de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 9, y preferiblemente de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,8. Se pueden añadir tampones adecuados, tales como ácido bórico, borato de sodio, citrato de potasio, ácido cítrico, bicarbonato de sodio, tris(hidroximetil)aminometano, y diversos tampones fosfato mixtos, por ejemplo, combinaciones de Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 y KH_2PO_4 , y similares y sus mezclas. En general, los tampones se usarán en cantidades que varían de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 % en peso, y preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 % en peso de la solución.

Normalmente, las soluciones acuosas para envasado se ajustan también con agentes de tonicidad, para aproximar la presión osmótica de los fluidos lacrimales normales. Las soluciones se preparan sustancialmente isotónicas con la solución salina fisiológica usada sola o en combinación, por otra parte, si se mezcla simplemente con agua estéril y se prepara hipotónica o se prepara hipertónica, las lentes perderán sus parámetros ópticos deseables. En correspondencia, un exceso de sal puede dar como resultado la formación de una solución hipertónica que producirá escozor e irritación en el ojo.

Los ejemplos de agentes de ajuste de la tonicidad adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio y potasio, dextrosa, glicerina, cloruro de calcio y magnesio y similares y sus mezclas. Estos agentes se usan normalmente de manera individual en cantidades que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,5 % p/v y preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,5 % p/v. En general una solución al 0,9 % de cloruro de sodio es equivalente en osmolalidad a un 3 por ciento de solución de glicerol o a un 5 por ciento de solución de monosacárido, de tal manera que la cantidad de agente específico variará dependiendo del agente utilizado. Preferiblemente, se empleará el agente de tonicidad en una cantidad para proporcionar un valor osmótico final de al menos aproximadamente 200 mOsm/kg, preferiblemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mOsm/kg, y más preferiblemente de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 mOsm/kg.

Por el término "agente desinfectante" se entiende en el presente documento un compuesto microbicida que es eficaz para reducir o eliminar sustancialmente la presencia de una gama de microorganismos presentes en la lente de contacto, que se pueden determinar analíticamente estimulando la lente de contacto con un inóculo especificado de dicho microorganismo. Una cantidad eficaz de agente desinfectante es una cantidad que reducirá al menos parcialmente la población de microorganismos en las formulaciones empleadas, específicamente una cantidad desinfectante es la que reducirá la carga microbiana en dos unidades logarítmicas en cuatro horas y más preferiblemente en orden de un logaritmo en una hora (sin frotación) de acuerdo con las FDA Chemical Disinfection Efficacy Test-July, 1985 Contact Lens Solution Draft Guidelines. En una realización preferida de la solución de envasado, la solución se esteriliza térmicamente y se envasa para la venta en ausencia de una cantidad eficaz de agente desinfectante.

Si se desea, se pueden incluir uno o más componentes adicionales en las soluciones acuosas para envasado. Dicho componente o componentes adicionales se escogen para impartir o proporcionar al menos una propiedad beneficiosa o deseada a la solución de envasado. Dichos componentes adicionales se pueden seleccionar de componentes que se utilizan convencionalmente en una o más composiciones para el cuidado de dispositivos oftálmicos. Los ejemplos de dichos componentes adicionales incluyen agentes para la comodidad, tensioactivos, agentes de limpieza, agentes humectantes, agentes nutrientes, agentes secuestrantes, desarrolladores de la viscosidad, agentes acondicionantes para la lente de contacto, antioxidantes, y similares y sus mezclas. Cada uno de estos componentes adicionales puede incluirse en las soluciones envasadas en una cantidad eficaz para impartir o proporcionar la propiedad beneficiosa o deseada a las soluciones envasadas. Por ejemplo, dichos componentes adicionales se pueden incluir en las soluciones envasadas en cantidades similares a las cantidades de dichos componentes utilizados en otros, por ejemplo, productos convencionales para el cuidado de la lente de contacto.

El tensioactivo debe ser soluble en la solución para el cuidado de la lente, no enturbiarse, y no debe irritar los tejidos oculares. En una realización, el tensioactivo comprende al menos aproximadamente un 90 por ciento en peso de segmentos de poli(oxietileno) y poli(oxipropileno), preferiblemente al menos un 95 a 100 por ciento en peso de segmentos de poli(oxietileno) y poli(oxipropileno) en una o más cadenas de copolímeros en bloque, en los que el peso molecular promedio en peso de dicho tensioactivo es de aproximadamente 4000 a aproximadamente 30.000 y en los que al menos aproximadamente un 40 por ciento de dichos segmentos son segmentos de poli(oxietileno). Un tensioactivo preferido para uso como un agente para la comodidad en las soluciones envasadas para lentes de contacto comprende una pluralidad de cadenas de poli(oxialquileño), comprendiendo cada una de las cadenas de

poli(oxialquileno) un copolímero en bloque de segmentos de poli(oxietileno) y poli(oxipropileno), en los que el peso molecular promedio en peso de dicho tensioactivo es de aproximadamente 7500 a aproximadamente 25.000 y en los que al menos aproximadamente un 40 por ciento de dichas cadenas son poli(oxietileno). Preferiblemente, el número de cadenas es de 2 a 6 y pueden unirse a un resto central que contiene uno o más, preferiblemente 1-3, átomos de nitrógeno. Un tensioactivo no iónico que se ha encontrado que es particularmente ventajoso consiste en un aducto de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) de etilendiamina y tiene un peso molecular de aproximadamente 7.500 a aproximadamente 25.000 en el que al menos un 40 por ciento en peso de dicho aducto es poli(oxietileno). El nombre adoptado para este grupo de tensioactivos por el Diccionario de Ingredientes Cosméticos de la CTFA es poloxamina. Dichos tensioactivos están disponibles de la BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Mich., con la marca comercial registrada "Tetronic". Los ejemplos de polaxámeros adecuados son Pluronic[®] F108, F88, F68, F68LF, F127, F87, F77, P85, P75, P104, y P84. Los ejemplos de poloxaminas adecuadas son Tetronic[®] 707, 1107 y 1307. El agente para la comodidad se puede emplear en cantidades que varían desde aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5,0 por ciento, y preferiblemente aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 por ciento en peso de la composición o solución.

Opcionalmente, se pueden incluir otros tensioactivos no iónicos en la solución de envasado en combinación con los agentes para la comodidad anteriormente descritos, por ejemplo, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, por ejemplo, coco, polisorbato, éteres de polioxietileno o polioxipropileno de alcanos superiores (C₁₂-C₁₈). Los ejemplos incluyen Tween[®] 20 (polisorbato 20) y Tween[®] 80, lauril éter polioxietilenado (23) (Brij[®] 35), estearato polioxietilenado (40) (Myrj[®] 52), estearato de propilenglicol polioxietilenado (25) (Atlas[®] G 2612).

Si se desea puede estar también presente un tensioactivo anfótero, catiónico, o aniónico en combinación con el presente agente para la comodidad: Los tensioactivos anfóteros adecuados para el uso en una composición de acuerdo con la presente invención incluyen materiales del tipo que se ofrece comercialmente con el nombre "Miranol". Otro tipo útil de tensioactivos anfóteros que se puede ejemplificar mediante la siguiente estructura química se ilustra por la cocoamidopropil betaína comercialmente disponible con el nombre comercial Amphoso CA.

Los tensioactivos adecuados para el uso en la presente invención se pueden determinar fácilmente a la vista de la anterior descripción, a partir de la McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, edición estadounidense, McCutcheon Division, MC Publishing Co., Glen Rock, N.J. 07452 y el CTFA International Cosmetic Ingredient Handbook, publicado por The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, Washington, D.C.

Los agentes secuestrantes útiles incluyen, pero no se limitan a, ácido etilendiaminotetraacético disódico (EDTA), hexametáfosfato de metal alcalino, ácido cítrico, citrato de sodio y similares y sus mezclas.

Los desarrolladores de la viscosidad útiles incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(N-vinilpirrolidona), guar, hidroxietilguar, hidroxipropilguar, poli (alcohol vinílico) y similares y sus mezclas. Dichos desarrolladores de la viscosidad se pueden utilizar en una cantidad de entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4,0 por ciento en peso o menos.

Los antioxidantes útiles incluyen, pero no se limitan a, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, N-acetilcisteína, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y similares y sus mezclas.

Un sistema para el almacenamiento y la administración de una lente de contacto de acuerdo con la presente invención comprende un recipiente cerrado herméticamente que contiene una o más lentes de contacto sin usar sumergidas en la solución acuosa envasada anteriormente descrita. Preferiblemente, el recipiente cerrado herméticamente es un envase de tipo blíster cerrado herméticamente en el que un pocillo cóncavo que contiene una lente de contacto está cubierto por una lámina de metal o plástico adaptada para desprejarse con el fin de abrir el envase de tipo blíster.

