

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 679**

51 Int. Cl.:

A61K 31/164 (2006.01)

A61K 31/4415 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61L 12/10 (2006.01)

A61L 12/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2001 E 08014693 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 1992340**

54 Título: **Solución oftálmica y para lentes de contacto mejorada**

30 Prioridad:

08.11.2000 US 246689 P

08.11.2000 US 246707 P

08.11.2000 US 246708 P

08.11.2000 US 246709 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.07.2016

73 Titular/es:

FXS VENTURES, LLC (100.0%)
22 Fox Run Lane
Salem, NH 03079, US

72 Inventor/es:

SMITH, FRANCIS, XAVIER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 578 679 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

Solución oftálmica y para lentes de contacto mejorada

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de las soluciones oftálmicas y a sus usos. En particular, la invención se refiere a soluciones de limpieza para lentes de contacto, a soluciones para el aclarado y el almacenamiento de lentes de contacto, a una solución para administrar agentes farmacéuticos activos al ojo, a soluciones para desinfectar dispositivos oftálmicos y similares.

Antecedentes

10 La presente invención se refiere al campo de las soluciones oftálmicas y, especialmente, a los aspectos de eficacia de conservación y comodidad tras un uso prolongado. Estas soluciones oftálmicas se han usado durante cierto periodo de tiempo y están disponibles como productos sin receta médica. Las soluciones que se usan en contacto directo con el tejido corneal tal como para la administración de agente farmacéutico activo al ojo, o indirectamente, tal como para la limpieza, el acondicionamiento o el almacenamiento de dispositivos que entrarán en contacto con el tejido corneal, tales como lentes de contacto, necesitan que se garantice que estas soluciones no introducen fuentes de infección bacteriana o con otro microbio. Por tanto, se incluyen conservantes para reducir la viabilidad de los microbios en la solución y para reducir la posibilidad de contaminación de la solución por el usuario, dado que muchas de las soluciones se compran, abren, usan, cierran y después vuelven a usarse.

15 Los agentes conservantes del estado de la técnica incluyen polihexametilenbiguanida (phmb), Polyquadtm, clorhexidina y cloruro de benzalconio, y similares, todos los cuales irritan a alguna concentración el tejido corneal y conducen a la incomodidad del usuario. Por tanto, sería deseable una solución que emplea una cantidad dada de un agente conservante, pero que se hace más eficaz mediante la adición de un agente que no es un agente conservante.

20 El documento US-A-5.460.808 desvela una composición de máscara que comprende agua, y emulsionado y dispersado en el agua, un componente de proteína, un componente de cera vegetal y un componente de vitamina. Cada uno del componente de proteína, el componente de cera vegetal y el componente de vitamina está presente en cantidades cosméticamente eficaces. El componente de proteína puede ser polvo de seda y queratina, el componente de cera vegetal puede ser cera de rosa y cera de jazmín, y el componente de vitamina puede ser palmitato de ascorbilo, acetato de tocoferilo y pantenol. La composición puede comprender además un componente antioxidante, un componente conservante, un componente emulsionante, un componente disolvente, un componente espesante, un componente hidrófobo/céreo y, al menos, un colorante. La composición de máscara es eficaz para alargar y engrosar significativamente las pestañas de la usuaria y tiene una duración significativamente mayor, es más resistente al agua y más segura para las usuarias.

25 GOEBBELS MARTIN; GROSS DOROTHEA en "Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde", 1996, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, DE - ISSN 0023-2165, Vol. 209, n.º 2-3, páginas 84-88; XP009106588 desvelan que las lágrimas artificiales que contienen dexpanthenol mejoran significativamente las alteraciones de la permeabilidad del epitelio corneano en comparación con las gotas para los ojos exentas de dexpanthenol.

30 El documento WO 95/00176 A desvela un procedimiento para evitar o tratar complicaciones oculares asociadas con hipoxia en un hospedador que necesita tal prevención o tratamiento, que comprende administrar al ojo del hospedador una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de al menos dos agentes seleccionados del grupo que consiste en un inductor de hemo-oxigenasa estable en solución, soluble en agua, un tampón anti-acidosis permeable a membranas y un osmoprotector, así como una composición oftálmica acuosa para el mismo. La composición oftálmica comprende un 0,00085 % en peso de vitamina B12 y 1 ppm de PHMB.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una solución oftálmica como se define en la reivindicación.

