

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 836**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61L 12/14 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2009 E 09741420 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2331066**

54 Título: **Composiciones mucomiméticas y usos de las mismas**

30 Prioridad:

02.10.2008 US 285350

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

20.06.2014

73 Titular/es:

**CIS PHARMA AG (100.0%)
Hauptstrasse 159
4416 Bubendorf, CH**

72 Inventor/es:

SCHAEFER, ROLF

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 469 836 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 mucomiméticas y usos de las mismas

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a composiciones mucomiméticas, en donde un complejo de magnesio, calcio o de magnesio/calcio de una sustancia polimérica aniónica, especialmente ácido hialurónico, carboximetil-celulosa, alginato y/o sulfato de condroitina, se combina con un agente antimicrobiano polimérico catiónico tal como poliaminopropil-biguanida, en donde dichas composiciones proporcionan comodidad y biocompatibilidad con las membranas mucosas, sin afectar sustancialmente a la eficacia antimicrobiana del agente antimicrobiano polimérico catiónico.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Polímeros aniónicos tales como ácido hialurónico y carboximetil-celulosa son conocidos por sus propiedades hidratantes y lubricantes. Tales propiedades generalmente resultan en una reducción de la irritación de las membranas mucosas, incluyendo las de los ojos. Agentes antimicrobianos catiónicos también se han señalado como beneficiosos a incluir en disoluciones oftálmicas. Sin embargo, estos dos tipos de componentes no se entienden como compatibles dentro de una solución.

Se encontró que agentes desinfectantes antimicrobianos catiónicos se veían comprometidos en su eficacia en presencia de determinadas entidades aniónicas. Por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 5.858.346 enseña que poliaminopropil-biguanida y otros desinfectantes no oxidantes (típicamente entidades catiónicas) son neutralizados en su capacidad para dañar las paredes celulares, incluyendo las paredes celulares de microorganismos, cuando se combinan con carboximetil-celulosa y/u otras diversas entidades cargadas negativamente. A pesar de que la neutralización de la poliaminopropil-biguanida u otros desinfectantes no oxidantes alivia la irritación de las membranas mucosas (es decir, los ojos), la neutralización también resulta en la pérdida de la eficacia antimicrobiana.

De manera similar, la patente de EE.UU. N° 5.559.104 expedida a Romeo et al. enseña el uso de cloruro de cetilpiridinio como un agente de apareamiento iónico para la precipitación y purificación del ácido hialurónico en un proceso de fabricación propuesto para el biopolímero de ácido hialurónico. Por lo tanto, el hecho de que el cloruro de cetilpiridinio conservara su actividad antimicrobiana en presencia de ácido hialurónico o carboximetil-celulosa es contrario a la intuición. Sin embargo, Powell y Huth fueron capaces, recientemente, de preparar disoluciones oftálmicas que comprenden un polímero aniónico y un agente antimicrobiano monomérico o dimérico catiónico, en el que se conservó la actividad del agente antimicrobiano. Solicitud de patente de EE.UU. N° 11/271.448 . Se señala que se discutieron agentes antimicrobianos poliméricos catiónicos. Sin embargo, no se propuso composición alguna que contuviera un agente antimicrobiano de este tipo, sugiriendo que los autores fueron incapaces o consideraron imposible preparar una composición de este tipo sin la consiguiente pérdida de actividad antimicrobiana. Mackles describió disoluciones que comprenden un polímero aniónico, un germicida cuaternario (es decir, cloruro de benzalconio) y polisorbato (publicación de patente de EE.UU. N° 2005/245484 A1). La neutralización del germicida catiónico cuaternario fue superada por la adición del agente tensioactivo. Lloyd describió formulaciones para instilación ocular que comprenden poliaminopropil-biguanida e hialuronato de sodio, en donde se reivindicó que las formulaciones del agente polimérico cuaternario habían conservado una actividad antimicrobiana (publicación de patente internacional N° WO 03/053453). No se proporcionó explicación alguna de por qué el agente antimicrobiano catiónico no fue neutralizado por el polímero aniónico. Recientemente se ha informado que dicha neutralización se produce realmente (Müller y Kramer (2000) *Chemico-Biological Interactions* 124: 77-85).