En una realización, las composiciones y/o soluciones de la presente invención se pueden formular como una "solución multiusos" como se define en la reivindicación 16. Una solución multiusos es útil para limpiar, desinfectar, guardar, y enjuagar una lente, particularmente lentes de contacto blandas. Las soluciones multiusos no excluyen la posibilidad de que algunas personas que llevan puestas las lentes, por ejemplo, las personas que llevan puestas las lentes que sean particularmente sensibles a los desinfectantes químicos u otros agentes químicos, puedan preferir enjuagar o hidratar una lente de contacto con otra solución por ejemplo, una solución salina estéril, antes de la inserción de la lente. El término "solución multiusos" tampoco excluye la posibilidad de usar composiciones limpiadoras no usadas a diario, o composiciones limpiadoras suplementarias para eliminar adicionalmente proteínas, por ejemplo, composiciones limpiadoras de enzimas, que se usan normalmente semanalmente. Por el término "limpieza" se entiende que la solución contiene uno o más agentes en concentraciones suficientes para soltar o eliminar los depósitos poco adheridos a la lente así otros contaminantes de la superficie de la lente de contacto, que se pueden usar junto con la manipulación digital (por ejemplo, mediante frotamiento manual de la lente con una solución) o con un dispositivo accesorio que agita la solución e contacto con la lente, por ejemplo, un auxiliar mecánico de limpieza.

Tradicionalmente, las soluciones multiusos en el mercado han requerido una pauta que implica el frotamiento mecánico de la lente con la solución multiusos, a fin de proporcionar la desinfección y limpieza requeridas. Las autoridades regulatorias gubernamentales requieren dicha pauta (por ejemplo, la FDA o U.S. Food & Drug Administration (FDA)) para un sistema de desinfección química no clasificado como Solución Desinfectante Química.

En una realización de la presente invención, es posible formular un producto de limpieza y desinfección que, por una parte, sea capaz de proporcionar una limpieza y desinfección mejoradas en ausencia de una pauta de frotamiento y, que por otra parte, sea lo suficientemente suave para utilizarse como un agente hidratante, por ejemplo, una gota ocular. Por ejemplo, un producto clasificado como Solución Desinfectante Química debe cumplir los criterios de comportamiento biocidas establecidos por la US FDA para los productos para el cuidado de las lentes de contacto (1 de mayo de 1997), cuyos criterios no implican el frotamiento de las lentes. En una realización de la presente invención, se formula una composición que cumpla los requerimientos de la FDA o el procedimiento individual de las normas ISO para los productos de desinfección de la lente de contacto. De forma similar, las composiciones de la presente invención se pueden formular para proporcionar limpieza mejorada sin el uso de una pauta de frotamiento. Dichas formulaciones pueden asegurar una mayor adhesión del paciente al tratamiento y un mayor atractivo universal que el desinfectante y productos de limpieza multiusos tradicionales. Una solución multiusos tiene preferiblemente una viscosidad de menos de aproximadamente 75 cps, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 50 cps, y lo más preferible aproximadamente 1 a aproximadamente 25 cps y es preferible al menos aproximadamente un 95 por ciento en peso por volumen de agua en la composición total.

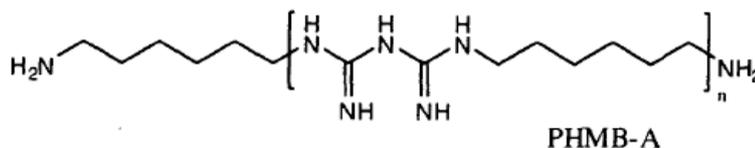
Las soluciones acuosas oftálmicas de esta realización pueden contener, además de los copolímeros descritos anteriormente, uno o más agentes antimicrobianos, agentes conservantes y similares. Las composiciones incluyen generalmente un agente antimicrobiano primario. Los agentes antimicrobianos adecuados para el uso en la presente invención incluyen compuestos químicos que derivan su actividad antimicrobiana a través de una interacción química o fisicoquímica con los organismos microbianos. Estos agentes pueden usarse solos o en combinación.

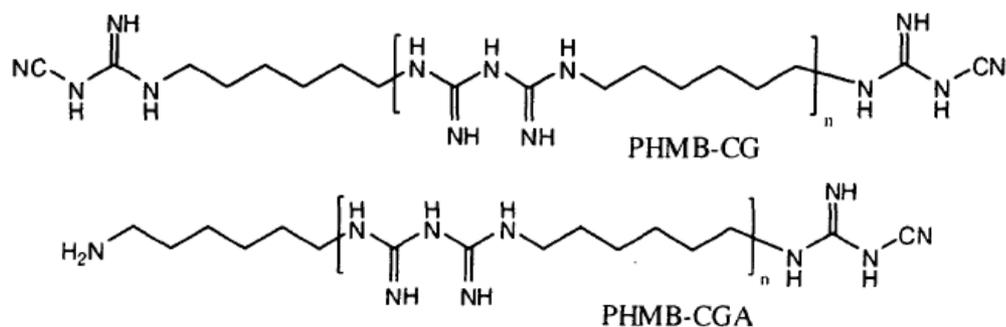
Los agentes antimicrobianos oftálmicamente aceptables conocidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, una biguanida o una sal o una de sus bases libres, un compuesto de amonio cuaternario o una de sus sales o bases libres; un terpeno o uno de sus derivados, un éter de monoalquilglicerol ramificado, una glicerol monoalquil amina ramificada, un glicerol monoalquil sulfuro ramificado, un monoéster de ácido graso, en el que el monoéster de ácido graso comprende una porción de ácido graso alifático que tiene seis a catorce átomos de carbono, y una porción de hidroxilo alifático, un compuesto de amidoamina, y similares y sus combinaciones.

Los agentes antimicrobianos de biguanida adecuados para uso en las composiciones oftálmicas de la presente invención pueden ser cualquier biguanida o una de sus sales conocidas en la técnica. Las biguanidas representativas incluyen biguanidas no poliméricas, biguanidas poliméricas, sus sales, sus bases libres y similares y sus mezclas. Las biguanidas no poliméricas representativas son las bis(biguanidas), tales como alexidina, clorhexidina, sales de alexidina, por ejemplo, clorhidrato de alexidina, sales de clorhexidina, bases exentas de alexidina, y similares y sus mezclas. Las sales de alexidina y clorhexidina pueden ser tanto orgánicas como inorgánicas y son normalmente nitratos, acetatos, fosfatos, sulfatos, haluros y similares desinfectantes.

Las biguanidas poliméricas representativas incluyen hexametilén biguanidas poliméricas (PHMB) (comercialmente disponibles de Zeneca, Wilmington, Del.), sus polímeros y sus sales solubles en agua. En una realización, las biguanidas poliméricas solubles en agua para uso en el presente documento pueden tener un peso molecular promedio en número de al menos aproximadamente 1.000 y más preferiblemente unos pesos moleculares promedios en número de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 50.000. Las sales solubles en agua adecuadas de las bases libres incluyen, pero no se limitan a, sales de clorhidrato, borato, acetato, gluconato, sulfonato, tartrato y citrato. En general, las hexametilén biguanidas poliméricas, se denominan también como poliaminopropil biguanida (PAPB), tienen pesos moleculares promedios en número de hasta aproximadamente 100.000. Dichos compuestos se conocen y se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos N° 4.785.595 cuya patente se incorpora en el presente documento por referencia.

PHMB se describe más adecuadamente como una composición de biguanida polimérica que comprende al menos tres, y preferiblemente al menos seis biguanidas poliméricas, que los inventores denominan como PHMB-A, PHMB-CG, PHMB-CGA, cuyas estructuras químicas se representan gráficamente a continuación.





5 Para cada uno de estos polímeros “n” representa el número promedio de grupos de repetición. Realmente, existiría una distribución de la longitud del polímero para cada uno de los polímeros que se muestran. Las rutas sintéticas anteriores de PHMB proporcionaban una composición de biguanida polimérica con aproximadamente un 50 % en peso de la composición polimérica como PHMB-CGA, esto es, con una terminación cianoguanidino en un extremo y una amina en el otro extremo, aproximadamente un 25 % en peso de PHMB-A y aproximadamente un 25 % en peso de PHMB-CH. Dada esta relación en peso aproximada de los tres polímeros de PHMB principales anteriores, el porcentaje de la terminación de cianoguanidino es también aproximadamente del 50 % del número total de los grupos terminales. En esta solicitud, los inventores se refieren a esta composición de biguanida polimérica convencional como poli(hexametilen biguanida) o PHMB.

