

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 496**

51 Int. Cl.:

C11D 3/48 (2006.01)

C11D 3/20 (2006.01)

C11D 1/74 (2006.01)

A61L 12/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2011 E 11720911 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 2430139**

54 Título: **Composiciones oftálmicas con biguanida y ésteres de PEG-glicerol**

30 Prioridad:

28.03.2011 US 201113072998

26.04.2010 US 327960 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.11.2013

73 Titular/es:

BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)

One Bausch & Lomb Place

Rochester, NY 14604-2701, US

72 Inventor/es:

FRIDMAN, KRISTA

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 428 496 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones oftálmicas con biguanida y ésteres de PEG-glicerol.

- 5 La presente invención se refiere a composiciones oftálmicas que incluyen un agente antimicrobiano de biguanida, que es poli(hexametilenbiguanida) y ésteres de PEG-glicerol. La invención también está dirigida al uso de las composiciones oftálmicas para limpiar y desinfectar lentes de contacto.

Antecedentes de la invención

- 10 Durante el uso normal, las lentes de contacto se ensucian o contaminan con una amplia gama de compuestos que pueden degradar el funcionamiento de la lente. Por ejemplo, una lente de contacto se ensuciará con materiales biológicos tales como proteínas o lípidos que están presentes en el fluido ocular y que se adhieren a la superficie de la lente. Asimismo, al manipular la lente de contacto, el sebo (aceite de la piel) o los cosméticos u otros materiales
15 pueden ensuciar la lente de contacto. Estos contaminantes biológicos y externos pueden afectar a la agudeza visual y a la comodidad del paciente durante el uso y al final del día. Por consiguiente, es importante eliminar cualquier desecho de la superficie de la lente para un uso continuado confortable con una solución de cuidado de la lente que contenga uno o más componentes de limpieza.

- 20 Las composiciones oftálmicas formuladas como una solución para el cuidado de la lente también deben contener uno o más componentes desinfectantes. En la actualidad, los dos componentes desinfectantes más populares son la poli(hexametilen-biguanida), a veces referida como PHMB o PAPB, y el policuaternio-1.

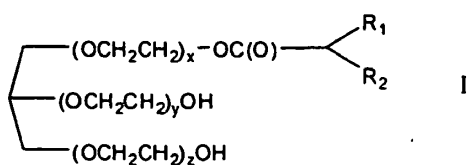
- 25 Como se ha establecido, la PHMB se utiliza en la actualidad en soluciones para el cuidado de lentes de contacto. Estas soluciones para el cuidado basadas en PHMB representan una mejora significativa en la comodidad del paciente y la eficacia antimicrobiana en comparación con la mayor parte de los otros componentes antimicrobianos. Sin embargo, como con cualquier componente microbiano sigue habiendo un equilibrio entre la concentración del componente antimicrobiano en la solución y la comodidad experimentada por el paciente. Debido a su amplia aceptación comercial, se han dirigido esfuerzos exhaustivos para mejorar la eficacia antimicrobiana o el nivel de
30 comodidad para el paciente modificando químicamente la PHMB o utilizando un componente secundario para intensificar o complementar el perfil de eficacia de una solución para el cuidado de la lente.

- Desde los años 80, con el creciente mercado del uso de lentes de contacto, el número de estudios de casos descriptivos de coloración corneal punteada superficial ha aumentado en la bibliografía científica. Se advierte a los
35 médicos clínicos, sin embargo, que no extrapolen de la clara trascendencia clínica de la coloración grosera, intensa asociada con lesiones y enfermedades corneales el significado de la coloración punteada corneal superficial. Los patrones del punteado superficial de la fluorescencia con el colorante fluoreceína deben ser considerados de forma distinta a la coloración no superficial relacionada con lesiones coalescentes basada en sus características comunes (superficial, transitoria y asintomática). Para unos antecedentes y una revisión minuciosos sobre esta materia, se hace referencia a Ward, K.W., "Superficial Punctate Fluorescein Staining of the Ocular Surface", Optometry and Vision Science 2008, 85(1) 1. Aunque los mecanismos precisos que controlan la profundidad y el grado de la señal de fluorescencia asociada con la coloración corneal punteada superficial siguen sin estar claros, los estudios en su conjunto proporcionan un soporte científico de que semejante coloración no refleja lesión corneal o toxicidad. De hecho, la evidencia tanto epidemiológica como experimental demuestran una carencia de correlación entre la
40 coloración corneal punteada superficial y la institución de infecciones corneales. Sin embargo, se han encontrado algunos informes que intentan caracterizar la intensidad de la coloración corneal punteada superficial a las 2 horas con toxicidad corneal, o implicar que existe una correlación entre semejante tinción y la institución de infecciones corneales. De nuevo, estos informes no ofrecen datos científicos o clínicos para apoyar tales aseveraciones.

- 50 Para aliviar cualquiera de estas preocupaciones que pueden existir en el mercado de soluciones para el cuidado de las lentes, los autores de la presente invención buscaron y desarrollaron composiciones oftálmicas que mostraran una coloración corneal punteada superficial relativamente baja tras la colocación de lentes de contacto de hidrogel remojadas con las composiciones. Las soluciones también deben proporcionar un nivel aceptable de comodidad para el paciente, concretamente tras la inserción de una lente de contacto. De hecho, las composiciones oftálmicas
55 cabeza-a-cabeza descritas en la presente memoria satisfacen o exceden el perfil de coloración corneal punteada superficial y el perfil de comodidad de las principales soluciones para el cuidado de las lentes actualmente en el mercado. Lo que es más importante, las soluciones para el cuidado de las lentes que se van a colocar en el mercado deben exceder los actuales patrones FDA/ISO, algunas desgraciadamente no lo hacen.

60 Compendio de la invención

La invención está dirigida a composiciones oftálmicas que comprenden de 0,1 ppm a 2 ppm de poli(hexametilenbiguanida); y de 0,005% en peso a 0,3% en peso de un éster de PEG-glicerol de fórmula general I



en donde R_1 es un alquilo C_3-C_8 y R_2 es H o un alquilo C_1-C_4 ; y $x + y + z$ tienen un valor medio de 8 a 30. La invención también está dirigida al uso de composiciones oftálmicas para limpiar y desinfectar lentes de contacto, y en particular, lentes de contacto de hidrogel, de silicona, blandas.

Breve descripción de los dibujos

La invención se entenderá mejor a partir de la siguiente descripción y teniendo en cuenta las figuras adjuntas. Se debe entender expresamente, sin embargo, que cada una de las figuras se proporciona para ilustrar y describir la invención y no se pretende que limite adicionalmente la invención reivindicada.

La FIG. 1 es un gráfico que muestra una comparación clínica entre una solución de ensayo y una solución de control para la comodidad en la inserción de una lente de contacto y después de dos horas.

La FIG. 2 es un gráfico que muestra una comparación clínica entre una solución de ensayo y una solución de control para el escozor/ardor en la inserción de una lente de contacto y después de dos horas.

La FIG. 3 es un gráfico que muestra una comparación clínica entre una solución de ensayo y una solución de control para la sequedad en la inserción de una lente de contacto y después de dos horas.

La FIG. 4A es un gráfico que muestra una comparación clínica entre una solución de ensayo y una solución de control con respecto a la gravedad de la coloración corneal punteada superficial normalizada a las dos horas.

La FIG. 4B es un gráfico que muestra una comparación clínica entre una solución de ensayo y una solución de control con respecto al grado de la coloración corneal punteada superficial normalizada a las dos horas.

La FIG. 5A es un gráfico que muestra una comparación clínica entre una solución de ensayo y una solución de control con respecto a la gravedad de la coloración conjuntival punteada superficial normalizada a las dos horas.

La FIG. 5B es un gráfico que muestra una comparación clínica entre una solución de ensayo y una solución de control con respecto al grado de coloración conjuntival punteada superficial normalizada a las dos horas.

Descripción detallada de la invención

Los autores de la presente invención y otros de Bausch & Lomb han desarrollado y sometido a ensayo numerosas formulaciones oftálmicas para su uso como soluciones para el cuidado de las lentes. Como se ha mencionado anteriormente, tales soluciones para el cuidado de las lentes deben satisfacer numerosas características funcionales. Primero, las soluciones deben poseer capacidad limpiadora para eliminar las proteínas de las lágrimas y los lípidos de las lágrimas desnaturalizados así como otros contaminantes externos. Segundo, las soluciones deben poseer una capacidad desinfectante significativa contra numerosas cepas bacterianas y fúngicas diferentes. Tercero, las soluciones deben seguir siendo cómodas para un paciente con lentes de contacto con un mínimo escozor así como proporcionar una plataforma para ofrecer una protección y comodidad adicionales a la superficie ocular. Por último, las soluciones no deben causar una contracción o dilatación significativos de los muchos materiales de las lentes de contacto diferentes, que a su vez pueden conducir a una pérdida de la agudeza visual y a un movimiento de la lente pronunciado o no deseado.

La Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. 2007/0207104 describe una familia de ésteres de PEG-glicerol y la inclusión de tales compuestos en una variedad de productos para el cuidado personal incluyendo jabones y champús, y lociones tales como protectores solares o productos humectantes. Se dice que los compuestos poseen propiedades antimicrobianas aunque los autores de la presente invención no observaron evidencia de semejante actividad contra las bacterias y hongos de interés para aplicaciones oftálmicas y a las concentraciones sometidas a ensayo, esto es, hasta 0,6% en peso. Como se indica en la siguiente Tabla 1, se prepararon diversas soluciones salinas tamponadas con borato (BBS) con concentraciones variables de hexanoato de glicerol-18-etilo, referido en la bibliografía como HestG-18-O[™]. Las soluciones de BBS que contienen el hexanoato de glicerol-18-etilo no mostraron diferencias en la actividad antimicrobiana con respecto a las BBS solas frente a las bacterias y hongos enumerados.

A pesar de los decepcionantes datos antimicrobianos de la Tabla 1, los autores de la presente invención continuaron formulando soluciones oftálmicas acuosas que contenían hexanoato de glicerol-18-etilo. Los autores de la presente invención sometieron a ensayo soluciones oftálmicas que contenían hexanoato de glicerol-18-etilo y uno o más componentes antimicrobianos. Se prepararon soluciones BBS que contenían hexanoato de glicerol-18-etilo al 0,3% en peso y PHMB y/o policuaternio 1. Sorprendentemente, solamente la solución de BBS que contenía PHMB (1,3 ppm) y el hexanoato de glicerol-18-etilo (0,3 % en peso) mostraron un aumento de la actividad antimicrobiana contra los organismos sometidos a ensayo, Tabla 2. Por el contrario, no hubo aumento en la actividad antimicrobiana en las

soluciones de BSS que contenían hexanoato de gliceret-18-etilo (0,3 % en peso) y policuaternio 1 (5 ppm). Las Soluciones núms. 8 a 12 son realizaciones de la invención mientras las Soluciones núms. 1 a 7 son soluciones comparativas.

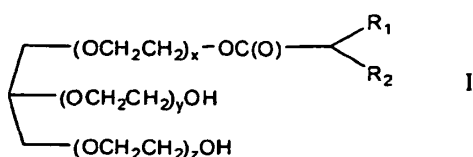
5 **Tabla 1.** Soluciones BBS con hexanoato de gliceret-18-etilo.

Núm. de Solución HestG-18-O (% en peso)	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>C. albicans</i>	<i>F. solani</i>
BBS	1,4	1,2	1,2	0,6	0,8
1 (0,6)	1,4	1,2	1,2	0,7	0,8
2 (0,3)	1,4	1,2	1,2	0,5	0,7
3 (0,3)	1,4	1,2	1,2	0,7	0,8
4 (0,1)	1,4	1,2	1,3	0,5	0,7

Tabla 2. Soluciones BBS con hexanoato de gliceret-18-etilo y PHMB/PQ-1.

Núm. de Solución Hest G-18-O (% en peso)	<i>S. aureus</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>C.albicans</i>	<i>F. solani</i>
BBS	1,4	1,2	1,2	0,6	0,8
5 BBS + PQ-1	4,3	>4,7	3,4	0,8	2,8
6 PQ-1/(0,3)	4,9	>4,7	3,5	0,6	2,8
7 BBS + PHMB	2,7	3,5	2,4	2,4	2,0
8 PHMB/(0,3)	4,2	>4,7	4,7	3,5	3,5
9 PHMB/(0,01)	3,7	4,0	3,3	3,4	3,3
10 PHMB/(0,05)	>4,8	4,5	4,0	3,8	3,9
11 PHMB/(0,1)	>4,8	>4,7	4,4	2,6	4,1
12 PHMB/(0,15)	>4,8	>4,7	4,6	4,2	4,1

10 La invención está dirigida a una composición oftálmica que comprende: de 0,1 ppm a 2 ppm de poli(hexametilenbiguanida); y de 0,005% en peso a 0,3% en peso de un éster de PEG-glicerol de fórmula general I



15 en donde R₁ es un alquilo C₃-C₈ y R₂ es H o un alquilo C₁-C₄; y x + y + z tiene un valor medio de 8 a 30. En una realización concreta, R₁ es un alquilo C₄-C₆ y R₂ es etilo. Asimismo, en muchas realizaciones, el valor medio de x + y + z es de 14 a 22.

20 Para proporcionar características lubricantes y humectantes adicionales a las composiciones oftálmicas, las composiciones también pueden incluir lo que es referido en la técnica como agentes para la comodidad. Los agentes para la comodidad adecuados incluyen, pero no están limitados a, gomas naturales solubles en agua, polímeros derivados de celulosa. Las gomas naturales incluyen goma guar, goma de tragacanto. Los componentes para la comodidad derivados de celulosa incluyen polímeros derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa. Un componente para la comodidad muy útil es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Algunos componentes para la comodidad que no tienen celulosa incluyen propilenglicol o glicerina. Los componentes para la comodidad se encuentran típicamente presentes en la solución de 0,01% a 1% (p/v).

5 El ácido hialurónico es un polisacárido lineal (polímero biológico de cadena larga) formado por unidades de disacáridos repetitivas que consisten en ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina conectados por enlaces glicosídicos $\beta(1-3)$ y $\beta(1-4)$. El ácido hialurónico se distingue de los otros glicosaminoglicanos, ya que está libre de enlaces covalentes a proteínas y grupos sulfónicos. El ácido hialurónico es ubicuo en animales, encontrándose la concentración más alta en el tejido conectivo blando. Éste juega un importante papel con fines tanto mecánicos como de transporte en el organismo; p. ej., proporciona elasticidad a las articulaciones y rigidez a los discos vertebrales, y también es un componente importante del cuerpo vítreo del ojo.

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

20 Otro agente preferido para la comodidad que se cree que mantiene una superficie de la córnea hidratada es la polivinilpirrolidona (PVP). La PVP es un homopolímero lineal o esencialmente un homopolímero lineal que comprende al menos 90% de unidades repetidas derivadas de un monómero de 1-vinil-2-pirrolidona, el resto de la composición de monómero puede incluir monómero neutro, p. ej., vinilo o acrilatos. Otros sinónimos para PVP incluyen povidona, polividona, 1-vinil-2-pirrolidinona, y 1-etil-2-pirrolidionona (número de registro CAS 9003-39-8). La PVP tendrá preferiblemente un peso molecular promedio en peso de 10.000 a 250.000 o de 30.000 a 100.000. Tales materiales son suministrados por varias compañías, incluyendo ISP Technologies, Inc. bajo el nombre comercial PLASDONE®K-29/32, de BASF bajo el nombre comercial KOLLIDON®, por ejemplo, KOLLIDON® K-30 o K-90. También se prefiere utilizar PVP de calidad farmacéutica.

30 Como se ha establecido, las composiciones también incluirán una biguanida polimérica conocida como poli(hexametilen-biguanida) (PHMB o PAPB). Se puede obtener una fuente comercial de PHMB de Arch Chemicals, Inc., Norwalk, CT bajo el nombre comercial Cosmocil™ CQ. La PHMB está presente en las composiciones preferiblemente de 0,2 ppm, 2 ppm o de 0,5 ppm a 1,3 ppm.

35 En una realización, el ácido hialurónico está presente de 0,002% en peso a 0,04% en peso, y el componente antimicrobiano catiónico es poli(hexametilen-biguanida). Por consiguiente, una de las composiciones más preferida comprende de 0,5 ppm a 1,3 ppm de poli(hexametilen-biguanida), de 0,01% en peso a 0,1% en peso de ésteres de PEG-glicerol de fórmula general I, y de 0,002% en peso a 0,04% en peso de ácido hialurónico.

40 Las composiciones también pueden incluir uno de los compuestos de amonio cuaternario más comunes, p. ej., cloruro de α -[2-butenilcloruro de 4-tris(2-hidroxietil)amonio]poli[2-butenil-cloruro de 1-dimetilamonio]- ω -tris(2-hidroxietil)amonio, también referido en la técnica como policuaternio 1. Los compuestos de amonio cuaternario son referidos generalmente en la técnica como desinfectantes de "policuaternio", y se identifican por un número concreto siguiendo la designación tal como policuaternio 1, policuaternio 10 o policuaternio 42. El policuaternio 1 está presente en las composiciones oftálmicas de 0,5 ppm a 3 ppm. El policuaternio 42 también es uno de los desinfectantes de policuaternio más preferidos, véase, la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.300.296. El policuaternio 42 está presente en las composiciones oftálmicas de 5 ppm a 50 ppm.