50 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a disoluciones mucomiméticas que comprenden un agente antimicrobiano polimérico catiónico en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 0,01% p/v y un complejo de magnesio, calcio o de magnesio/calcio de un polímero aniónico en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,25% p/v, en donde el agente antimicrobiano polimérico catiónico es poliaminopropil-biguanida o una sal aceptable de la misma. El polímero aniónico se puede seleccionar del grupo que consiste en hialuronato, alginato, carboximetil-celulosa, sulfato de condroitina y mezclas de los mismos. En realizaciones más preferidas, el polímero aniónico tiene un peso molecular de aproximadamente 70.000 a aproximadamente 4 millones de Dalton. Las disoluciones mucomiméticas de la invención pueden incluir uno o más componentes adicionales tales como un agente modificador de la viscosidad, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetil-celulosa e hidroxietil-celulosa, en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,2%, un tensioactivo en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1% p/v, un tampón en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,25% p/v o un agente de tonicidad en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1% p/v . Un agente tensioactivo preferido es polisorbato 20, que está incluido en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1% p/v.

Otras realizaciones de la invención se refieren a disoluciones oftálmicas que comprenden un agente antimicrobiano polimérico catiónico en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 0,0005% p/v y un complejo de magnesio, calcio o de magnesio/calcio de un polímero aniónico en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,25% p/v, en donde el agente antimicrobiano polimérico catiónico es poliaminopropil-biguanida o una sal aceptable del mismo. El polímero aniónico se puede seleccionar del grupo que consiste en hialuronato, alginato, carboximetil-celulosa, sulfato de condroitina y mezclas de los mismos. En realizaciones más preferidas, el polímero aniónico tiene un peso molecular de aproximadamente 70.000 a aproximadamente 4 millones de Dalton. Las disoluciones oftálmicas de la invención pueden incluir uno o más componentes adicionales tales como un agente modificador de la viscosidad, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetil-celulosa e hidroxietil-celulosa, en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,2%, un tensioactivo en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1% p/v, un tampón en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,25% p/v o un agente de tonicidad en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1% p/v. Un agente tensioactivo preferido es polisorbato 20, que está incluido en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1% p/v.

Una realización más específica de la disolución oftálmica de la presente invención es una disolución que comprende poliaminopropil-biguanida en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 0,0005% p/v, un complejo de magnesio, calcio o de magnesio/calcio de un polímero aniónico en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,25% p/v, un agente modificador de la viscosidad en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,2% p/v, polisorbato 20 en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1% p/v y un agente de tonicidad en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1% p/v. La disolución oftálmica puede incluir, además, un tampón en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,25% p/v. En una realización más preferida, el polímero aniónico tiene un peso molecular de aproximadamente 70.000 a aproximadamente 4 millones de Dalton. El polímero aniónico más preferido es hialuronato. En realizaciones más específicas, el agente modificador de la viscosidad es hidroxipropilmetil-celulosa y el agente de tonicidad es cloruro de sodio o una mezcla de cloruro de sodio y cloruro de potasio.

Disoluciones mucomiméticas de la invención se proporcionan también para uso en toallitas, disoluciones o productos lubricantes que entran en contacto con las membranas mucosas de un sujeto. También se proporcionan disoluciones oftálmicas de la invención para uso en composiciones de desinfección de lentes de contacto, composiciones en disoluciones para la limpieza de lentes, composiciones en disolución para el envasado de lentes o gotas para los ojos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Se describen nuevas disoluciones mucomiméticas que comprenden un complejo de una sustancia polimérica cargada negativamente y un agente antimicrobiano polimérico catiónico, así como sus métodos de uso y preparación. Disoluciones de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar como disoluciones oftálmicas para composiciones eficaces de desinfección de lentes de contacto, composiciones en disolución para la limpieza de lentes, composiciones en disolución para el envasado de lentes, gotas para los ojos, tales como agentes rehumectantes y lágrimas o como vehículos para la administración tópica de sustancias activas en el ojo. Las composiciones proporcionan un confort adicional a los ojos. Además, son biocompatibles con las lentes y, a diferencia de las composiciones de la técnica anterior, no causan una decoloración de las lentes de contacto blandas. La eficacia del agente antimicrobiano se conserva en las composiciones de la invención. Las composiciones de la invención también se pueden usar en toallitas, disoluciones y productos lubricantes que se ponen en contacto con otras membranas mucosas de un sujeto. Se pueden utilizar para fines de humectación, lubricación, limpieza o desinfección y también pueden servir como vehículos para el suministro de una sustancia activa en o a través de estas últimas membranas mucosas.