15 Una nueva ruta sintética para las composiciones de biguanidas poliméricas se describe en las solicitudes provisionales de los Estados Unidos de propiedad compartida con la presente con n^{os} de serie 60/853.579, presentada el 23 de octubre de 2006, y 60/895.770, presentada el 20 de marzo de 2007, cuya divulgación completa se incorpora por referencia en el presente documento. La nueva ruta sintética proporciona una composición de biguanida polimérica que comprende menos de 18 % en moles de grupos amina terminales tal como se midió mediante RMN ¹³C. Se puede caracterizar también la composición de biguanida polimérica por un aumento relativo en la concentración molar de los grupos guanidina terminales o los grupos cianoguanidino terminales. Por ejemplo, en una realización, la composición de biguanida comprende menos de aproximadamente 18 % en moles de grupos amina terminales y aproximadamente 40 % en moles o más de grupos guanidina terminales. En otra realización, la composición de biguanida comprende menos de aproximadamente 18 % en moles de grupos amina terminales y aproximadamente 55 % en moles o más de grupos guanidina terminales.

25 En esta solicitud, los inventores se refieren a esta composición de biguanida como PHMB-CG*. Los inventores se refieren también a las composiciones de biguanida polimérica en el sentido genérico como “hexametilenbiguanidas”, que una persona normalmente en la técnica reconocerá que incluyen PHMB así como PHMB-CG*

30 Los ejemplos representativos de compuestos de amonio cuaternario adecuados para uso en las composiciones oftálmicas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a poli[cloruro de (dimetiliminio)-2-buteno-1,4-diilo] y dicloruro de [4-tris(2-hidroxietil)amonio]-2-butenil-w-[tris(2-hidroxietil)amonio] (registro químico n° 75345-27-6) disponible generalmente como Polyquaternium 1 con el nombre comercial ONAMER[®] M (Stepan Company, Northfield, III), y similares y sus mezclas.

35 Los agentes antimicrobianos de terpeno adecuados para uso en las composiciones oftálmicas de la presente invención incluyen cualquier monoterpeno, sesquiterpeno y/o diterpeno o sus derivados. Se pueden usar monoterpenos, sesquiterpenos y/o diterpenos monocíclicos y/o bicíclicos, y aquellos con mayor número de anillos. Un “derivado” de un terpeno tal como se usa en el presente documento debe entenderse que significa un hidrocarburo terpénico que tiene uno o más grupos funcionales tales como alcoholes terpénicos, éteres terpénicos, aldehídos terpénicos, cetonas terpénicas y similares y sus combinaciones. Aquí son adecuados tanto los isómeros trans como los isómeros cis. Los terpenos, así como el resto terpeno en el derivado, pueden contener de 6 a aproximadamente 100 átomos de carbono y preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 átomos de carbono.

45 Los ejemplos representativos de agentes antimicrobianos de alcoholes terpénicos adecuados incluyen verbenol, transpinocerveol, cis-2-pinanol, nopol, isoborneol, carbeol, piperitol, timol, α-terpineol, terpinen-4-ol, mentol, 1,8-terpino, dihidro-terpineol, nerol, geraniol, linalool, citroneliol, hidroxicitroneliol, 3,7-dimetil octanol, dihidro-mircenol, tetrahidro aloocimenol, perilalcohol, falcarindiol y similares y sus mezclas.

50 Los ejemplos representativos de agentes antimicrobianos de éteres terpénicos y ésteres terpénicos adecuados incluyen 1,8-cineol, 1,4-cineol, isobornil metiléter, rosa pirán, α-terpinil metil éter, mentofurano, trans-anetol, metil chavicol, alocimeno diepóxido, limoneno monoepóxido, acetato de isobornilo, acetato de nonilo, acetato de α-terpinilo, acetato de linilo, acetato de geraniol, acetato de citronelilo, acetato de dihidro-terpinilo, acetato de merilo y similares y sus mezclas.

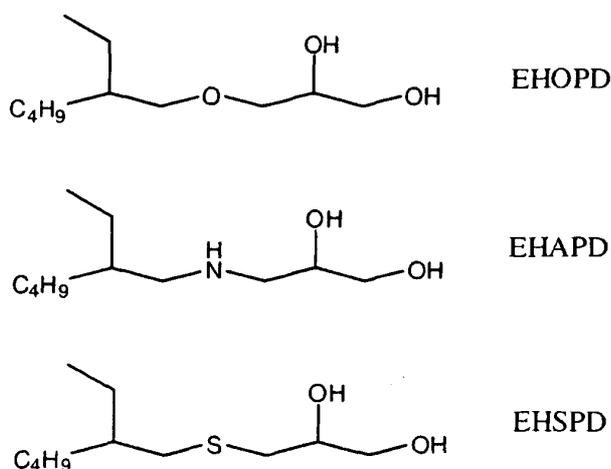
55

Los ejemplos representativos de agentes antimicrobianos de aldehídos terpénicos y cetonas terpénicas incluyen mirtenal, aldehído alcanfolénico, perilaldehído, citronelial, citral, hidroxí citronelial, alcanfor, verbenona, carvenona, dihidro-carvona, carvona, piperitona, mentona, geranil acetona, pseudo-ionona, α -ionina, iso-pseudo-metil ionona, n-pseudo-metil ionona, isometil ionona, n-metil ionona y similares y sus mezclas. Se pueden usar cualesquiera otros hidrocarburos terpénicos que tengan grupos funcionales conocidos en la técnica en la composición inventiva.

En una realización, los terpenos o sus derivados adecuados como agentes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a, triciclono, α -pineno, terpinoleno, carbeol, alcohol amvlico, nerol, β -santalol, citral, pineno, nerol, b-ionona, cariofileno (del clavo), guaíol, anisaldehído, cedrol, linalool, d-limoneno (aceite de naranja, aceite de limón), longifoleno, alcohol anisílico, alcohol de patchouli, α -cadineno, 1,8-cineol, p-cimeno, 3-careno, p-8-mentano, transmentona, borneol, α -fenchol, acetato isoamílico, terpino, aldehído cinnámico, ionona, geraniol (procedente de rosas y otras flores), mirceno (procedente de cera de arrayán, aceite de hojas de laurel y verbena), nerol, citronelol, carvacrol, eugenol, carvona, α -terpineol, anetol, alcanfor, mentol, limoneno, nerolidol, farnesol, fitol, caroteno (vitamina A₁), escualeno, timol, tocotrienol, alcohol perilílico, borneol, simeno, careno, terpeneno, linalool, 1-terpeno-4-ol, zingibereno (procedente del jengibre) y similares y sus mezclas.

En una realización, el compuesto del componente (ii) de la composición oftálmica comprende un éter de monoalquilglicerol ramificado. En otra realización, el compuesto del componente (ii) de la composición oftálmica comprende una amina de monoalquilglicerol ramificado. En otra realización, el compuesto del componente (ii) de la composición oftálmica comprende un sulfuro de monoalquilglicerol ramificado. En otra realización más, el compuesto del componente (ii) de la composición oftálmica comprende una mezcla cualquiera de un éter de monoalquilglicerol ramificado, un una amina de monoalquilglicerol ramificado o un sulfuro de monoalquilglicerol ramificado.

En una realización, el éter de monoalquilglicerol ramificado para uso en las composiciones oftálmicas de la presente invención es 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol (EHOPD). En otra realización, la amina de monoalquilglicerol ramificado ramificada es 3-[(2-etilhexil)amino]-1, 2-propanodiol (EHAPD). En otra realización, el sulfuro de monoalquilglicerol ramificado es 3-[(2-etilhexil)-1,2-propanodiol (EHSPD)]. En otra realización más, la composición oftálmica comprende una mezcla cualquiera de EHOPD, EHAPD y EHSPD. Se proporcionan a continuación las estructuras químicas de EHOPD, EHAPD y EHSPD



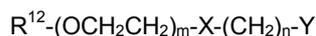
EHOPD se denomina también octoxiglicerina y se comercializa con el nombre comercial Sensiva® SC50 (Schülke & Mayr). EHOPD es un éter de monoalquilglicerol ramificado conocido por ser suave para la piel, y por presentar actividad antimicrobiana frente a una variedad de bacterias Gram positivas tales como *Micrococcus luteus*, *Corynebacterium aquaticum*, *Corynebacterium flavescens*, *Corynebacterium callunae*, y *Corynebacterium nephredi*. De acuerdo con esto, EHOPD se usa en diversas preparaciones desodorantes para la piel a concentraciones entre aproximadamente 0,2 y 3 por ciento en peso. EHAPD se puede preparar a partir de 2-etilhexilamina y 2,3-epoxi-1-propanodiol utilizando química bien conocida por las personas normalmente expertas en la técnica. EHSPD se puede preparar a partir de 2-etilhexiltiol y 2,3-epoxi-1-propanodiol usando química bien conocida por las personas normalmente expertas en la técnica.

El monoéster de ácido graso adecuado para uso en las composiciones oftálmicas de la presente invención incluye aquellos monoésteres de ácidos grasos que comprenden una porción de ácido graso alifático que tiene de seis a catorce átomos de carbono, y una porción hidroxilo alifática.

El término "alifático" se refiere a un hidrocarburo saturado o insaturado lineal o ramificado que tiene de seis a catorce átomos de carbono. En una realización, la porción de ácido graso alifático es un hidrocarburo saturado o insaturado de cadena ramificada con ocho a diez carbonos. En otra realización, la porción de ácido graso alifático es un hidrocarburo saturado o insaturado de cadena ramificada con ocho a diez carbonos.