35 La presente divulgación se refiere a soluciones oftálmicas mejoradas que emplean vitaminas B seleccionadas; piridoxina y sus sales; y tiamina y sus sales con el fin de conservar más eficazmente las soluciones y reducir el grado en el que los conservantes catiónicos se depositarán sobre las lentes de contacto. Se entiende en el presente documento que las soluciones oftálmicas incluyen soluciones de tratamiento para lentes de contacto, tales como limpiadores, soluciones conservadoras, soluciones de acondicionamiento y soluciones para el almacenamiento de las lentes, así como soluciones humectantes y soluciones para los ojos para el tratamiento de afecciones oculares.

Descripción detallada

Las soluciones descritas específicamente en el presente documento tienen del 0,001 por ciento a aproximadamente el 1 por ciento de vitaminas B seleccionadas; piridoxina y sus sales; y tiamina y sus sales en combinación con otros principios activos útiles en soluciones oftálmicas tales como agente de tonicidad, tampones, conservantes,

tensioactivos y agentes antimicrobianos.

La familia B de vitaminas incluye tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6) y cobalamina (B12). Aunque cada forma de vitamina B es químicamente distinta, a menudo se encuentran en las mismas fuentes nutricionales y, por tanto, la deficiencia en una está relacionada a menudo con la deficiencia en las otras formas.

Metabólicamente, trabajan entre sí para reforzar el metabolismo, potenciar la función del sistema nervioso e inmunitario, mantener la piel sana y el tono muscular, y promover el crecimiento y la división celulares. También pueden aliviar el estrés, la depresión y una enfermedad cardiovascular. Una deficiencia en una vitamina B a menudo significa que la ingestión de todas las vitaminas B es baja, que es el motivo por el cual B se proporciona a menudo como fuente nutricional en fórmulas de complejo B o multivitaminas.

La niacina contribuye a un gran número de procedimientos corporales. Entre otras cosas, la niacina ayuda a convertir el alimento en energía, formar glóbulos rojos, sintetizar hormonas, ácidos grasos y esteroides. El cuerpo usa la niacina en el procedimiento de liberación de energía a partir de hidratos de carbono. La niacina es necesaria también para formar grasa a partir de hidratos de carbono y para procesar el alcohol. La niacina ayuda también a regular el colesterol.

La piridoxina es necesaria para producir serotonina, melatonina y dopamina. La vitamina B-6 es un nutriente esencial en la regulación de los procedimientos mentales y posiblemente ayuda en el estado de ánimo y muchos otros asuntos de la salud.

La cobalamina es necesaria para la actividad normal de las células nerviosas. La vitamina B-12 también es necesaria para la replicación del ADN y la producción de la sustancia que afecta al estado de ánimo denominada SAME (S-adenosil-L-metionina). La vitamina B-12 trabaja con el ácido fólico para controlar los niveles de homocisteína. Un exceso de homocisteína, que es un aminoácido (elemento estructural de las proteínas), puede aumentar el riesgo de enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y quizás osteoporosis y enfermedad de Alzheimer.

Otros compuestos tales como ácido fólico o folato son activos en combinación con las vitaminas B y son necesarios para sintetizar ADN. El ADN permite que las células se repliquen de manera normal. El ácido fólico es especialmente importante para las células de un feto cuando una mujer está embarazada. El ácido fólico también es necesario para producir SAME y evitar que aumenten los niveles de homocisteína en la sangre. El ácido fólico (ácido pteroilglutámico) no es activo como tal en el organismo de los mamíferos, sino que más bien se reduce enzimáticamente dando ácido tetrahidrofólico (THFA), la forma de coenzima. Existe una interrelación con el metabolismo de vitamina B12 y folato que implica adicionalmente la vitamina B6: las coenzimas del folato participan en un gran número de reacciones metabólicas en las que hay una transferencia de una unidad de un carbono.

El ácido pantoténico, también denominado en ocasiones coenzima A, es la forma fisiológicamente activa del ácido pantoténico, y desempeña un papel vital en el metabolismo como coenzima para una variedad de reacciones catabolizadas por enzimas que implican la transferencia de grupos acetilo (dos carbonos). Sorprendentemente, el ácido pantoténico es esencial para el crecimiento de diversos microorganismos, incluyendo muchas cepas de bacterias patógenas.