Se ha descubierto que determinadas sustancias poliméricas aniónicas que forman complejos supramoleculares en presencia de iones magnesio o calcio, son muy cómodas para los ojos y no inactivan los agentes antimicrobianos poliméricos catiónicos tales como poliaminopropil-biguanida, con la condición de que la concentración de (p/v) del agente antimicrobiano polimérico catiónico sea al menos aproximadamente diez veces menor que la del polímero aniónico. Las sustancias poliméricas aniónicas utilizadas en las disoluciones de la invención incluyen hialuronato, alginato, carboximetil-celulosa, sulfato de condroitina y mezclas de los mismos.

Las composiciones de la invención son compatibles con aditivos típicos a composiciones mucomiméticas y oftálmicas tales como los típicos sistemas tampón, agentes tensioactivos, agentes de tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad.

En una realización, una composición de la invención comprende un complejo de al menos una sustancia polimérica aniónica tal como hialuronato, alginato, carboximetilcelulosa, sulfato de condroitina o mezclas de los mismos, y al menos un agente antimicrobiano catiónico polimérico tal como poliaminopropil-biguanida o una sal aceptable del

mismo.

En una realización preferida, la composición se compone de intervalos de concentraciones específicos de dicho agente antimicrobiano polimérico catiónico, preferiblemente poliaminopropil-biguanida o una sal aceptable del mismo, y dicho complejo de una sustancia polimérica aniónica soluble en agua. Un intervalo de concentraciones típico para el agente antimicrobiano polimérico catiónico es de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,01% p/v para una disolución para fines generales y de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 0,0005% p/v para una disolución oftálmica. El intervalo para la sustancia polimérica aniónica complejada es de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,25% p/v. Preferiblemente, la sustancia polimérica aniónica tiene un peso molecular de aproximadamente 70.000 a aproximadamente 4 millones de Dalton.

En una realización más preferida, una composición mucomimética u oftálmica de la invención se compone de poliaminopropil-biguanida o una sal aceptable de la misma tal como una sal borato, y un complejo de magnesio, calcio o de magnesio/calcio (cualquier relación) de hialuronato.

Las composiciones de la presente invención incluyen, típicamente, un componente tampón. Las presentes composiciones pueden tener un pH que es compatible con el uso previsto, y es a menudo entre aproximadamente 5 y 9. Se puede emplear una diversidad de tampones convencionales tales como borato, citrato, acetato, histidina, tris, bis-tris y similares, y sus mezclas. Tampones borato incluyen ácido bórico y sus sales tales como borato de sodio o potasio. También se pueden emplear tetraborato de potasio o metaborato de potasio, que producen ácido bórico o una sal de ácido bórico en disolución. También se pueden utilizar sales hidratadas tales como borato de sodio decahidrato. Adicionalmente, también se pueden emplear iones conjugados orgánicos para los tampones anteriores. La concentración de tampón oscila generalmente entre aproximadamente 0,01 y 0,25% p/v.

El tipo y la cantidad de tampón se seleccionan de manera que la composición cumpla los criterios de comportamiento funcional de la composición tales como atributos físico-químicos y estabilidad en almacenamiento, la eficacia antimicrobiana, capacidad tampón y factores similares. El tampón también se selecciona para proporcionar un pH que sea compatible con las membranas mucosas diana tales como las de los ojos y cualesquiera lentes de contacto con las que la composición esté destinada a ser utilizada. Generalmente, para composiciones oftálmicas es muy útil un pH cercano al de las lágrimas humanas tal como un pH de aproximadamente 7,45, aunque también es aceptable un intervalo de pH más amplio de aproximadamente 5 a aproximadamente 9, más preferiblemente de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,5, y aún más preferiblemente de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,0. Estos valores e intervalos de pH generalmente también se aplican a composiciones mucomiméticas que están destinadas para la administración a otras membranas mucosas.