La porción hidroxilo alifática del monoéster de ácido graso puede ser cualquier compuesto alifático con al menos un grupo hidroxilo. En muchas de las realizaciones, la porción hidroxilo alifática tendrá de tres a nueve carbonos. La porción hidroxilo alifática puede incluir, pero no se limita a, propilenglicol, glicerol, un polialquilenglicol, por ejemplo, polietilenglicol o polipropilenglicol, un poliol cíclico, por ejemplo, sorbitán, glucosa, manosa, sacarosa, fructosa, fucosa e inositol y sus derivados, y un poliol lineal, por ejemplo, manitol y sorbitol y sus derivados y similares y sus mezclas.

Los ejemplos representativos de amidoaminas adecuadas para uso en las composiciones oftálmicas de la presente invención incluyen las amidoaminas de la fórmula general:



en la que R^{12} es un hidrocarburo C_6-C_{30} saturado o insaturado que incluye a modo de ejemplo, un grupo alquilo, alquilarilo o alcoxiarilo sustituido o no sustituido, lineal o ramificado; m es de cero a 16, n es de 2 a 16; X es $-C(O)-NR^{13}-$ o $-R^{13}N-C(O)-$, Y es $-N(R^{14})_2$ en la que cada R^{13} y R^{14} son de forma independiente hidrógeno, un alquilo o hidroxialquilo C_1-C_6 saturado o insaturado, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización, m es 0, R^{12} es heptadec-8-enilo, undecilo, undecenilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo o heptadecilo; R^2 es hidrógeno o metilo, y R^3 es metilo o etilo.

Algunas de las amidoaminas utilizadas en la presente invención están disponibles de fuentes comerciales, por ejemplo, miristamidopropil dimetilamina está disponible de Alcon Inc. (Fort Worth, Tx.) con el nombre comercial Aldox[®]; lauramidopropil dimetilamina está disponible de Inolex Chemical Company (Philadelphia, Pa.) con el nombre comercial LEXAMINE[®] L-13, y estearamidopropil dimetilamina está también disponible de Inolex Chemical Company como LEXAMINE[®] S-13. Las amidoaminas anteriormente descritas se pueden sintetizar de acuerdo con técnicas conocidas, que incluyen las descritas en la Patente de los estados Unidos N° 5.573.726.

La cantidad del agente antimicrobiano primario puede variar dependiendo del agente específico empleado. Para el agente que contiene nitrógeno orgánico anteriormente mencionado, normalmente, dichos agentes están presentes en concentraciones que varían desde aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 0,5 % en peso, y más preferiblemente, desde aproximadamente 0,00003 % a aproximadamente 0,05 % en peso. Para el ácido sórbico, se pueden requerir cantidades mayores, normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 por ciento en peso, más preferiblemente aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso. Se prefiere que el agente antimicrobiano se use en una cantidad que reduzca al menos parcialmente la población de microorganismos en las formulaciones empleadas. Si se desea, el agente antimicrobiano se puede emplear en una cantidad desinfectante, que reduzca la carga microbiana biológica en al menos dos unidades logarítmicas en cuatro horas y de forma más preferible en una unidad logarítmica en una hora. Lo más preferible, una cantidad desinfectante es una cantidad que eliminará la carga microbiana biológica en una lente de contacto cuando se usa en una pauta para el tiempo de remojo recomendado (FDA Chemical Disinfection Efficacy Test-July, 1985 Contact Lens Solution Draft Guidelines).

Las soluciones acuosas de esta realización pueden contener además uno o más de diferentes componentes que están comúnmente presentes en las soluciones oftálmicas, por ejemplo, tensioactivos, agentes de ajuste de la tonicidad; agentes tamponantes; agentes quelantes, agentes de ajuste del pH, agentes modificadores de la viscosidad, y emolientes y similares tal como se ha discutido anteriormente en el presente documentos, y que ayudan a hacer las composiciones oftálmicas más cómodas al usuario y/o más eficaces para su uso previsto.

El pH de las soluciones y/o composiciones de la presente invención se puede mantener en el intervalo de pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 9,0, preferiblemente de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, de forma más preferible de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0, e incluso de forma más preferible de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,8. En una realización, se prefieren los valores de pH mayores que o iguales a aproximadamente 7.

De acuerdo con una realización de la presente invención, un procedimiento de tratamiento con un dispositivo biomédico implica poner en contacto un dispositivo biomédico con una solución tal como se ha definido en la reivindicación 12. En una realización, el procedimiento implica sumergir el dispositivo biomédico en una solución de envasado de una manera que se evite la contaminación del dispositivo por microorganismos, y esterilizar la solución y el dispositivo envasados. De acuerdo con esta realización, la solución de envasado puede ser cualquier solución de envasado conocida en la técnica o, de forma alternativa, una solución de envasado que contiene un producto de polimerización tal como se describe en el presente documento que contiene (a) un monómero que soporta un centro de carga positiva permanente y/o (b) un monómero no iónico etilénicamente insaturado diferente del de la solución en la que el dispositivo biomédico se sumergió en primer lugar. En otra realización más, el procedimiento implica sumergir el dispositivo biomédico en una solución tal como se ha definido de acuerdo con la presente invención; envasar la solución que contiene el dispositivo biomédico en una solución de envasado de una manera que evite la contaminación del dispositivo por microorganismos, y esterilizar la solución y el dispositivo envasados. En esta realización, la solución que contiene el dispositivo biomédico se puede almacenar "tal como está" en una solución de envasado conocida en la técnica o, de forma alternativa, en una solución de envasado que contiene un producto de

polimerización tal como se describe en el presente documento que contiene (a) un monómero que soporta un centro de carga positiva permanente y/o (b) un monómero no iónico etilénicamente insaturado diferente del de la solución en la que se sumergió el dispositivo biomédico.

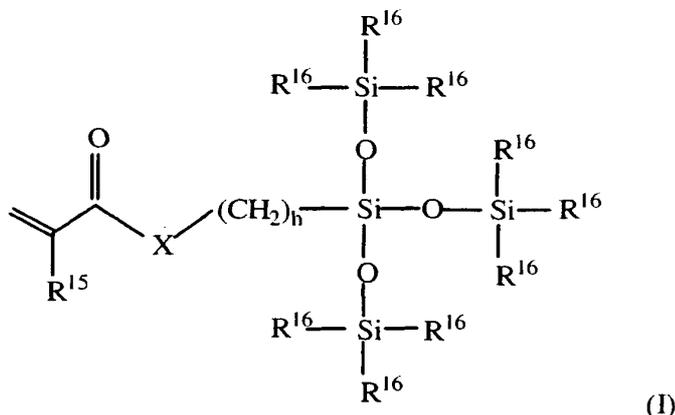
- 5 En otra realización más adicional, el procedimiento implica sumergir el dispositivo biomédico en una solución tal como se ha definido de acuerdo con la presente invención; envasar la solución y el dispositivo biomédico de una manera que evite la contaminación del dispositivo por microorganismos; y esterilizar la solución y el dispositivo envasados. En otra realización adicional, el procedimiento implica humedecer el dispositivo biomédico en una solución tal como se ha definido de acuerdo con la presente invención; retirar el dispositivo biomédico de la solución; y colocar el dispositivo biomédico directamente en el ojo para un uso no terapéutico.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "dispositivo biomédico" o "dispositivo oftálmico" se refiere a dispositivos que residen en o sobre el ojo. Estos dispositivos pueden proporcionar corrección óptica, cicatrización de heridas, liberación del fármaco, funcionalidad diagnóstica, o mejora o efecto cosmético o una combinación de estas propiedades. Los ejemplos representativos de dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a, lentes oftálmicas tales como lentes de contacto blandas, por ejemplo, una lente blanda, de hidrogel, una lente blanda no de hidrogel, lentes de contacto duras, por ejemplo, un material de lente dura permeable al gas y similar, lentes intraoculares, lentes superpuestas, inserciones oculares, inserciones ópticas y similares. Como una persona experta en la técnica entiende, se considera que una lente es "blanda" si puede plegarse sobre sí misma sin rotura. Se puede usar en el presente documento cualquier material conocido para producir un dispositivo biomédico que incluya una lente de contacto. Es particularmente útil emplear en el presente documento materiales biocompatibles que incluyan materiales blandos y rígidos comúnmente usados para lentes oftálmicas, incluyendo lentes de contacto. Los sustratos preferidos son materiales de hidrogel, que incluyen materiales de hidrogel de silicona y materiales de hidrogel no de silicona.