En la forma de soluciones de aclarado para lentes de contacto y/o sistema de administración de agente farmacéutico, las soluciones contendrán, además de las lentes o el agente farmacéutico, del 0,0001 por ciento en peso a aproximadamente el 1,0 por ciento en peso de una de las formas de vitamina B o un cometabolito de vitamina B elegido del grupo que consiste en tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6) y cobalamina (B12), ácido fólico, carnitina.

Los conservantes que son útiles específicamente son los conservantes catiónicos tales como polihexametilenbiguanida (phmb), Polyquadtm, clorhexidina y cloruro de benzalconio, así como otros conservantes catiónicos que puedan resultar útiles igualmente en la presente invención. Los conservantes catiónicos se usan en cantidades eficaces como conservantes, y en el caso de la PHMB desde el 0,0001 por ciento en peso hasta niveles superiores de aproximadamente el 0,01 por ciento en peso.

Se encontró que se manifestaba una eficacia de conservación inesperada cuando se usaba inositol junto con el conservante catiónico. Los otros componentes de la solución se usan a niveles conocidos por los expertos en la materia con el fin de mejorar la resistencia al desgaste de lentes y cuando se usan directamente en el ojo, para proporcionar un aumento de la resistencia a la infección. El inositol y otros sacáridos simples usados en soluciones oftálmicas aumentan la eficacia de conservación en ciertas formulaciones, proporcionan un aumento de la resistencia a la infección en el tejido corneal en ciertas formulaciones y mejoran la calidad de las lágrimas en ciertas formulaciones.

Las formulaciones también pueden incluir tampones tales como fosfatos, bicarbonato, citrato, borato, ACES, BES, BICINE, BIS-Tris propano, HEPES, HEPPS, imidazol, MES, MOPS, PIPES, TAPS, TES y tricina

Los tensioactivos que podrían emplearse incluyen tensioactivos de polisorbato, tensioactivos de polioxietileno, fosfonatos, saponinas y aceites de ricino polietoxilados, pero preferiblemente los aceites de ricino polietoxilados. Estos tensioactivos están disponibles en el mercado. Los aceites de ricino polietoxilados los vende BASF con el nombre comercial Cremaphor.

- 5 Las soluciones de la presente invención pueden contener otros aditivos que incluyen tampones, agentes de tonicidad, demulcentes, agentes humectantes, conservantes, agentes secuestrantes (agentes quelantes), agentes tensioactivos y enzimas.

Otros aspectos incluyen la adición a la solución del 0,001 por ciento en peso al 1 por ciento en peso de agente quelante (preferiblemente EDTA disódico) y/o un agente microbicida adicional, (preferiblemente del 0,00001 al 0,1 o del 0,00001 al 0,01) por ciento en peso de polihexametilenbiguanida (PHMB0, N-alquil-2-pirrolidona, clorhexidina, policuartenio-1, hexetidina, bronopol, alexidina, bajas concentraciones de peróxido de hidrógeno y sales oftalmológicamente aceptables de los mismos.

15 Los agentes quelantes oftalmológicamente aceptables útiles en la presente invención incluyen compuestos de ácido aminocarboxílico o sales solubles en agua de los mismos, incluyendo ácido etilendiaminotetraacético, ácido nitrilotriacético, ácido dietilentriaminopentaacético, ácido hidroxietilendiaminetriacético, ácido 1,2-diaminociclohexanotetraacético, bis(beta-aminoetil éter) de etilenglicol en ácido N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), ácido aminodiacético y ácido hidroxietilaminodiacético. Estos ácidos pueden usarse en forma de sus sales solubles en agua, particularmente sus sales de metales alcalinos. Los agentes quelantes especialmente preferidos son las sales de di-, tri- y tetra-sodio de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), lo más preferiblemente EDTA disódico (edetato disódico).

También pueden usarse en la presente invención otros agentes quelantes tales como citratos y polifosfatos. Los citratos que pueden usarse en la presente invención incluyen ácido cítrico y sus sales de mono-, di- y tri-metal alcalino. Los polifosfatos que pueden usarse incluyen pirofosfatos, trifosfatos, tetrafosfatos, trimetafosfatos, tetrametafosfatos, así como fosfatos más altamente condensados en la forma de las sales de metales alcalinos neutras o ácidas, tales como las sales de sodio y de potasio así como la sal de amonio.