La osmolaridad de las presentes composiciones mucomiméticas puede ajustarse con agentes de tonicidad a un valor que sea compatible con el uso pretendido de las composiciones. Por ejemplo, la osmolaridad de disoluciones oftálmicas de la invención se puede ajustar a aproximadamente la presión osmótica del fluido lagrimal normal, que es equivalente a aproximadamente 0,9% p/v de cloruro de sodio en agua. Ejemplos de agentes de ajuste de la tonicidad adecuados incluyen, sin limitación: sales de cloruro de sodio, potasio, calcio y magnesio; dextrosa; glicerol; propilenglicol; manitol; sorbitol y similares; y mezclas de los mismos. Agentes de tonicidad preferidos son cloruro de sodio o combinaciones de cloruro de sodio y cloruro de potasio.

Agentes de tonicidad se utilizan típicamente en cantidades que oscilan entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1% p/v. Se ha encontrado que estas cantidades son útiles para proporcionar una tonicidad fisiológicamente aceptable. Preferiblemente, el o los agentes de tonicidad se emplearán en una cantidad para proporcionar un valor osmótico final de 150 a 450 mOsm/kg, más preferiblemente entre aproximadamente 220 y aproximadamente 350 mOsm/kg, y más preferiblemente entre aproximadamente 270 y aproximadamente 310 mOsm/kg.

Las composiciones de la invención, en particular las que están destinadas a ser utilizadas como composiciones de desinfección de lentes, disoluciones de limpieza de lentes o composiciones de disolución para el envasado de lentes pueden ser suplementadas, además, con uno o más tensioactivos. Tales tensioactivos pueden incluir poli(óxido de etileno) (POE), poli(óxido de polipropileno) (POP) o copolímeros de bloques compuestos por combinaciones de éstos. Un tensioactivo preferido para la inclusión con composiciones de la invención es polisorbato 20. La inclusión de tales tensioactivos resulta en la limpieza efectiva de la lente durante el tratamiento de la lente sin afectar sustancialmente a la actividad antimicrobiana de las composiciones. La concentración de los tensioactivos en las composiciones oscila típicamente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1% p/v.

Las composiciones de la invención pueden incluir, además, uno o más agentes modificadores de la viscosidad tales como polímeros de celulosa, incluidos hidroxipropilmetil-celulosa, hidroxietil-celulosa, etilhidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, metil-celulosa, carboximetil-celulosa, glicerol, carbómeros, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, alginatos, carragenanos, gomas guar, karaya, agarosa, algarroba, tragacanto y xantano. Tales componentes modificadores de la viscosidad se emplean típicamente en una cantidad eficaz para proporcionar un efecto lubricante deseado a las presentes composiciones. La concentración de tales agentes modificadores de la

viscosidad estará típicamente entre aproximadamente 0,01 y 0,2% p/v. Agentes modificadores de la viscosidad preferidos son hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetil-celulosa e hidroxietil-celulosa.

Una composición preferida de la presente invención a utilizar como una disolución oftálmica comprende poliaminopropil-biguanida en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 0,0005% p/v, un complejo de magnesio, calcio o de magnesio/calcio de un polímero aniónico en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,25% p/v, un agente modificador de la viscosidad en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,2% p/v, polisorbato 20 en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1% p/v y un agente de tonicidad en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1% p/v. La disolución oftálmica más preferida también comprende un tampón, preferiblemente un tampón borato. En esta disolución oftálmica más preferida, el polímero aniónico es hialuronato, preferiblemente de un peso molecular de aproximadamente 70.000 a aproximadamente 4 millones de Dalton, el agente modificador de la viscosidad es hidroxipropilmetil-celulosa y el agente tonicidad es cloruro de sodio o una combinación de cloruro de sodio y cloruro de potasio.