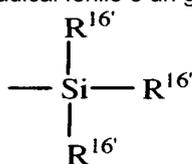
25 Se puede usar en el presente documento una amplia variedad de materiales. Los hidrogeles en general son un tipo bien conocido de materiales que comprenden sistemas poliméricos hidratados reticulados que contienen agua en un estado de equilibrio. Los materiales de la lente de contacto de hidrogel se preparan de al menos un monómero hidrófilo, tal como 2-hidroxietil metacrilato (HEMA), N-vinilpirrolidona (NVP) o N,N-dimetilacrilamida (DMA). Los hidrogeles tienen generalmente un contenido de agua mayor de aproximadamente 15 por ciento en peso y más comúnmente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 80 por ciento en peso.

35 Un tipo de hidrogeles es el de los hidrogeles de silicona. Estos materiales se preparan usualmente polimerizando una mezcla que contiene al menos un monómero que contiene silicona y al menos un monómero hidrófilo. Normalmente, tanto el monómero que contiene silicona como el monómero hidrófilo funcionan como un agente de reticulación (definiéndose un reticulador como un monómero que tiene múltiples funcionalidades polimerizables) o se puede emplear un reticulador por separado. Las unidades monoméricas que contienen silicona que se pueden aplicar para uso en la formación de hidrogeles de silicona son bien conocidas en la técnica y se proporcionan numerosos ejemplos en las Patentes de los Estados Unidos N^{os} 4.136.250; 4.153.641, 4.740.533; 5.034.461; 40 5.070.215; 5.260.000; 5.310.779; y 5.358.995.

Los ejemplos representativos de unidades monoméricas que contienen silicio incluyen monómeros de siloxanilo ampliado representado por la estructura de Fórmula V:



- 45 en la que X denota -O- o NR¹⁷-; cada R¹⁵ denota de forma independiente hidrógeno o metilo; cada R¹⁶ denota de forma independiente un radical alquilo inferior, un radical fenilo o un grupo representado por



en la que cada R¹⁶ denota de forma independiente un radical alquilo o fenilo inferior; y h es 1 a 10.

Los ejemplos de monómeros ampliados son 3-metacrililoiloxipropiltris (trimetil-siloxi)silano o tris(trimetilsiloxi) sililpropil metacrilato, algunas veces denominados como TRIS y tris(trimetilsiloxi)sililpropil vinil carbamato, algunas veces denominado como TRIS-VC y similares.

Dichos monómeros ampliados pueden copolimerizarse con un macromonómero de silicona, tal como un poli(organosiloxano) terminado con un grupo insaturado en dos o más extremos de la molécula. La Patente de los Estados Unidos N° 4.153.641 da a conocer, por ejemplo, diversos grupos insaturados tales como grupos acrililoiloxilo o metacrililoiloxilo.

Otros tipos de monómeros que contienen silicona representativos incluyen, pero no se limitan a, monómeros de vinil carbonato o vinil carbamato que contienen silicona tales como, por ejemplo, 1,3-bis[4-viniloxycarboniloxi]but-1-il]tetrametildisiloxano, carbonato de 3-(trimetilsilil)propilvinilo. 3-(viniloxycarbonil)propil-[tris(trimetilsiloxi)silano], carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propilvinilo; carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propilalilo, carbonato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propilvinilo; carbonato de t-butildimetilsiloxietilvinilo; carbonato de trimetilsilietilvinilo; carbonato de trimetilsilimetilo y similares y sus mezclas.

Otro tipo de monómeros que contienen silicio incluye macromonómeros de poliuretano-polisiloxano (también denominados algunas veces como prepolímeros), que pueden tener bloques duro-blando-duro del tipo de los elastómeros de uretano tradicionales. Pueden estar terminados con un monómero hidrófilo tal como 2-hidroxietil metacrilato (HEMA). Se dan a conocer ejemplos de dichos uretanos de silicona en una variedad de publicaciones, que incluyen la Solicitud Publicada PCT N° WO 96/31792, que da a conocer ejemplos de dichos monómeros. Los ejemplos representativos de monómeros de silicona uretano se representan por las Fórmulas VI y VII:



o en las que

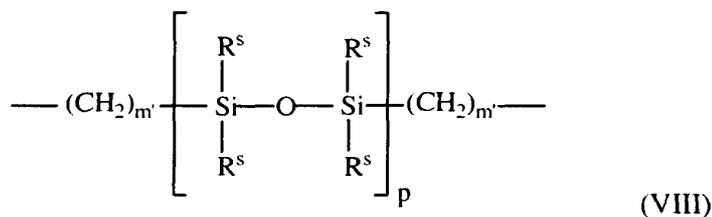
D denota de forma independiente un diradical alquilo, un diradical alquil cicloalquilo, un diradical cicloalquilo, un diradical arilo o un diradical alquilarilo que tiene de 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono;

G denota de forma independiente un diradical alquilo, un diradical cicloalquilo, un diradical alquil cicloalquilo, un diradical arilo o un diradical alquilarilo que tiene de 1 a aproximadamente 40 átomos de carbono y que puede contener éter, enlaces tio o amina en la cadena principal;

* denota un enlace uretano o ureido

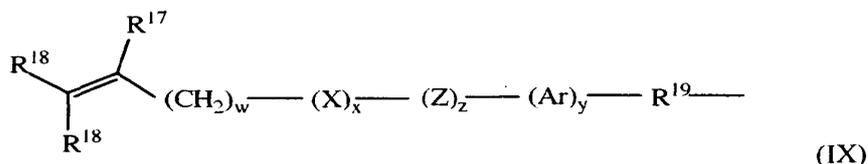
a es al menos 1

A denota de forma independiente un radical polimérico divalente de Fórmula VIII:



en la que cada R⁶ denota de forma independiente un grupo alquilo o alquilo fluoro sustituido que tiene de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono que puede contener enlaces éter entre los átomos de carbono; m' es al menos 1; y p es un número que proporciona un resto que pesa de aproximadamente 400 a aproximadamente 10.000;

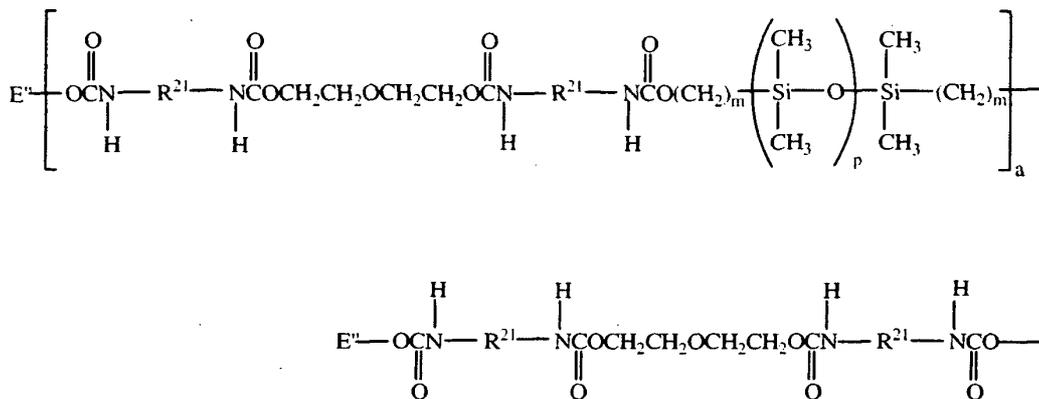
cada uno de E y E' denotan de forma independiente un radical orgánico insaturado polimerizable representado por la Fórmula IX:



en la que: R¹⁷ es hidrógeno o metilo;

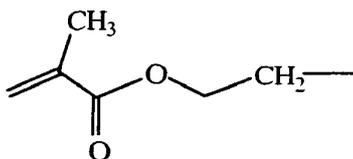
R¹⁸ es de forma independiente hidrógeno, un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical -COY-R²⁰ en el que Y es -O-, -S- o -NH-;
 R¹⁹ es un radical alquileo divalente que tiene de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono;
 R²⁰ es un radical alquilo que tiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono;
 X denota -CO- u -CO-;
 Z denota -O- o -NH-;
 Ar denota un radical aromático que tiene aproximadamente 1 a aproximadamente 30 átomos de carbono;
 W es 0 a 6; x es 0 o 1, y es 0 o 1, y z es 0 o 1.