50 Los expertos en la técnica deben entender que las composiciones pueden incluir uno o más de los componentes antimicrobianos descritos más arriba. Por ejemplo, en una realización, las composiciones oftálmicas incluyen policuaternio 1 combinado con un componente antimicrobiano de biguanida tal como poli(hexametilen-biguanida). El policuaternio 1 está presente a concentraciones relativamente bajas, esto es, de 0,5 ppm a 3 ppm, con respecto a la concentración referida de policuaternio 1 tanto en Opti-Free®Express como en Opti-Free®Replenish. Los autores de la presente invención creen que el policuaternio 1 y la PHMB, combinados, pueden intensificar el perfil biocida de las composiciones oftálmicas.

Composiciones para el cuidado de las lentes de contacto

60 Las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto incluirán muy probablemente un sistema tampón. Por los términos "tampón" o "sistema tampón" se entiende un compuesto que, normalmente combinado con al menos otro compuesto, proporciona un sistema tamponador en solución que muestra capacidad tamponadora, esto es, capacidad para neutralizar, dentro de unos límites, ya sean ácidos o bases (alcalinos) con un cambio relativamente pequeño o nulo en el pH original. Generalmente, los componentes tamponadores están presentes de 0,05% a 2,5% (p/v) o de 0,1% a 1,5% (p/v).

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

Los tampones borato incluyen, por ejemplo, ácido bórico y sus sales, por ejemplo, borato de sodio o borato de potasio. Los tampones borato también incluyen compuestos tales como tetraborato de potasio o metaborato de potasio que producen el ácido del borato o su sal en las soluciones. Los tampones borato son conocidos por intensificar la eficacia de ciertas biguanidas poliméricas. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.758.595 de Ogunbiyi et al. describe que una solución para lentes de contacto que contiene PHMB puede mostrar un aumento de la eficacia si se combina con un tampón de borato.

Un sistema tampón de fosfato incluye preferiblemente uno o más fosfatos monobásicos, fosfatos dibásicos. Los tampones de fosfato particularmente útiles son aquellos seleccionados entre las sales fosfato de metales alcalinos y/o alcalinotérreos. Los ejemplos de los tampones de fosfato adecuados incluyen uno o más de fosfato dibásico de sodio (Na_2HPO_4), fosfato monobásico de sodio (NaH_2PO_4) y fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4). Los componentes del tampón de fosfato se utilizan frecuentemente en cantidades de 0,01% a 0,5% (p/v), calculado como ión fosfato.

Otros compuestos tampón conocidos se pueden añadir opcionalmente a las composiciones para el cuidado de las lentes, por ejemplo, citratos, ácido cítrico, bicarbonato sódico, TRIS. Otros ingredientes de la solución, si bien tienen otras funciones, también pueden afectar a la capacidad del tampón, p. ej., propilenglicol o glicerina.

Un sistema tampón preferido se basa en ácido bórico/borato, sal fosfato mono y/o dibásica/ácido fosfórico o un sistema de tampón bórico/fosfato combinado. Por ejemplo un sistema de tampón bórico/fosfato combinado se puede formular a partir de una mezcla de ácido bórico/borato de sodio y un fosfato monobásico/dibásico. En un sistema de tampón bórico/fosfato combinado, el tampón de fosfato se utiliza (en total) a una concentración de 0,004 a 0,2 M (Molar), preferiblemente de 0,04 a 0,1 M. El tampón de borato (en total) se utiliza a una concentración de 0,02 a 0,8 M, preferiblemente de 0,07 a 0,2 M.

Las soluciones para el cuidado de las lentes también pueden incluir una cantidad eficaz de un componente tensioactivo, un componente inductor de la viscosidad o espesante, un componente quelante o secuestrante, o un componente de tonicidad. Se pueden seleccionar el componente o los componentes adicionales entre materiales que se sabe que son útiles en las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto y se incluyen en cantidades eficaces para proporcionar la característica funcional deseada.

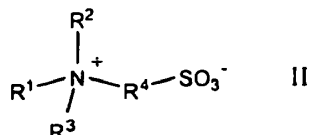
Los tensioactivos adecuados pueden ser catiónicos o no iónicos, y están presentes típicamente (individualmente o combinados) en cantidades de hasta 2% p/v. Una clase de tensioactivo preferida son los tensioactivos no iónicos. El tensioactivo debe ser soluble en la solución para el cuidado de las lentes y no irritante para los tejidos del ojo. Muchos tensioactivos no iónicos comprenden una o más cadenas o componentes poliméricos que tienen unidades repetidas de oxialquileno (--O--R--) en donde R tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los tensioactivos no iónicos preferidos comprenden polímeros de bloques de dos o más clases diferentes de unidades de oxialquileno repetidas, cuya razón de unidades repetidas diferentes determina el HLB del tensioactivo. Los tensioactivos no iónicos incluyen ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol, p. ej. éteres de coco, polisorbato, polioxietileno o polioxipropileno de alcanos superiores (C_{12} - C_{18}). Los ejemplos de esta clase incluyen polisorbato 20 (asequible bajo el nombre comercial Tween® 20), polioxietilén(23)lauril éter (Brij® 35), estearato de polioxietileno (40) (Myrj®52), estearato polioxietilén (25) propilenglicol (Atlas® G 2612). Otro tensioactivo preferido es tiloxapol.

Se ha encontrado que un tensioactivo no iónico concreto que consiste en un aducto de etilediamina y poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) que tiene un peso molecular de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 24.000 daltons en donde al menos 40 por ciento en peso de dicho aducto es poli(oxietileno) resulta particularmente ventajoso para su uso en la limpieza y acondicionamiento de lentes de contacto tanto blandas como duras. El nombre adoptado para este grupo por el CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary es poloxamina. Tales tensioactivos se encuentran disponibles en BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Mich., como Tetronic®. Se obtienen resultados particularmente buenos con poloxamina 1107 o poloxamina 1304. Los tensioactivos de bloques de poli(oxietileno) poli(oxipropileno) anteriores estarán presentes generalmente en una cantidad total de 0,0 a 2% p/v, de 0, a 1% p/v, o de 0,2 a 0,8% p/v.

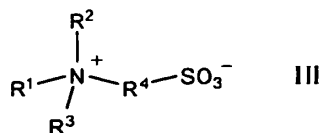
Un análogo de la serie de tensioactivos, para su uso en las composiciones para el cuidado de las lentes, es la serie de poloxámeros que es un polímero de bloques de poli(oxietileno) poli(oxipropileno) disponible como Pluronic® (asequible comercialmente de BASF). De acuerdo con una realización de una composición para el cuidado de las lentes los copolímeros de bloques de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) tendrán pesos moleculares de 2500 a 13.000

daltons o de 6000 a aproximadamente 12.000 daltons. Los ejemplos específicos de los tensioactivos que son satisfactorios incluyen: poloxámero 108, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 238, poloxámero 288 y poloxámero 407. Se obtienen resultados particularmente buenos con el poloxámero 237 o el poloxámero 407. Los tensioactivos de polímeros de bloques de poli(oxietileno) poli(oxipropileno) anteriores estarán generalmente presentes en una cantidad total de 0,0 a 2% p/v, de 0, a 1% p/v, o de 0,2 a 0,8% p/v.

En otra realización, el tensioactivo es un tensioactivo anfótero de fórmula general II

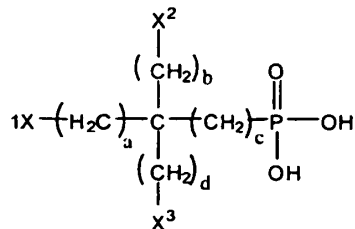


en donde R¹ es R o -(CH₂)_n-NHC(O)R, en donde R es un alquilo C₈-C₁₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo y n es 2, 3 o 4; R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre metilo, etilo, propilo o iso-propilo; y R⁴ es un alquileno C₂-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxilo. Alternativamente, se puede utilizar una hidroxisulfobetaina de fórmula general III



en donde R¹ es un alquilo C₈-C₁₆ sustituido con al menos un hidroxilo; R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre metilo, etilo, propilo o iso-propilo; y R⁴ es un alquileno C₂-C₈ sustituido con al menos un hidroxilo.