Métodos para utilizar las disoluciones oftálmicas descritas en esta memoria se consideran dentro del alcance de la presente invención. Las composiciones mucomiméticas de la invención se pueden usar en toallitas, disoluciones, productos lubricantes y similares, que se ponen en contacto con otras membranas mucosas de un sujeto. Pueden servir para hidratar, lubricar, limpiar y/o desinfectar. También se pueden utilizar como soportes no irritantes, conservantes o desinfectantes de sustancias farmacológicas para el suministro de las sustancias farmacológicas en o a través de membranas mucosas. Cuando se utilizan como disoluciones oftálmicas, las composiciones también se pueden utilizar como composiciones de desinfección de lentes de contacto, composiciones en disolución para la limpieza de lentes, composiciones en disolución para el envasado de lentes o gotas para los ojos tales como agentes rehumectantes y lágrimas. Las composiciones son muy cómodas para los ojos y son biocompatibles con lentes de contacto. Se sabe que los compuestos aniónicos y catiónicos poliméricos no penetran en la matriz de la lente. A diferencia de las composiciones de la técnica anterior, no causan una decoloración de las lentes de contacto blandas, especialmente de lentes de hidrogel de silicio.

La invención se elabora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos se proporcionan para fines de ilustración para una persona experta en la técnica y no se pretende que sean limitativos del alcance de la invención tal como se describe en las reivindicaciones. Por lo tanto, la invención no debería interpretarse como limitada a los ejemplos proporcionados, sino que debería interpretarse que abarca cualquiera y todas las variaciones que resultan evidentes como resultado de las enseñanzas proporcionadas en esta memoria.

EJEMPLOS

Componentes de las composiciones de la invención

Todos los componentes de las composiciones mucomiméticas de la presente invención se pueden obtener a partir de fuentes comerciales. Poliaminopropil-biguanida se puede adquirir de Thor Specialties, Inc. (Trumbull, Connecticut, EE.UU.). Todos los demás componentes están disponibles, p. ej., de Sigma-Aldrich Fluka (Buchs, Suiza).

Ejemplo 1: Actividad antimicrobiana de poliaminopropil-biguanida en presencia de sales de calcio/magnesio de polímeros aniónicos.

Formulaciones: ácido hialurónico al 0,1% (A) o carboximetil-celulosa al 0,15% (B), o alginato al 0,05% (C); poliaminopropil-biguanida al 0,01%; cloruro de calcio al 0,02%; cloruro de magnesio al 0,02%; hidrógeno-borato de sodio al 0,1%; pH 7,2.

Cultivos paralelos de diferentes microorganismos se expusieron a las formulaciones A, B o C durante 24 horas o se incubaron adicionalmente en sus respectivos medios de crecimiento. Al final del período de enfrentamiento, se determinaron los recuentos bacterianos (por ml).

Organismo	Formulación de enfrentamiento A	Formulación de enfrentamiento B	Formulación de enfrentamiento C	Sin exposición	Sin exposición	Sin exposición
B. subtilis	<10	<10	<10	$5,8 \times 10^6$	$5,8 \times 10^6$	$5,8 \times 10^6$
P. aeruginosa	<10	<10	<10	$3,7 \times 10^6$	$3,7 \times 10^6$	$3,7 \times 10^6$
S. aureus	<10	<10	<10	$5,4 \times 10^6$	$5,4 \times 10^6$	$5,4 \times 10^6$
C. albicans	<10 ²	<10 ²	<10 ²	$1,3 \times 10^6$	$1,3 \times 10^6$	$1,3 \times 10^6$

Ejemplo 2: Formulación de un ungüento lubricante/humectante mucomimético general.

5 Una disolución acuosa se prepara mezclando ácido hialurónico sódico al 0,01%, poliaminopropil-biguanida al 0,005%, cloruro de calcio al 0,025%, HPMC al 0,2%, glicerol al 10%; hidrógeno-borato de sodio al 0,5%. La disolución se ajusta a pH 7,2.

Ejemplo 3: Formulación de una disolución para lentes de contacto de usos múltiples.

10 Una disolución acuosa se prepara mezclando ácido hialurónico sódico al 0,1%, poliaminopropil-biguanida al 0,00025%, cloruro de calcio al 0,02%, cloruro de magnesio al 0,02%, HPMC al 0,1%, polisorbato 20 al 0,025%, cloruro sódico al 0,3%, hidrógeno-borato de sodio al 0,2%. La disolución se ajusta a pH 7,2.