10 Un monómero de uretano que contiene silicona preferido está representado por la Fórmula X:



(X)

15 en la que m es al menos 1 y es preferiblemente 3 o 4, a es al menos 1 y preferiblemente es 1, p es un número que proporciona un resto que pesa de aproximadamente 400 a aproximadamente 10.000 y es de forma preferible al menos aproximadamente 30, R²¹ es un diradical de un diisocianato tras la eliminación del grupo isocianato, tal como el diradical de isoforona diisocianato, y cada E'' es un grupo representado por:



20 En otra realización de la presente invención, un material de hidrogel de silicona (en bruto, esto es, en la mezcla monomérica que se copolimeriza) aproximadamente de 5 a aproximadamente 50 por ciento, y preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 25, en peso de uno o más macromonómeros de silicona, de aproximadamente 5 a aproximadamente 75 por ciento, y preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 por ciento, en peso de uno o más monómeros de polisiloxanilalquil (met)acrílico y aproximadamente de 10 a aproximadamente 50 por ciento, y preferiblemente de 20 a aproximadamente 40 por ciento, en peso de un monómero hidrófilo. En general, el macromonómero de silicona es un poli(organosiloxano) terminado con un grupo insaturado en dos o más extremos de la molécula. Además de los grupos terminales en las anteriores fórmulas estructurales, la Patente de los Estados Unidos N° 4.153.641 da a conocer grupos insaturados adicionales, que incluyen grupos acrililoiloxilo o metacrililoiloxilo. Los materiales que contienen fumarato tales como los dados a conocer en las Patentes de los Estados Unidos N° 5.310.779; 5.449.729 y 5.512.205 son también sustratos útiles de acuerdo con la presente invención. Preferiblemente, el macromonómero de silano es un vinil carbonato o vinil carbamato o u poliuretano-polisiloxano que contiene silicio que tienen uno o más bloques duro-blando-duro y terminados con un monómero hidrófilo.

35 Los monómeros hidrófilos adecuados incluyen amidas tales como N,N-dimetilacrilamida y N,N-dimetilmetacrilamida, lactamas cíclicas tales como N.vinil-2-pirrolidona y poli(alqueno glicoles) funcionalizadas con grupos polimerizables. Los ejemplos de poli(alqueno glicoles) funcionalizados útiles incluyen poli(dietilen glicoles) de longitud de la cadena variable que contienen terminaciones de monometacrilato o dimetacrilato. En una realización preferida, el polímero de poli(alqueno glicol) contiene al menos dos unidades monoméricas de alqueno glicol. Los ejemplos más adicionales son los monómeros de vinil carbonato o vinil carbamato hidrófilos dados a conocer en la Patente de los Estados Unidos N° 5.070.215, y los monómeros de oxazolona hidrófila dados a conocer en la Patente de los Estados Unidos N° 4.910.277. Otros monómeros hidrófilos adecuados serán evidentes para un experto en la técnica.

45

En una realización, la lente puede ser una lente del Grupo II y del Grupo IV que tenga un contenido de agua mayor de aproximadamente 50 % en peso, y preferiblemente de aproximadamente 55 % a aproximadamente 80 % de agua, aunque la presente invención es aplicable para cualquier tipo de lente de contacto de hidrogel blando. Los materiales de lente de contacto representativos incluyen, pero no se limitan a los materiales conocidos por los siguientes Nombres de fármacos de Diccionario USAN y el USAP: bufilcon A, etafilcon A, metafilcon A, ocufilecon C, perfilcon A, phemfilcon A, vifilcon A, hilafilcon A, hilafilcon B, balafilcon A, methafilcon B, ocufilecon D, methafilcon A, etafilcon A, lidofilcon A o B, y alhafilcon A.

Los anteriores materiales son meramente a modo de ejemplo, y se pueden usar también otros materiales para uso como sustratos que pueden beneficiarse al limpiarse y desinfectarse con las composiciones oftálmicas de acuerdo con la presente invención y se han dado a conocer en diversas publicaciones y se están desarrollando de forma continua para uso en los dispositivos oftálmicos tales como lentes de contacto y otros dispositivos médicos. Por ejemplo, un dispositivo oftálmico para uso en el presente documento puede ser una lente oftálmica tal como una lente de contacto o el dispositivo oftálmico pueden ser monómeros que contienen silicona fluorada. Dichos monómeros se han usado en la formación de hidrogeles de fluorosilicona para reducir la acumulación de depósitos sobre las lentes de contacto preparados a partir de los anteriores, tal como se da a conocer en por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos N^{os} 4.954.587, 5.010.141 y 5.079.319. Se ha encontrado que el uso de monómeros que contienen silicona que tienen algunos grupos secundarios fluorados, es decir, $-(CF_2)-H$, mejora la compatibilidad entre las unidades monoméricas hidrófilas y que contienen silicona. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos N^{os} 5.321.108 y 5.387.662.

Los dispositivos oftálmicos tales como lentes de contacto para la aplicación de la presente invención se pueden fabricar empleando diversas técnicas convencionales, para dar como resultado un artículo conformado que tiene las superficies de la lente posterior y anterior deseadas. Los procedimientos de colada centrífuga se dan a conocer en las Patentes de los estados Unidos N^{os} 3.408.429 y 3.660.545; los procedimientos de colada estática preferidos se dan a conocer en las Patentes de los Estados Unidos N^{os} 4.113.224 y 4.197.266. El endurecimiento de la mezcla monomérica va seguido a menudo de una operación de maquinado con el fin de proporcionar una lente de contacto que tenga una configuración final deseada. Como ejemplo, la Patente de los Estados Unidos N^o 4.555.732 da a conocer un procedimiento en el que se endurece un exceso de mezcla monomérica mediante colada centrífuga en un molde para formar un artículo conformado que tenga una superficie de la lente anterior y un espesor relativamente grande. La superficie posterior del artículo de la colada centrífuga endurecido se corta posteriormente en el torno para proporcionar una lente de contacto que tenga el espesor y la superficie de la lente posterior deseados. Operaciones de maquinado adicionales pueden continuar con el corte en el torno de la superficie de la lente, por ejemplo, las operaciones de acabado del borde.

Tras producir una lente que tiene la forma final deseada, es deseable eliminar el solvente residual de la lente antes de las operaciones de acabado del borde. Esto es debido, normalmente, a que se incluye un diluyente orgánico en la mezcla monomérica inicial con el fin de minimizar la separación de fases de los productos polimerizados debida a la polimerización de la mezcla monomérica y para disminuir la temperatura de transición vítrea de la mezcla polimérica en reacción, lo que permite un procedimiento de endurecimiento más eficaz y da como resultado en última instancia un producto polimerizado de manera más uniforme. Una uniformidad suficiente de la mezcla monomérica inicial y del producto polimerizado son de particular interés para los hidrogeles de silicona, debido principalmente a la inclusión de monómeros que contienen silicona que pueden tener tendencia a separarse del comonomero hidrófilo. Los diluyentes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes monohídricos tales como alcoholes monohídricos alifáticos C₆-C₁₀ de cadena lineal, por ejemplo, n-hexanol y n-nonanol, dioles tales como etilenglicol; polioles tales como glicerina, éteres tales como dietilenglicol monoetil éter, cetonas tales como metil etil cetona, ésteres tales como metil enantato; e hidrocarburos tales como tolueno. Preferiblemente, el diluyente orgánico es lo suficientemente volátil para facilitar su eliminación desde un artículo endurecido por evaporación a o cerca de la presión ambiental. En general los diluyentes se incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 por ciento en peso de la mezcla monomérica, prefiriéndose especialmente con aproximadamente un 10 a aproximadamente un 50 por ciento en peso.

La lente endurecida se somete a continuación a la eliminación del solvente, que se puede llevar a cabo mediante evaporación a o cerca de la presión ambiental o a vacío. Se puede emplear una temperatura elevada para acortar el tiempo necesario para evaporar el diluyente. Las condiciones de tiempo, temperatura y presión de la etapa de eliminación del solvente variarán dependiendo de factores tales como la volatilidad del diluyente y los componentes monoméricos específicos, como puede determinar fácilmente un experto en la técnica: De acuerdo con una realización preferida, la temperatura empleada en la etapa de eliminación es preferiblemente al menos de aproximadamente 50° C, por ejemplo, de aproximadamente 60° C a aproximadamente 80° C. Se puede utilizar una serie de ciclos térmicos en un horno lineal con gas inerte o a vacío para optimizar la eficacia de eliminación del solvente. El artículo endurecido tras la etapa de eliminación del diluyente debería contener no más de un veinte por ciento en peso de diluyente, preferiblemente no más de aproximadamente un 5 por ciento en peso o menos.