Las soluciones para el cuidado de las lentes también pueden incluir un ácido fosfónico, o su sal fisiológicamente compatible, que está representada por la siguiente fórmula:



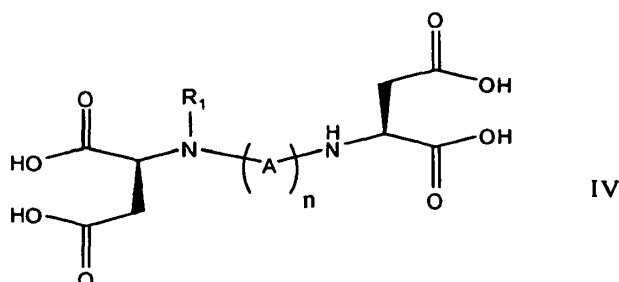
en donde cada uno de a, b, c, y d se seleccionan independientemente entre los enteros de 0 a 4, preferiblemente 0 o 1; X¹ es un grupo ácido fosfónico (esto es, P(OH)₂O), hidroxilo, amina o hidrógeno; y X² y X³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amina, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, o fenilo sustituido o no sustituido, y metilo. Los sustituyentes ilustrativos del fenilo son grupos halógeno, hidroxilo, amina, carboxilo y/o alquilo. Una especie particularmente preferida es aquella en la que a, b, c, y d son cero, específicamente la sal tetrasódica de ácido 1-hidroxietiliden-1,1-difosfónico, también referida como etidronato tetrasódico, asequible comercialmente de Monsanto Company como DeQuest® 2016 sal sódica de ácido difosfónico o fosfonato.

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

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

Las soluciones para el cuidado de las lentes también incluyen uno o más componentes quelantes para ayudar en la eliminación de depósitos de lípidos y proteínas de la superficie de la lente después de su uso diario. Típicamente, las composiciones oftálmicas incluirán cantidades relativamente bajas, p. ej., de 0,005% a 0,05% (p/v) de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o las correspondientes sales metálicas del mismo, tales como la sal disódica, Na₂EDTA.

Una posible alternativa al quelante Na₂EDTA o una posible combinación con Na₂EDTA, es un disuccinato con la fórmula IV de más abajo o una sal correspondiente del mismo;



5 en donde R₁ se selecciona entre hidrógeno, alquilo o -C(O)alquilo, teniendo el alquilo de uno a doce carbonos y opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, A es un grupo metileno o un grupo oxialquileo, y n es de 2 a 8. En una realización, el disuccinato es disuccinato de S,S-etilendiamina (S,S-EDDS) o una sal correspondiente del mismo. Una lente comercial de S,S-EDDS está representada por Octaquest® E30, que es asequible comercialmente de Octel. La estructura química de la sal trisódica de S,S-EDDS se muestra más abajo. Las sales también pueden incluir los metales alcalinotérreos tales como calcio o magnesio. La sal de cinc o plata del disuccinato también se puede utilizar en las composiciones oftálmicas.

15 Otra clase más de quelantes incluye etilendiaminotriacetatos de alquilo tales como etilendiaminotriacetato de nonanilo. Véase, la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.995.123 para una descripción más completa de tales agentes.

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

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

30 Una composición oftálmica ilustrativa se formula como una solución desinfectante para lentes de contacto preparada con los componentes y cantidades de cada uno enumerados en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3.

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
ácido bórico	0,10	1,0	0,64
borato de sodio	0,01	0,20	0,1
Cloruro de sodio	0,05	1,0	0,5
Éster de PEG-glicerol	0,005	0,50	0,04
Ácido hialurónico	0,005	0,05	0,01
Tetronic® 1107	0,05	1,2	0,6
S,S-EDDS	0,005	0,15	0,05

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
PHMB	0,4 ppm	2 ppm	1,3 ppm
policuaternio 1	0,5 ppm	5 ppm	1 ppm

Tabla 4.

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
ácido bórico	0,10	1,0	0,64
borato de sodio	0,01	0,20	0,09
cloruro de sodio	0,05	1,0	0,5
HESTG-18-O	0,005	0,50	0,05
Tetronic® 1107	0,05	1,0	0,5
Dequest® 2016	0,01	0,5	0,1
Na ₂ EDTA	0,005	0,15	0,05
PHMB	0,4 ppm	2 ppm	1,1 ppm

5

Otra solución para lentes de contacto incluye los siguientes ingredientes enumerados en la Tabla 5.

Tabla 5.

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
sorbitol o xilitol	0,5	5	3
poloxámero 407	0,05	1,0	0,10
Fosfato de sodio, dihidrógeno	0,10	0,8	0,46
Éster de PEG-glicerol	0,005	0,5	0,10
ácido hialurónico	0,005	0,03	0,01
Na ₂ EDTA	0,005	0,15	0,05
PHMB	0,2 ppm	2 ppm	1 ppm

10

Otras soluciones para lentes de contacto incluyen los siguientes ingredientes enumerados en las Tablas 6 y 7.

15

Tabla 6.

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
Éster de PEG-glicerol	0,005	0,50	0,10
propilenglicol	0,1	1,0	0,50
poloxámero 237	0,01	0,20	0,05
fosfato monobásico	0,05	0,40	0,10
fosfato dibásico	0,05	0,4	0,12
Ácido hialurónico	0,005	0,02	0,008
S,S-EDDS	0,005	0,2	0,06
PHMB	0,2 ppm	2 ppm	1,1 ppm
policuaturnio 1	0,5 ppm	3 ppm	1 ppm

Tabla 7. (fuera del intervalo reivindicado)

5

Componente	Cantidad Mínima (% en peso)	Cantidad Máxima (% en peso)	Cantidad Preferida (% en peso)
Éster de PEG-glicerol	0,005	0,50	0,10
Tetronics® 1304	0,01	0,2	0,05
ácido bórico	0,1	1,0	0,60
Citrato de sodio	0,01	0,4	0,15
hidroxipropil guar	0,01	0,5	0,05
Na ₂ EDTA	0,02	0,1	0,05
policuaturnio 1	0,5 ppm	10 ppm	5 ppm

10 Como se ha descrito, las composiciones oftálmicas se pueden utilizar para limpiar y desinfectar lentes de contacto. En general, las soluciones para lentes de contacto se pueden utilizar como un régimen de cuidado diario o en días alternos conocido en la técnica como régimen "sin frotar". Este procedimiento incluye la retirada de la lente de contacto del ojo, el enjuagado de ambos lados de la lente con unos pocos mililitros de solución y la colocación de la lente en un estuche de almacenamiento. A continuación la lente se sumerge en solución de nueva aportación durante al menos dos horas. La lente se saca después del estuche opcionalmente se enjuaga con más solución, y se recoloca en el ojo.

15 Alternativamente, un protocolo de frotado incluiría cada una de las etapas anteriores más la etapa de adición de unas pocas gotas de la solución a cada lado de la lente, seguido de un suave frotado de la superficie entre los dedos durante aproximadamente 3 a 10 segundos. La lente se puede enjuagar después, opcionalmente, y sumergir con posterioridad en la solución durante al menos dos horas. Las lentes se retiran del estuche de almacenamiento de la lente y se recolocan en el ojo.

20 Las composiciones oftálmicas se pueden utilizar con muchos tipos diferentes de lentes de contacto incluyendo: (1) lentes duras formadas a partir de materiales preparados mediante polimerización de ésteres acrílicos, tales como poli(metacrilato de metilo) (PMMA), (2) lentes permeables a los gases rígidas (RGP) formadas a partir de acrilatos de

silicona y metacrilatos de fluorosilicona, (3) lentes de hidrogel, blandas, y (4) lentes de elastómeros distintos de hidrogel.

Como ejemplo, las lentes de contacto de hidrogel blandas se elaboran con un material polimérico de hidrogel, definiéndose un hidrogel como un sistema polimérico entrecruzado que contiene agua en un estado de equilibrio. En general, los hidrogeles muestran excelentes propiedades de biocompatibilidad, esto es, la propiedad de ser biológicamente o bioquímicamente compatible al no producir una respuesta tóxica, perjudicial o inmunológica en un tejido vivo. Los materiales para lentes de contacto de hidrogel convencionales representativos se elaboran polimerizando una mezcla monomérica que comprende al menos un monómero hidrófilo, tal como ácido (met)acrílico, metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), metacrilato de glicerilo, N,N-dimetacrilamida, y N-vinilpirrolidona (NVP). En el caso de los hidrogeles de silicona, la mezcla monomérica a partir de la cual se prepara el copolímero incluye adicionalmente una monómero de silicona, además del monómero hidrófilo. Generalmente, la mezcla monomérica también incluirá un monómero de entrecruzamiento tal como dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol, y vinilcarbonato de metacriloxietilo. Alternativamente, o bien el monómero que contiene silicona o bien el monómero hidrófilo pueden funcionar como un agente de entrecruzamiento.

Las composiciones oftálmicas también se pueden formular en forma de una solución de gotas oculares para la rehumectación de lentes de contacto. A modo de ejemplo, las gotas de rehumectación se pueden formular de acuerdo con una cualquiera de las formulaciones anteriores de las Tablas 1 a 5 anteriores. Alternativamente, las formulaciones se pueden modificar incrementando la cantidad de tensioactivo; reduciendo la cantidad de agente antimicrobiano con respecto a la cantidad de conservante y/o añadiendo humectante y/o emoliente.