El pH de las soluciones debe ajustarse para que sea compatible con el ojo y las lentes de contacto, tal como entre 6,0 y 8,0, preferiblemente entre 6,8 y 7,8 o entre 7,0 y 7,6. Las desviaciones significativas del valor neutro (pH 7,3) provocarán cambios en los parámetros físicos (es decir, el diámetro) en algunas lentes de contacto. Un pH bajo (pH inferior a 5,5) puede provocar el ardor y escozor de los ojos, mientras que un pH muy bajo o muy alto (inferior a 3,0 o superior a 10) puede provocar un daño ocular.

Se conocen los conservantes adicionales empleados en la presente invención, tales como polihexametilenbiguanida, N-alquil-2-pirrolidona, clorhexidina, polihexametilenbiguanida, alexidina, policuartenio-1, hexetidina, bronopol y una concentración muy baja de peróxido de hidrógeno, por ejemplo de 30 ppm a 200 ppm.

Las soluciones de la invención son compatibles con ambas lentes de contacto, permeables a los gases e hidrófilas, durante el almacenamiento, la humectación, la conservación, el aclarado y la desinfección.

Una solución acuosa típica de la presente invención puede contener ingredientes adicionales que no afectarán a las características básicas y novedosas de los principios activos descritos anteriormente, tales como agentes de tonicidad, tensioactivos y agentes inductores de viscosidad, que pueden ayudar en la limpieza de la lente o bien en proporcionar lubricación al ojo. Los agentes de tonicidad adecuados incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerol o mezclas de los mismos. La tonicidad de las solución se ajusta normalmente hasta aproximadamente 240-310 miliosmoles por kilogramo de solución (mOsm/kg) para convertir la solución en compatible con el tejido ocular y con las lentes de contacto hidrófilas. En una realización, la solución contiene del 0,01 por ciento en peso al 0,2 por ciento en peso de cloruro de sodio. El factor importante es mantener las concentraciones de tales aditivos en un grado no superior al que suministraría una concentración de cloruro de no más de aproximadamente el 0,2 por ciento en moles.

Los agentes inductores de la viscosidad adecuados pueden incluir lecitina o los derivados de celulosa tales como hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa en cantidades similares a las de tensioactivos, anteriormente.

Ejemplo 1 Piridoxina

50 Se prepararon formulaciones que contienen piridoxina HCl (Spectrum) y tiamina HCl (Fisher) en un tampón fosfato al 0,2%. Las soluciones se hicieron isotónicas con cloruro de sodio y se conservaron con polihexametilenbiguanida al 0,0001%. Se ajustó el pH a 7,2 con hidróxido de sodio 1 N o bien ácido clorhídrico 1 N. Se determinó la actividad microbicida *in vitro* de las soluciones exponiendo *C. albicans* a 10 ml de cada solución a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, se diluyó en serie una alícuota de cada solución sobre placas de agar y se incubó durante 48 horas a temperaturas elevadas. A la conclusión del periodo de incubación se examinaron las placas para determinar el desarrollo de colonias. Se determinó la reducción logarítmica basándose en una comparación con el inóculo de control. La siguiente tabla proporciona los resultados de los estudios *in vitro*.

Aditivo	Reducción logarítmica en 4 horas
Piridoxina HCl (0,5%)	2,0
Tampón control	0,8

La solución que contiene piridoxina HCl y tiamina HCl mostró una mejora en la actividad frente a *C. albicans* en comparación con el tampón de control.

Ejemplo 2 Formulaciones que contienen dexpanthenol

- 5 Se prepararon formulaciones que contienen dexpanthenol en un tampón fosfato al 0,2%. Las soluciones se hicieron isotónicas con cloruro de sodio y se conservaron con polihexametilenbiguanida al 0,0001%. Se ajustó el pH a 7,2 con hidróxido de sodio 1 N o bien ácido clorhídrico 1 N. Se determinó la actividad microbicida *in vitro* de las soluciones exponiendo *C. albicans* a 10 ml de cada solución a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, se diluyó en serie una alícuota de cada solución sobre placas de agar y se incubó durante 48 horas a temperaturas elevadas. A la conclusión del periodo de incubación se examinaron las placas para determinar el desarrollo de colonias. Se determinó la reducción logarítmica basándose en una comparación con el inóculo de control.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Una solución oftálmica, que comprende dexpantenol, 0,2% de tampón fosfato y 0,0001% de polihexametilenbiguanida, en la que la solución se vuelve isotónica con cloruro de sodio, y en la que el pH se ajusta a 7,2 con hidróxido de sodio 1 N o ácido clorhídrico 1 N.