Tras la eliminación del diluyente orgánico, la lente se puede someter a continuación a la separación del molde y a operaciones de maquinado opcionales. La etapa de maquinado incluye, por ejemplo, el abrillantado o pulido del borde y/o superficie de la lente. En general, dichos procedimientos de maquinado se pueden llevar a cabo antes o

después de que se libere el artículo de una parte del molde. Preferiblemente, la lente se libera del molde en seco, empleando pinzas de vacío para levantar la lente del molde, después de lo cual la lente se transfiere por medio de pinzas mecánicas a un segundo conjunto de pinzas de vacío y se coloca frente a una superficie rotatoria para suavizar la superficie de los bordes. La lente puede voltearse a continuación con el fin de maquinar la otra cara de la lente.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir a un experto en la técnica llevar a la práctica la presente invención y son meramente ilustrativos de la presente invención. Los ejemplos no deben entenderse como limitantes del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

En los ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

V2 D25: pentacontametil- α,ω -bis (4-viniloxicarboniloxibutil)pentacosa siloxano (Pm en el intervalo de 2-4 k)

TRISVC: carbamato de 3-[tris(tri-metilsiloxi)silil]propilvinilo

NVP: N-vinil-2-pirrolidona

D1173: 2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropan-1-ona (disponible como el iniciador Darocur 1173)

IMVT: 1,4-bis(4-(2-metacriloxietil)fenilamino)antraquinona

EJEMPLO 1

Preparación de una lente de hidrogel de silicona

Se preparó una mezcla monomérica mezclando los siguientes componentes, relacionados en la Tabla 1 en cantidades por peso.

ingrediente	Cantidad
V2 D25	15
TRISVC	55
Ácido de vinal	1
NVP	30
Nonanol	15
Darocur-1173	0,5
IMVT	100 ppm

La mezcla monomérica resultante se coló en las lentes de contacto introduciendo la mezcla monomérica en un montaje de molde compuesto por dos secciones de molde de polipropileno, teniendo la sección frontal del molde una superficie del molde para formar una superficie frontal de la lente de contacto y una sección del molde posterior que tiene una superficie del molde para formar una superficie posterior de la lente de contacto. A continuación, la sección del molde y la mezcla monomérica se expusieron a luz ultravioleta para inducir la polimerización de radicales libres y el endurecimiento de la mezcla monomérica para formar una lente de contacto. Las lentes de contacto resultantes se retiraron del montaje del molde, se extrajeron en un horno a 60° C durante una hora, y a continuación las lentes secas se liberaron de los moldes.

EJEMPLO 2

Posttratamiento de las lentes del Ejemplo 1 con un copolímero de NVP y dimetilaminoetil metacrilato, cuaternizado con sulfato de dietilo obtenido de la Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin) como una solución al 20 % en agua.

Se preparó una lente control mediante tratamiento con plasma de las lentes del Ejemplo 1 con gas amonio seguido por extracción con isopropanol durante 2 horas, se hidrató en agua DI y a continuación se autoclavó (121° C) en solución salina tamponada con borato (lentes control). Se preparó una lente de prueba de acuerdo con la presente invención mediante tratamiento con plasma de las lentes del Ejemplo 1 con gas amonio seguido por extracción en una solución preparada a partir de una mezcla de agua DI (70 ml), ácido acrílico (13,12 g), NaOH (8,526 g) e isopropanol (350 ml) durante la noche, se hidrató en agua DI que contenía 30 ppm de copolímero de NVP y dimetilaminoetilmetacrilato, se cuaternizó con sulfato de dietilo (Aldrich Chemical Company) durante la noche, se guardó en solución salina tamponada con borato y a continuación se autoclavó (121° C) (lentes de prueba).

Pruebas:

Las lentes control y de prueba del Ejemplo 2 se caracterizaron mediante la medida del ángulo de contacto y XPS.

I. Medida del ángulo de contacto

La medida del ángulo de contacto para las lentes control y de prueba preparadas en el Ejemplo 2 se llevó a cabo

como sigue:

5 Las lentes se colocaron en placas Petri de poliestireno que contenía agua de calidad HPLC durante 15 minutos. Las lentes se trocearon usando un escalpelo limpio. Los cuartos se montaron en un porta de vidrio limpio y se secaron durante la noche en una cabina seca con nitrógeno. Se midieron los ángulos de contacto en las lentes deshidratadas en dos puntos de cada cuarto.

10 El instrumento utilizado para la medida fue un AST Products Video Contact Angle System (VCA) 2500XE. El instrumento utiliza un microscopio de baja potencia que produce una imagen marcadamente definida de la gota de agua, que se captura inmediatamente en la pantalla del ordenador. Se incorporó agua de HPLC a la microjeringuilla del sistema VCA, y se dispuso una gota de 0,6 µl procedente de la jeringuilla sobre la muestra. Se calculó el ángulo de contacto colocando de tres a cinco marcadores a lo largo de la circunferencia de la gota y se registró el ángulo de contacto. Se registraron un ángulo derecho y uno izquierdo para cada medida y se calculó un promedio y se registró. En la Tabla 2 a continuación se muestran los resultados de esta prueba.

15

TABLA 2

Lentes	Ángulo de contacto (grados)
Control	113
Prueba (autoclavado)	46,3

20 La gota nítida en el ángulo de contacto indicó que la superficie de la lente llegó a ser muy hidratable después del tratamiento con el copolímero NVP catiónico.

20

II. Análisis mediante XPS

25 Las lentes control y de prueba del Ejemplo 2 se analizaron para determinar su concentración atómica mediante un espectrómetro fotoelectrónico de rayos X (XPS). El XPS utilizado en este estudio fue un equipo Physical Electronics [PHI] Modelo 5600. Este instrumento utilizó un ánodo de aluminio que funcionaba a 300 watts, 15 kV y 27 miliamps. La fuente de excitación se convirtió en monocromática utilizando un sistema de lentes toroidales. Se utilizó el filamento de 7 mm para el análisis del polímero debido a la reducción del daño de la muestra y para facilitar la neutralización de la fotoionización. La presión basal de este instrumento era de $2,0 \times 10^{-10}$ torr (266×10^{-10} Pa) mientras que la presión durante el funcionamiento fue de $1,0 \times 10^{-9}$ torr (133×10^{-9} Pa). El instrumento utiliza un analizador de energía hemisférico. La medida práctica de la profundidad del muestreo para este instrumento en un ángulo de muestreo de 45° y con respecto al carbono fue aproximadamente de 74 angstroms. Se corrigió la carga de todos los elementos para el pico CH_x del carbono para una energía de unión de 285,0 electrones voltio (eV).

30

35 Cada uno de los especímenes se analizó utilizando los espectros de reconocimiento de baja resolución [0-1100 eV] para identificar los elementos presentes sobre la superficie de la muestra. Se llevaron a cabo espectros de alta resolución para los elementos detectados en los barridos de baja resolución. Se determinó la composición elemental a partir de los espectros de alta resolución. Se calculó la composición atómica de las áreas bajo los picos fotoelectrónicos después de sensibilizar dichas áreas con la función de transmisión del instrumento y las secciones transversales atómicas del orbital de interés. Debido a que XPS no detecta la presencia de hidrógeno o helio, estos elementos no se incluirán en ningún cálculo de los porcentajes atómicos: Se señala también que los porcentajes atómicos pueden variar si se utiliza un diseño de instrumento diferente, es decir, la función de transmisión, de tal manera que a fines de reproducibilidad exacta de los porcentajes atómicos, las cifras indicadas en la solicitud se refieren al diseño del instrumento especificado, como comprenderá el técnico experto.

40

45 Los espectros de reconocimiento del XPS de baja resolución tomados en un ángulo bajo de 45° para las superficies de la lente no tratada contenían los picos del carbono, nitrógeno, oxígeno, boro y sodio. El análisis del material de la lente comienza con el examen de la matriz sin modificar (control). La Tabla 1 siguiente contiene los datos del XPS de las muestras. Estos datos reflejan la composición atómica por encima de los 74 angstroms (con respecto a los electrones 1s del carbono). En la Tabla 3 a continuación se muestran los resultados del XPS para las lentes del Ejemplo 2.

50

TABLA 3

	Concentración atómica			
	C1s	N1s	O1s	Si2p
Lente control	64,2 (3,8)	7,4 (0,5)	19,4 (0,4)	9,0 (0,8)
Lente de prueba (no autoclavada)	66,7 (0,5)	10,0 (1,4)	20,7 (1,2)	2,6 (0,4)
Lente de prueba (autoclavada)	67,7 (0,7)	10,2 (0,5)	20,0 (0,6)	2,9 (0,6)

55 Tal como muestran los datos, la superficie de la lente revestida con el copolímero NVP catiónico dio como resultado una disminución brusca en el contenido de átomos de silicio y un aumento en el contenido de nitrógeno, indicando que la superficie de la lente se convirtió en muy polar tras el tratamiento, y por tanto más hidratable, menos depósitos de tipo lípidos y más cómoda para llevar.

EJEMPLO 3

Preparación de un copolímero de clorhidrato de 3-metacriloilaminopropil-dimetil(3-sulfopropil)amonio (MAPSA) y gliceril metacrilato.

5 Se disolvió MAPSA (0,925 g, 3,163 mmoles, de la Aldrich Chemical Company) en 50 ml de agua desionizada. En un matraz de 3 bocas de 250 ml equipado con una barra agitadora y conectado a un condensador que se conectó a un burbujeador de aceite se añadió agua desionizada (150 ml), GM (4,963 g, 31,02 mmoles) mediante una jeringuilla, la solución MAPSA y el azobis-isobutilnitrilo (AIBN, 0,050 g;). Se burbujeeó vigorosamente la mezcla de reacción con nitrógeno durante 20 minutos con agitación y a continuación el flujo de nitrógeno volvió a disminuir. La mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite a 70° C y se mantuvo a esta temperatura durante 48 horas con una purga de nitrógeno constante. El producto se guardó en agua DI.