Las composiciones oftálmicas se pueden utilizar en forma de conservante en formulaciones para el tratamiento de pacientes con ojo seco. En tal método, la composición oftálmica se administra al ojo del paciente, al párpado del ojo o a la piel que circunda el ojo del paciente. Las composiciones se pueden administrar a los ojos con independencia de que las lentes de contacto estén presentes en los ojos del paciente. Por ejemplo, mucha gente padece afecciones oculares temporales o crónicas en las cuales el sistema lacrimal del ojo no logra proporcionar un volumen de lágrimas adecuado o una estabilidad de la película lacrimal necesarios para eliminar contaminantes medioambientales irritantes tales como polvo, polen, o similares.

Las composiciones oftálmicas también se pueden utilizar como conservante en las composiciones farmacéuticas tales como pulverizaciones nasales, gotas óticas u oculares, supositorios, y formulaciones que necesitan prescripción o de venta sin receta que contienen un fármaco activo que se utilizan o administran a lo largo del tiempo tales como una crema, pomada, gel o solución.

En muchos casos, las composiciones oftálmicas incluirán uno o más agentes farmacéuticos activos. Generalmente, el agente farmacéutico activo está en una o más clases de fármacos oculares incluyendo, pero no limitados a agentes anti-inflamatorios, antibióticos, agentes inmunosupresores, agentes antivirales, agentes antifúngicos, anestésicos y analgésicos, agentes anticancerosos, agentes anti-glaucoma, péptidos y proteínas, agentes anti-alérgicos.

Ejemplos Núms. 1 a 4

Las composiciones para lentes de contacto de los Ejemplos Núms. 1 a 4 de la Tabla 8 se preparan utilizando el siguiente proceso (los componentes se enumeran en % en peso a menos que se indiquen en ppm). Se añade un volumen de agua purificada equivalente a 70-90% del peso total del lote a una vasija de mezclado de acero inoxidable. Se añaden al agua las siguientes cantidades de lote de los componentes con agitación en el orden enumerado: cloruro de sodio, edetato disódico, ácido bórico, borato de sodio, Dequest® 2016 (si se requiere) y Tetronics® 1107. La solución se mezcla (agita) durante no menos de 10 minutos para garantizar la completa disolución de cada uno de los componentes. Si se va a añadir hialuronato de sodio, la solución se calienta a una temperatura no inferior a 70°C y después se añade hialuronato de sodio. La solución calentada se agita durante al menos 20 minutos hasta que el hialuronato de sodio parece estar completamente disuelto. El pH de la solución resultante se mide a la temperatura ambiente, y si fuera necesario, el pH se ajusta con NaOH 1N o HCl 1N (pH diana = 7,5). En una segunda vasija de acero inoxidable, se añade la cantidad de PAPB requerida para el lote a una cantidad dada de agua purificada, y la solución se agita durante al menos 10 minutos. En una tercera vasija de acero inoxidable, se añade una cantidad medida de policuaternio 1, si se requiere, a una cantidad dada de agua purificada, y la solución se agita durante al menos 10 minutos. La solución final se agita durante al menos 15 minutos.

Tabla 8.

Ejemplo	1	2	3	4	5
ácido bórico	0,60	0,55	0,64	0,64	0,64

Ejemplo	1	2	3	4	5
borato de sodio	0,105	0,11	0,12	0,09	0,9
cloruro de sodio	0,50	0,45	0,50	0,50	0,5
Na ₂ EDTA	0,11	0,11	0,06	0,05	0,05
Dequest®2016	0,05	0,1	-	0,1	0,1
Tetronics®1107	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5
hialuronato de sodio	0,01	0,008	0,01	-	-
HEST™ G-18-O	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
PAPB (ppm)	1,3	0,8	1,1	1,1	1,3
policuaternio 1 (ppm)	-	1,0	1,0	-	-

Estabilidad de tipo independiente del biocida

5 Con el fin de evaluar la actividad de la formulación, se embotellan muestras del Ejemplo Núm. 5 en recipiente de PET de 118 mililitros (4 oz) y se almacenan a la temperatura ambiente, así como a temperaturas elevadas durante un período de tiempo dado. La eficacia biocida de tipo independiente de las muestras se somete a ensayo a intervalos designados para determinar la estabilidad de la formulación en el tiempo para la actividad de desinfección, véase la Tabla 7. "Stand-Alone Procedure for Disinfecting Products" se basa en los Ensayos de Eficacia de Desinfección para Productos fechados el 1 de Mayo de 1997, preparados por U.S. Food and Drug Administration, Division of Ophthalmic Devices. Este requisito de funcionamiento no contiene un procedimiento de frotado.

10 El ensayo de tipo independiente prueba un producto desinfectante con un inóculo patrón de una gama representativa de microorganismos y establece el grado de pérdida de viabilidad a intervalos de tiempo predeterminados comparables con aquellos durante los cuales se puede utilizar el producto. El criterio primario para un período de desinfección dado (correspondiente a un período de desinfección recomendado mínimo potencial) es que el número de bacterias recuperadas por mL debe ser reducido en un valor medio de no menos de 3,0 logs dentro del período de desinfección dado. El número de mohos y levaduras recuperados por ml se debe reducir en un valor medio de no menos de 1,0 log dentro del tiempo de desinfección recomendado mínimo sin incremento de cuatro veces el tiempo de desinfección recomendado mínimo.

15 La eficacia antimicrobiana de cada una de las diversas composiciones para la desinfección y limpieza química de lentes de contacto se evalúa en presencia de suelo orgánico al 10% utilizando el procedimiento de tipo independiente. Los inóculos de sensibilización microbiana se preparan utilizando *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Serratia marcescens* (ATCC 13880), *Candida albicans* (ATCC 10231) y *Fusarium solani* (ATCC 36031). Los organismos de ensayo se cultivan sobre agar apropiado y los cultivos se cosechan utilizando Solución Salina Tamponada con Fosfato de Dulbecco estéril más 0,05 por ciento en peso/volumen de polisorbato 80 (DPBST) o un diluyente adecuado y se transfieren a una vasija adecuada. Las suspensiones de esporas se filtran a través de lana de vidrio estéril para eliminar fragmentos de hifas. *Serratia marcescens*, según proceda, se filtra a través de un filtro de 1,2 µm para aclarar la suspensión.

20 Después de la cosecha, la suspensión se centrifuga a no más de 5000 xg durante un máximo de 30 minutos a una temperatura de 20°C a 25°C. El sobrenadante se decanta y se resuspende en DPBST u otro diluyente adecuado. La suspensión se centrifuga una segunda vez, y se resuspende en DPBST u otro diluyente adecuado. Todas las suspensiones bacterianas y fúngicas de sensibilización se ajustan con DPBST u otro diluyente adecuado de 1x10⁷ a 1x10⁸ ufc/mL. La concentración celular apropiada se puede estimar midiendo la turbidez de la suspensión, por ejemplo, utilizando un espectrofotómetro a una longitud de onda preseleccionada, por ejemplo, 490 nm. Se prepara un tubo que contiene un mínimo de 10 mL de solución de ensayo por organismo de sensibilización. Cada tubo de la solución que se va a someter a ensayo se inocula con una suspensión del organismo de ensayo suficiente para proporcionar un recuento final de 1x10⁵ a 1x10⁶ cfu/mL, no excediendo el volumen del inóculo el 1 por ciento del volumen de la muestra. La dispersión del inóculo se garantiza sometiendo a vórtice la muestra durante al menos 15 segundos. El producto inoculado se almacena de 10°C a 25°C. Se toman alícuotas un una cantidad de 1,0 mL del producto inoculado para la determinación del recuento de viables después de ciertos períodos de tiempo de desinfección.

La suspensión se mezcla bien sometiéndola a vórtice vigorosamente durante al menos 5 seg. Las alícuotas de 1,0 mL retiradas a los intervalos de tiempo especificados se someten a una serie adecuada de diluciones decimales en medio de neutralización validado. Las suspensiones se mezclan vigorosamente y se incuban durante un período de tiempo adecuado para permitir la neutralización del agente microbiano. El recuento de viables de los organismos se determina en diluciones apropiadas mediante la preparación de placas por triplicado de agar de soja tripticasa (TSA) para bacterias y agar dextrosa Sabouraud (SDA) para mohos y levaduras. Las placas de recuperación bacteriana se incuban de 30°C a 35°C durante dos a cuatro días. Las placas de recuperación de levadura se incuban de 20°C a 30°C durante dos a cuatro días. Las placas de recuperación de moho se incuban de 20°C a 25°C durante tres a siete días. El número medio de unidades formadoras de colonias se determina sobre placas de recuento. Las placas de recuento hacen referencia a 30 a 300 ufc/placa para bacterias y levaduras, y de 8 a 80 ufc/placa para el moho excepto cuando se observan colonias solamente para las placas de dilución 10⁰ o 10⁻¹. La reducción microbiana se calcula a continuación en los momentos puntuales especificados.