Ejemplo 4: Formulación de una pomada para los ojos secos.

15 Una disolución acuosa se prepara mezclando ácido hialurónico sódico al 0,2%, poliaminopropil-biguanida al 0,0003%, cloruro de calcio al 0,025%, HPMC al 0,15%, cloruro sódico al 0,2%, hidrógeno-borato de sodio al 0,3%. La disolución se ajusta a pH 7,0.

Ejemplo 5: Formulación de una pomada contra el glaucoma.

20 Una disolución acuosa se prepara mezclando maleato de timolol al 0,25% (maleato de (-)-1-(*terc.*-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol (1:1) (sal)), ácido hialurónico sódico al 0,25%, poliaminopropil-biguanida – borato al 0,0002%, cloruro sódico al 0,4%, cloruro de calcio al 0,026%, hidrógeno-borato de sodio al 0,1%. La disolución se ajusta a pH 6,5.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una disolución oftálmica que comprende un agente antimicrobiano polimérico catiónico en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 0,0005% p/v y un complejo de magnesio, calcio o de magnesio/calcio de un polímero aniónico en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,25% p/v, en donde el agente antimicrobiano polimérico catiónico es poliaminopropil-biguanida o una sal aceptable de la misma.
- 10 2. La disolución oftálmica de la reivindicación 1, en donde el polímero aniónico tiene un peso molecular de aproximadamente 70.000 a aproximadamente 4 millones de Dalton.
3. La disolución oftálmica de las reivindicaciones 1-2, en donde el polímero aniónico se selecciona del grupo que consiste en hialuronato, alginato, carboximetil-celulosa, sulfato de condroitina y mezclas de los mismos.
- 15 4. La disolución oftálmica de las reivindicaciones 1-3, que incluye, además, un agente modificador de la viscosidad, seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetil-celulosa e hidroxietil-celulosa, en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,2% p/v.
- 20 5. La disolución oftálmica de las reivindicaciones 1-4, que incluye, además, un tensioactivo en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1% p/v.
6. La disolución oftálmica de las reivindicaciones 1-5, que incluye, además, polisorbato 20 en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1% p/v.
- 25 7. La disolución oftálmica de las reivindicaciones 1-6, que incluye, además, un tampón en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,25% p/v.
8. La disolución oftálmica de las reivindicaciones 1-7, que incluye, además, un agente de tonicidad en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1% p/v.
- 30 9. La disolución oftálmica de la reivindicación 1, que comprende, además, un agente modificador de la viscosidad en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,2% p/v, polisorbato 20 en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1% p/v y un agente de tonicidad en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1% p/v.
- 35 10. La disolución oftálmica de la reivindicación 9, que incluye, además, un tampón en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,25% p/v.
- 40 11. La disolución oftálmica de las reivindicaciones 9-10, en donde el polímero aniónico tiene un peso molecular de aproximadamente 70.000 a aproximadamente 4 millones de Dalton.
12. La disolución oftálmica de las reivindicaciones 9-11, en donde el polímero aniónico es hialuronato.
- 45 13. La disolución oftálmica de las reivindicaciones 9-12, en donde el agente modificador de la viscosidad es hidroxipropilmetil-celulosa y el agente de tonicidad es cloruro de sodio o una mezcla de cloruro de sodio y cloruro de potasio.
- 50 14. La disolución oftálmica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso en composiciones para la desinfección de lentes de contacto, composiciones en disoluciones para la limpieza de lentes, composiciones en disolución para el envasado de lentes o gotas para los ojos.
- 55 15. Una disolución mucomimética que comprende un agente antimicrobiano polimérico catiónico en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 0,01% p/v y un complejo de magnesio, calcio o de magnesio/calcio de un polímero aniónico en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,25% p/v, en donde el agente antimicrobiano polimérico catiónico es poliaminopropil-biguanida o una sal aceptable del mismo, y en donde la concentración (p/v) del agente antimicrobiano polimérico catiónico es al menos aproximadamente diez veces menor que la del polímero aniónico.
- 60 16. La disolución mucomimética de la reivindicación 15, para uso en toallitas, disoluciones o productos lubricantes que entran en contacto con las membranas mucosas de un sujeto.