EJEMPLO 4

15 Tratamiento superficial de la lente de contacto

Se preparó una solución salina tamponada con borato que contenía 1 parte porcentual del copolímero del Ejemplo 3. La solución salina tamponada con borato se rellenó en un envase de tipo blíster y las lentes de contacto de hidrogel de silicona cargadas negativamente adquiridas de Bausch & Lomb con el nombre comercial Pure Visión[®] se colocaron en la solución. A continuación, los envases de tipo blíster se cerraron herméticamente y se autoclavaron durante un ciclo (por ejemplo, a 121° C).

EJEMPLO 5

25 Preparación de un copolímero de 2-metacriloxietil fosforilcolina y N-vinil-2-pirrolidona (NVP)

Se puede preparar el copolímero de este ejemplo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, empleando los siguientes componentes: agua desionizada (100 ml), NVP (11,1 g; 100 mmol), 2-metacriloxietil fosforilcolina (4,4 g) y azobis-isobutilnitrilo (AIBN) (0,092 g, 0,56 mmol).

EJEMPLO 6

35 Preparación de un copolímero de 2-metacriloxietil fosforilcolina y GM.

Se puede preparar el copolímero de este ejemplo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, empleando los siguientes componentes: agua desionizada (100 ml), GM (16 g; 100 mmol), 2-metacriloxietil fosforilcolina (4,4 g) y AIBN (0,092 g; 0,56 mmol).

EJEMPLO 7

Preparación de un copolímero de cloruro de (3-metacriloilamino)propil trimetil amonio y GM.

45 Se puede preparar el copolímero de este ejemplo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, empleando los siguientes componentes: agua desionizada (100 ml), GM (16 g, 100 mmol), cloruro de (3-metacriloilamino)propil trimetil amonio (4,4 g, 2 mmol) y AIBN (0,092 g; 0,56 mmol).

EJEMPLO 8

50 Prueba de deshidratación

Las lentes control y de prueba preparadas en el Ejemplo 2 se sometieron a una prueba de deshidratación. El procedimiento de la prueba de deshidratación se describe como sigue.

55 Las lentes control y de prueba se desalaron, se colocaron en agua desionizada antes de evaluarse para la deshidratación. Se llevaron a cabo las pruebas de deshidratación utilizando un instrumento analizador gravimétrico térmico TA Q50 ("TGA"). Se perforó un disco de aproximadamente 7 mm de diámetro desde el centro de una lente. El disco se frotó suavemente con Kimwipes[®] para eliminar cualquier agua superficial y a continuación se colocó en la balanza TGA. La balanza se introdujo en una cámara con nitrógeno puro seco (a un caudal de 60 ml/minuto). Se aumentó gradualmente la temperatura de la muestra a 50° C/minuto hasta 37° C y se mantuvo isotérmicamente. Se vigiló la pérdida de masa frente al tiempo y la prueba se dio por terminada cuando la tasa de pérdida de masa (en %/minuto) fue menor de 0,05. Se calculó la tasa de deshidratación como la tasa de la pérdida de masa entre 60 y 20 por ciento por minuto y se registró como mg/minuto. Se encontró que las lentes tratadas del Ejemplo 2 (lentes de prueba) mostraron una menor tasa de pérdida de agua en comparación con las lentes no tratadas (lentes control), lo que indica que las lentes tratadas eran más capaces de mantener el agua. De esta manera, la lente tratada tenía mejor capacidad de hidratación y estaba más lubricada, lo que daría como resultado menos problemas asociados

con la sequedad del ojo.

5 Se entenderá que se pueden realizar diversas modificaciones a las realizaciones dadas a conocer en el presente documento. Por tanto, la anterior descripción no debe tomarse como limitante, sino meramente como una ilustración de las realizaciones preferidas. Por ejemplo, las funciones descritas anteriormente e implementadas como el mejor modo de funcionamiento de la presente invención son únicamente a fines ilustrativos.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de envasado para el almacenamiento de un dispositivo oftálmico que comprende un recipiente cerrado herméticamente que contiene uno o más dispositivos oftálmicos sin usar sumergidos en una solución acuosa envasada que comprende un producto de polimerización obtenido a partir de una mezcla monomérica que consiste en (a) un monómero de ion híbrido que soporta un centro de carga positiva permanente y (b) un monómero no iónico etilénicamente insaturado, en el que la solución tiene una osmolalidad de al menos aproximadamente 200 mOs/kg, un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 y se esteriliza térmicamente, en el que el monómero no iónico etilénicamente insaturado se selecciona entre el grupo que consiste en un hidroxialquil (alc)acrilato, una hidroxialquil acrilamida, una N-vinil lactama, un polihidroxi (alc)acrilato, una polihidroxi acrilamida y sus mezclas.
2. El sistema de envasado de la Reivindicación 1, en el que el monómero de ion híbrido comprende un resto de amonio cuaternario y un resto fosfato.
3. El sistema de envasado de la Reivindicación 1, en el que el monómero de ion híbrido se selecciona entre el grupo que consiste en 2-metacriloxietil fosforilcolina, fosfato de 1-(4(4'-vinilbenciloxi)butano)-2'(trimetilamonio)etilo, sal de hidróxido de [3-(metacriloilamino)propil]dimetil(3-sulfopropil) amonio, dimetilaminoetil metacrilato dietilsulfato y sus mezclas.
4. El sistema de envasado de la Reivindicación 1, en el que el producto de la polimerización está presente en la solución en una cantidad de aproximadamente 0,005 % p/p a aproximadamente 1 % p/p.
5. El sistema de envasado de la Reivindicación 1, en el que la solución comprende además un agente tamponante.
6. El sistema de envasado de la Reivindicación 5, en el que el agente tamponante comprende un compuesto de borato o fosfato.
7. El sistema de envasado de la Reivindicación 1, en el que el envase se esteriliza térmicamente con posterioridad al cierre hermético del envase.
8. El sistema de envasado de la Reivindicación 1, en el que la solución no contiene una cantidad desinfectante eficaz de un agente desinfectante.
9. El sistema de envasado de la Reivindicación 1, en el que la solución no contiene un compuesto germicida.
10. El sistema de envasado de la Reivindicación 1, en el que el dispositivo oftálmico es una lente de contacto.
11. El sistema de envasado de la Reivindicación 1, en el que el dispositivo oftálmico es una lente de contacto aniónica.
12. Un procedimiento de tratamiento de un dispositivo biomédico, comprendiendo el procedimiento
 - poner en contacto un dispositivo biomédico con una solución que comprende un producto de polimerización obtenido a partir de una mezcla monomérica que consiste en (a) un monómero de ion híbrido que soporta un centro de carga positiva permanente y (b) un monómero no iónico etilénicamente insaturado, en el que el monómero no iónico etilénicamente insaturado se selecciona entre el grupo que consiste en un hidroxialquil (alc)acrilato, una hidroxialquil acrilamida, una N-vinil lactama, un polihidroxi (alc)acrilato, una polihidroxi acrilamida y sus mezclas.
13. El procedimiento de la Reivindicación 12, que comprende:
 - sumergir el dispositivo biomédico en la solución;
 - envasar la solución que contiene el dispositivo biomédico en una solución de envasado de una manera que evite la contaminación del dispositivo por microorganismos; y
 - esterilizar la solución y el dispositivo envasados.
14. El procedimiento de la Reivindicación 12, que comprende:
 - humedecer el dispositivo biomédico en la solución;
 - retirar el dispositivo biomédico de la solución; y
 - colocar el dispositivo biomédico directamente en el ojo.
15. El procedimiento de la Reivindicación 12, en el que el dispositivo biomédico es una lente de contacto.
16. Una solución multiusos oftálmicamente aceptable que comprende (a) un producto de polimerización obtenido a

partir de una mezcla monomérica que consiste en un monómero de ion híbrido que soporta un centro de carga positiva permanente y un monómero no iónico etilénicamente insaturado; y (b) un vehículo oftálmicamente aceptable para el producto de polimerización,

5 en el que el monómero no iónico etilénicamente insaturado se selecciona entre el grupo que consiste en un hidroxialquil (alc)acrilato, una hidroxialquil acrilamida, una N-vinil lactama, un polihidroxi (alc)acrilato, una polihidroxi acrilamida y sus mezclas.

10 17. La solución multiusos oftálmicamente aceptable de la Reivindicación 16, en la que el monómero de ion híbrido comprende un resto de amonio cuaternario y un resto fosfato.

15 18. La solución multiusos oftálmicamente aceptable de la Reivindicación 16, en la que el monómero de ion híbrido se selecciona entre el grupo que consiste e 2.metacriloxietil fosforilcolina, fosfato de 1-(4(4'-vinilbenciloxi)butano-2'(trimetilamonio)etilo, sal de hidróxido de [3-(metacriloilamino)propil]dimetil(3-sulfopropil) amonio, dimetilaminoetil metacrilato dietilsulfato y sus mezclas.

19. La solución multiusos oftálmicamente aceptable de la reivindicación 16, que comprende además uno o más agentes antimicrobianos.