Los datos de estabilidad de tipo independiente de los biocida se obtuvieron con el Ejemplo Núm. 5.

Tabla 9. Estabilidad de biocidas durante 4 horas en botellas de PET a temperaturas elevadas.

Momento puntual	°C	Sa	Pa	Sm	Ca	Fs
t ₀	25	>4,8	>4,7	3,3	2,4	4,2
	25	>4,9	>4,6	>4,6	3,0	3,7
Un mes	40	>4,9	>4,6	>4,6	2,5	3,7
	50	4,3	>4,6	4,3	2,5	4,1
Dos meses	25	4,0	>4,6	3,3	2,7	3,2
	50	4,0	3,5	3,5	2,0	3,0
Tres meses	25	>4,8	>4,7	4,6	2,7	2,8
	50	4,6	>4,7	4,4	2,2	2,9
Cuatro meses	25	>4,9	>4,7	3,8	3,0	3,5
	40	>4,9	4,7	3,5	2,3	4,0
	50	4,0	>4,7	3,7	1,7	3,1
Seis meses	25	>4,8	>4,8	4,8	3,2	3,9
	40	>4,8	>4,8	4,8	3,0	3,8
Nueve meses	25	3,4	>4,6	4,1	2,7	3,8
	40	4,2	>4,6	4,1	2,0	2,2
t ₀	Opti-Free® Replenish 25°C	3,6	>4,6	3,0	1,6	3,1

Evaluación clínica preliminar del Ejemplo Núm. 4.

Veintitrés (23) sujetos completaron un estudio de dispensación de dos horas utilizando lentes PureVision® de Bausch & Lomb, Inc., comparando la formulación del Ejemplo Núm. 4 con Opti-Free® Replenish MPS (solución de control). Cada pocillo de los estuches de las lentes se pre-trató (un único remojo mínimo de 4 horas) o bien con solución de ensayo o bien con solución de control. Para cada caso, el pocillo tratado con la solución de ensayo se determinó al azar y el otro pocillo recibió la solución de control. Todas las lentes se pre-trataron (remojo mínimo de 4 horas), o bien con solución de ensayo o bien con solución de control, en los estuches de lentes pre-tratados, siguiendo la misma aleatorización utilizada para los pocillos del estuche de las lentes.

De los 23 sujetos que completaron el estudio, cinco (5) prefirieron la solución de ensayo y cuatro (4) prefirieron la de control para la inserción de las lentes. Catorce (14) indicaron que no había diferencia, FIG. 1. Asimismo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa para el escozor/ardor medio entre los ojos con la solución de ensayo y con la solución de control durante las cuatro horas de duración del ensayo, FIG. 2. Las lentes con solución de

ensayo mostraron estadísticamente (pero no clínicamente) significativamente menos sequedad que con el control, FIG. 3.

5 Antes de la inserción de la lente, se evaluó la coloración corneal punteada superficial con la lámpara de hendidura. Después de aproximadamente 2 horas de uso de la lente, cada sujeto volvió. Se retiraron las lentes, se evaluaron los perfiles de coloración corneal punteada superficial con la lámpara de hendidura. No hubo diferencia estadísticamente significativa para la gravedad de la coloración corneal normalizada media, o la gravedad de la coloración conjuntival normalizada media, entre los ojos con la solución de ensayo y con la solución de control después de dos horas, FIGS. 4A y 5A, respectivamente. Las lentes con solución de ensayo mostraron estadísticamente (pero no clínicamente) un grado de coloración corneal normalizada significativamente mayor que el del control, y estadísticamente (pero no clínicamente) un grado de coloración conjuntival normalizada significativamente mayor, que el de los ojos con solución de control a las dos horas FIGS. 4B y 5B, respectivamente.

Ensayo de compatibilidad de la lente

15

Tabla 9. Datos de compatibilidad de las lentes comerciales con el Ejemplo Núm. 5.

Tipo de lentes de contacto blandas	Parámetro	Espec ISO	30 Ciclos
ACUVUE® 2	Diámetro	± 0,20 mm	En espec
	Curva base estimada	± 0,20 mm	En espec
ACUVUE® OASYS	Diámetro	± 0,20 mm	En espec
	Curva base estimada	± 0,20 mm	En espec
PureVision®	Diámetro	± 0,20 mm	En espec
	Curva base estimada	± 0,20 mm	En espec

20 **Ejemplo Núms. 5 a 10.** Se llevó a cabo un estudio de eficacia para investigar la actividad de una formulación modificada del Ejemplo 5 con la excepción de las concentraciones establecidas de PHMB y Hest G-18-O. La concentración de PHMB variaría desde 0,5 ppm, 0,8 ppm y 1,3 ppm de PHMB, y la concentración de Hest G-18-O desde 0,01% en peso y 0,05% en peso, Tabla 10. También se enumera el perfil biocida de OptiFree® Replenish para su comparación.

25 **Tabla 10.** Soluciones para el cuidado de lentes con hexanoato de glicerol-18-etilo y PHMB.

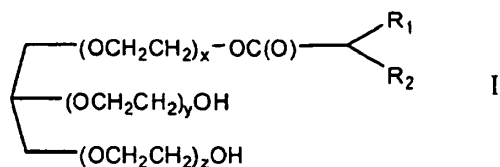
Ejemplo Núm. (PHMB/HestG 18O)	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S.marcescens</i>	<i>C.albicans</i>	<i>F. solani</i>
BBS w/ PHMB 0,5	2,1	3,0	2,3	0,9	0,9
BBS w/ PHMB 0,8	2,4	3,4	2,4	1,5	1,7
BBS w/ PHMB 1,3	3,1	3,8	2,7	2,1	2,2
5 (0,5/0,01)	2,4	>4,8	3,2	1,7	1,1
6 (0,8/0,01)	3,1	3,7	3,1	2,0	1,9
7 (1,3/0,01)	4,2	3,7	3,5	2,6	3,1

ES 2 428 496 T3

Ejemplo Núm. (PHMB/HestG 180)	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S.marcescens</i>	<i>C.albicans</i>	<i>F. solani</i>
8 (0,5/0,05)	2,8	4,3	3,4	1,6	0,9
9 (0,8/0,05)	3,9	3,4	3,8	2,4	2,3
10 (1,3/0,05)	>4,9	4,8	4,5	2,9	4,0
OF Replenish	3,8	>4,8	3,4	0,8	2,0

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que comprende:
de 0,1 ppm a 2 ppm de poli(hexametilenbiguanida); y
de 0,005% en peso a 0,3% en peso de un éster de PEG-glicerol de fórmula general I



en donde R₁ es un alquilo C₃-C₈ y R₂ es H o un alquilo C₁-C₄; y x + y + z tiene un valor medio de 8 a 30.

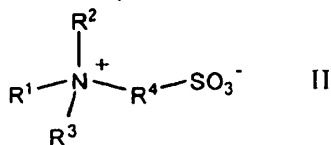
2. La composición de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente ácido hialurónico presente de 0,005% en peso a 0,1% en peso.

3. La composición de la reivindicación 1 o 2 que comprende adicionalmente α-[4-tris(2-hidroxietyl)-amonio cloruro-2-butenil]poli[1-dimetil amonio cloruro-2-butenil]-ω-tris(2-hidroxietyl) amonio cloruro, que está presente de 0,5 ppm a 3 ppm.

4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R₁ es un alquilo C₄-C₆ y R₂ es etilo.

5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde el valor medio de x + y + z es de 14 a 22.

6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende adicionalmente de 0,01% en peso a 1,0% en peso de un tensioactivo anfótero de fórmula general II



en donde R¹ es R o -(CH₂)_n-NHC(O)R, en donde R es un alquilo C₈-C₁₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo y n es 2, 3 o 4; R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre metilo, etilo, propilo o isopropilo; y R⁴ es un alquilenos C₂-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxilo.

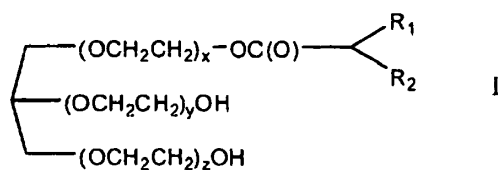
7. La composición de la reivindicación 6 en donde R¹ es R; R² y R³ son cada uno metilo; y R⁴ es un alquilenos C₂-C₄.

8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende adicionalmente al menos uno de los siguientes:

- a) dexpanthenol, sorbitol, ácido glicólico, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol o cualquier mezcla de los mismos;
- b) propilenglicol, hidroxipropil guar o miristamidopropildimetilamina; o
- c) hidroxipropilmetilcelulosa.

9. Una solución acuosa para el cuidado de lentes de contacto que comprende:

de 0,8 ppm a 1,3 ppm de poli(hexametilen-biguanida);
de 0,5 ppm a 2 ppm de α-[4-tris(2-hidroxietyl)-amonio cloruro-2-butenil]poli[1-dimetil amonio cloruro-2-butenil]-ω-tris(2-hidroxietyl)amonio cloruro; y
de 0,01% en peso a 0,2% en peso de un éster PEG-glicerol de fórmula general I

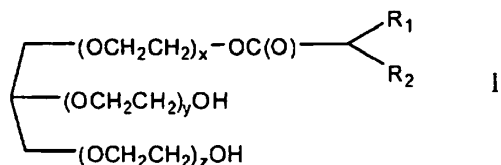


en donde R₁ es un alquilo C₃-C₈ y R₂ es H o un alquilo C₁-C₄; y x + y + z tiene un valor medio de 8 a 30.

10. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de la reivindicación 9 que comprende adicionalmente un tensioactivo no iónico seleccionado entre poloxámero, poloxamina o cualquier combinación de los mismos.

5 11. La solución para el cuidado de las lentes de contacto de la reivindicación 9 o 10 en donde R₁ es un alquilo C₄-C₆ y R₂ es etilo, y el valor medio de x + y + z es de 14 a 22.

10 12. Un método de limpieza y desinfección de una lente de contacto, comprendiendo el método remojar la lente de contacto en una solución acuosa durante al menos dos horas, comprendiendo la solución:
de 0,8 ppm a 1,3 ppm de poli(hexametilen-biguanida); y
de 0,01% en peso a 0,2% en peso de un éster de PEG-glicerol de fórmula general I



15 en donde R₁ es un alquilo C₃-C₈ y R₂ es H o un alquilo C₁-C₄; y x + y + z tiene un valor medio de 8 a 30.

13. El método de la reivindicación 12 que comprende adicionalmente insertar la lente de contacto limpia y desinfectada en el ojo sin enjuagar la lente después del remojo.

20 14. El método de la reivindicación 12 o 13 en donde la solución comprende adicionalmente de 0,5 ppm a 2 ppm de cloruro de α-[2-butenilcloruro de 4-tris(2-hidroxietyl)amonio]poli[2-butenil-cloruro de 1-dimetilamonio]-ω-tris(2-hidroxietyl)amonio.

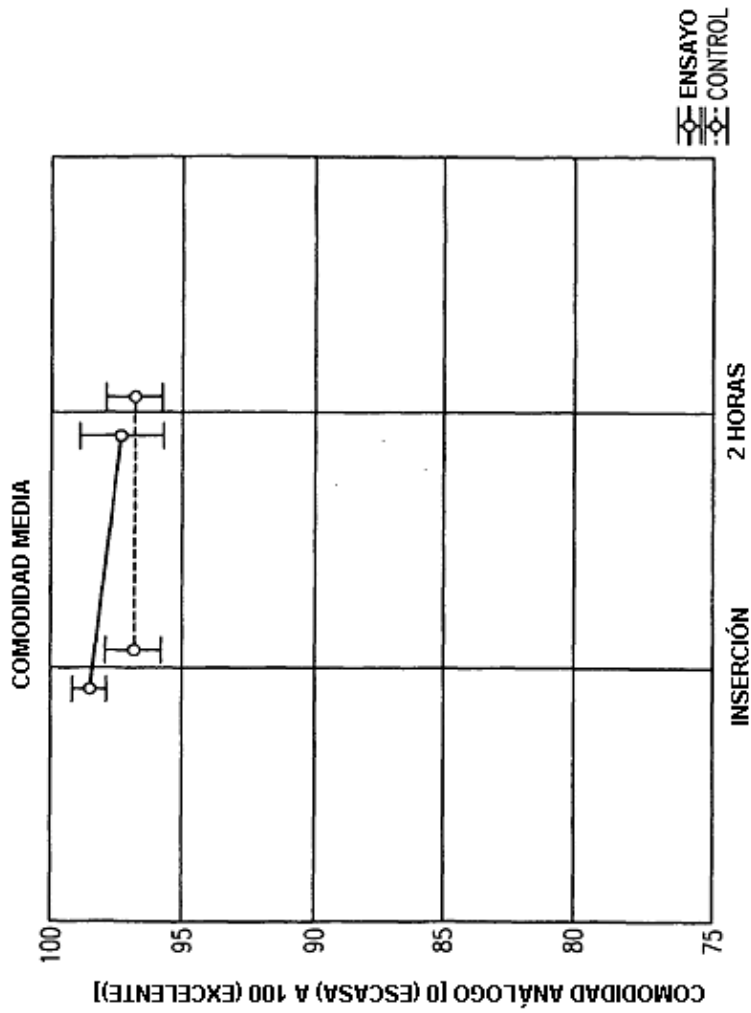


FIG.1

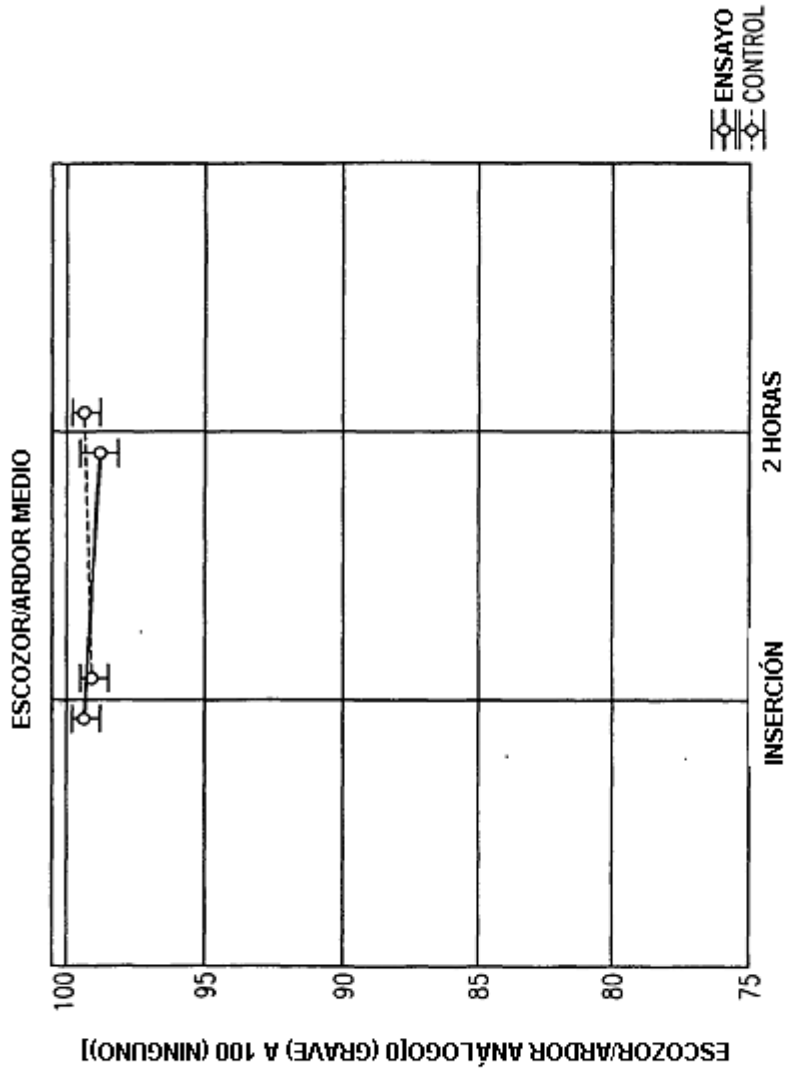


FIG.2

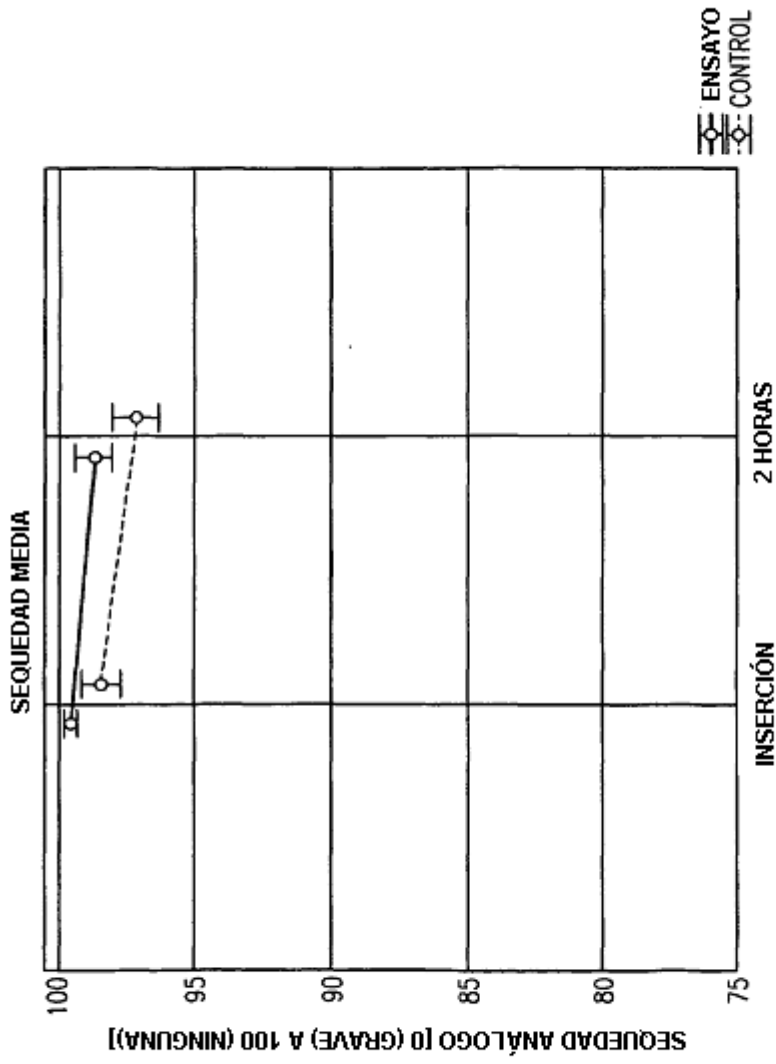


FIG.3

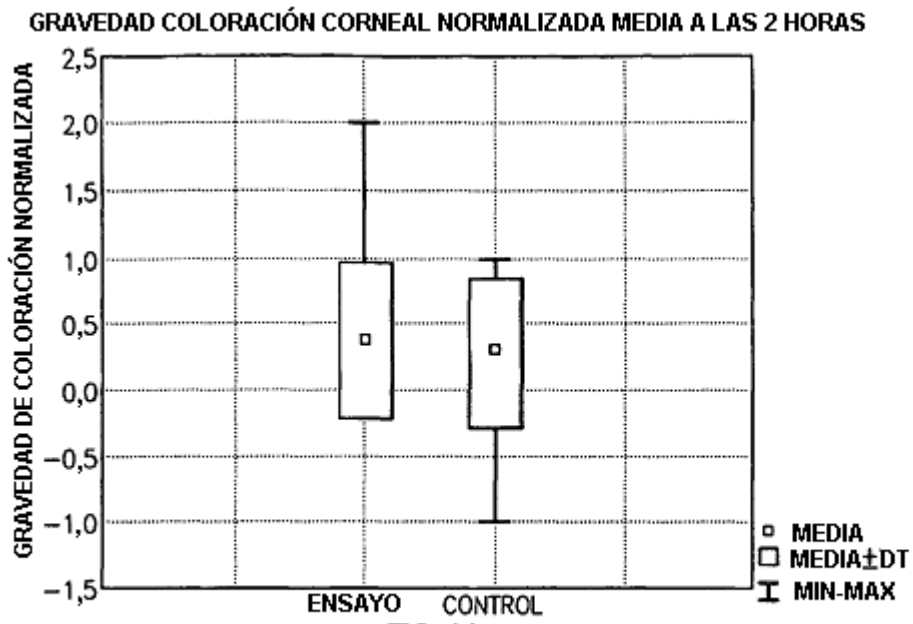


FIG.4A

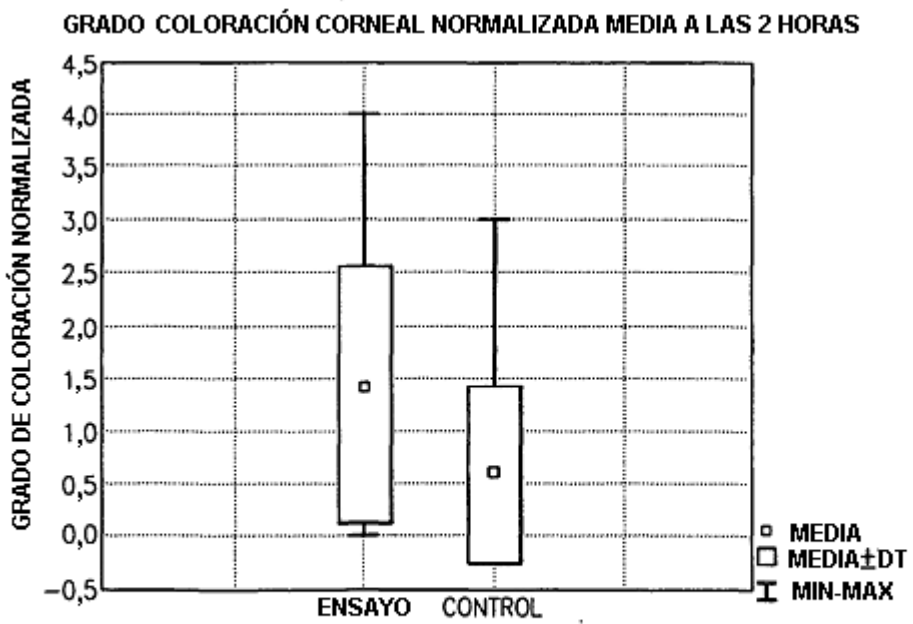


FIG.4B

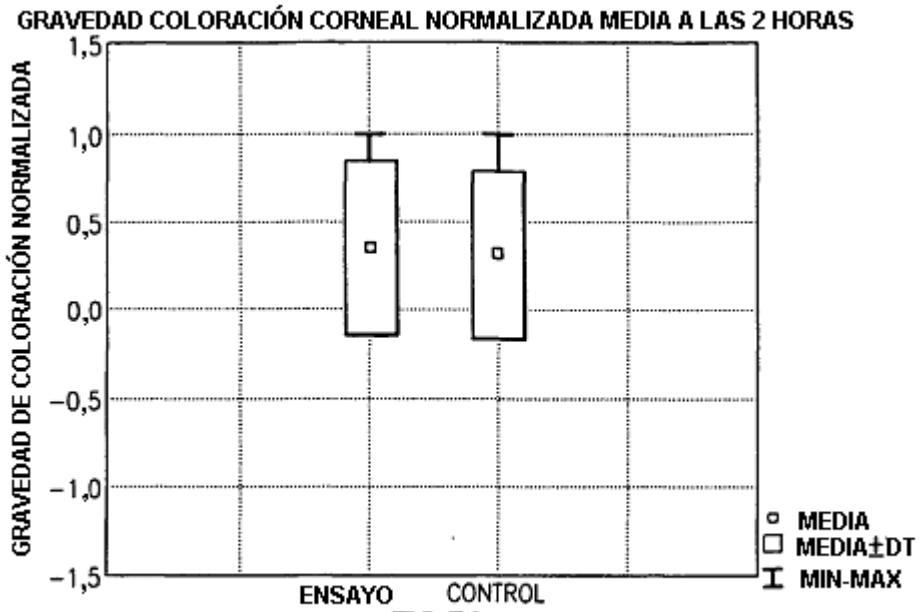


FIG.5A

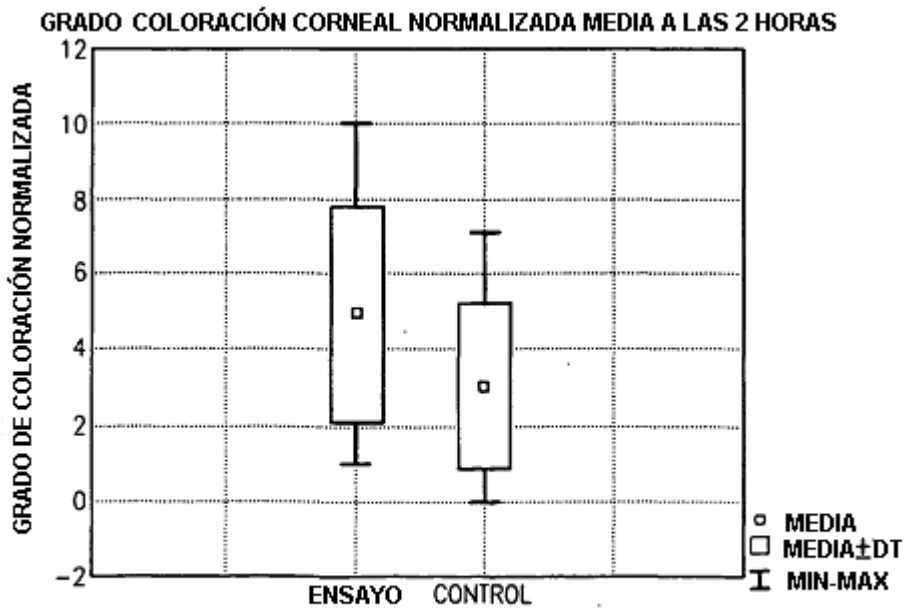


FIG.5B