

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 013**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2013 PCT/US2013/020998**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013 WO13126155**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2013 E 13707060 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2816996**

54 Título: **Composiciones oftálmicas con ceras naturales alcoxiladas**

30 Prioridad:

24.02.2012 US 201261602764 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.04.2017

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
1400 North Goodman Street, Area 62
Rochester, NY 14609, US**

72 Inventor/es:

**XIA, ERNING y
FRIDMAN, KRISTA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 609 013 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 ceras naturales alcoxiladas

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones oftálmicas que incluyen ceras naturales alcoxiladas. La invención también está dirigida a una solución para el cuidado de lentes de contacto.

10 Antecedentes de la invención

Las lentes de contacto blandas desechables habitualmente se venden en envases desechables. El embalaje tradicional de blíster para lentes desechables (mensual, dos veces por semana y diariamente) consiste en un recipiente de plástico para la lente (en lo sucesivo referido como "bote"), cubierto por una película de sellado. El bote se llena con una solución de almacenamiento adecuada, preferentemente solución salina, y recibe una única lente in situ. El blíster a continuación se trata en autoclave, utilizando vapor de agua y presión para lograr la esterilidad. En algunos casos, la solución de almacenamiento incluirá uno o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en alcoholes de polivinilo y sus derivados, polisacáridos y sus derivados, y también derivados de la celulosa. Además del uno o más polímeros identificados anteriormente, la solución también puede incluir otros componentes conocidos por estar presentes en las lágrimas naturales, tales como iones de calcio, potasio y/o magnesio.

Durante el uso normal, las lentes de contacto se ensucian o se contaminan con una amplia variedad de compuestos que pueden degradar el rendimiento de la lente. Por ejemplo, una lente de contacto se ensuciará con materiales biológicos tales como proteínas o lípidos que están presentes en el fluido lagrimal, y que se adhieren a la superficie de la lente. Además, al manipular la lente de contacto, el sebo (aceite de la piel) o cosméticos u otros materiales 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 los residuos de la superficie de la lente para un uso cómodo continuado con una solución desinfectante y de limpieza y cuidado de la lente que contenga uno o más componentes de limpieza. También puede ser importante que una solución desinfectante y de limpieza y cuidado de la lente proporcione al consumidor de una lente de contacto un cierto nivel de comodidad ocular o hidratación, en particular, aquellos consumidores con diagnóstico de queratoconjuntivitis seca, una afección a menudo denominada como síndrome del ojo seco.

El ojo seco es un trastorno oftalmológico común que afecta a millones de personas. Un paciente con ojo seco puede experimentar ardor, sensación de sequedad e irritación persistente. En los casos graves, el ojo seco puede afectar seriamente a la visión de una persona. Además, con la edad las glándulas lagrimales en los ojos pueden producir menos lágrimas, lo que produce que los ojos se sequen, se inflamen, piquen, y se den sensación de aspereza. Más del 50 % del total de pacientes que visitan clínicas de oftalmología notifican síndrome de ojo seco. Las personas mayores, en particular del 70 al 80 % de las mujeres post-menopáusicas sufren de malestar ocular debido al síndrome de ojo seco. Aunque parece que el ojo seco puede ser el resultado de una variedad de causas patógenas no relacionadas, todas las presentaciones de la afección comparten una característica común, en concreto, la rotura de la película lagrimal que resulta en la deshidratación de la superficie ocular externa expuesta y por lo tanto en los síntomas descritos.

Existen una serie de enfoques para el tratamiento del ojo seco. Un enfoque común ha sido suplementar la película lacrimal ocular utilizando lágrimas artificiales instiladas a lo largo del día. Ejemplos del enfoque de sustitución de lágrimas incluyen el uso de soluciones salinas isotónicas tamponadas y soluciones acuosas que contienen polímeros solubles en agua que hacen las soluciones más viscosas y por lo tanto se derraman menos fácilmente por la acción de lavado del fluido lacrimal. Véase, por ejemplo, patente de Estados Unidos 5.209.927 de Gressel et al.; patente de Estados Unidos 5.294.607 de Glonek et al.; y patente de Estados Unidos 4.409.205 de Shively.

Las ceras naturales a menudo se encuentran como componentes trazas de aceites de triglicéridos o se pueden extraer de ciertas fuentes botánicas y animales. Los aceites de girasol y de maíz contienen ceras naturales, mientras que la jojoba, la carnauba y la candelilla son ejemplos de ceras que se encuentran naturalmente en una forma más pura. La cera de abejas y la lanolina son ejemplos de ceras naturales de origen de insectos y animales. Estas ceras de ejemplo van desde el aceite de jojoba líquido insaturado a la cera de girasol casi completamente saturada. Con el fin de controlar o modificar diversas propiedades de los aceites y las ceras naturales, tales como la solubilidad en agua, se pueden formar derivados alcoxilados. Por ejemplo, mediante el control de la cantidad de unidades de óxido de etileno (ETO) y/o óxido de propileno (PO) que uno adhiere a la función hidroxilo de las ceras naturales se pueden modificar diversas propiedades tales como la solubilidad y el punto de fusión. Generalmente, se ha encontrado que los aceites y las ceras naturales se vuelven más solubles en agua a medida que aumenta el nivel de alcoxilación. Los compuestos que están etoxilados y propoxilados, se convierten en más solubles en agua y alcohol.

La lanolina, también llamada Adeps Lanae, cera de lana o grasa de lana, es una sustancia cerosa amarilla secretada por las glándulas sebáceas de ovejas. La lanolina con frecuencia también se denomina incorrectamente grasa lanar aunque es bien sabido que la lanolina está desprovista de glicéridos y de hecho es una cera, no una grasa. Como

muchos productos naturales, la lanolina tiene una composición compleja y variable. Por ejemplo, un alto grado de pureza típico de la lanolina se compone predominantemente de ésteres cerosos de cadena larga (aproximadamente 97 % en peso) siendo el resto alcoholes de lanolina, ácidos de lanolina e hidrocarburos de lanolina. Ciertas razas de oveja producen grandes cantidades de lanolina, y su extracción se puede realizar apretando la lana obtenida de la

- 5 oveja entre rodillos. El papel de la lanolina en la naturaleza es la protección de la lana y la piel contra los estragos del clima y el medio ambiente - también parece desempeñar un papel en la higiene del tegumento. Por lo tanto, no es sorprendente que la lanolina y sus muchos derivados se utilicen ampliamente en productos diseñados para la protección, el tratamiento y el embellecimiento de la piel humana.
- 10 La jojoba es un arbusto originario de los desiertos de Sonora y Mojave de Arizona, California y México. La jojoba se cultiva comercialmente por su aceite, un éster de cera líquida, exprimido a partir de la semilla. El aceite es raro, en el sentido de que es un éster de cera de cadena lineal extremadamente larga (C36-C46) y no un triglicérido, haciendo de la jojoba y sus derivados de ésteres de jojoba más similares al sebo humano y al aceite de ballena que a los aceites vegetales tradicionales. El aceite de jojoba se refina fácilmente para que sea inodoro, incoloro y estable a la
- 15 oxidación, y se utiliza a menudo en cosméticos como humectante y como aceite portador para fragancias especiales.

Sumario de la invención

- 20 La invención está dirigida a una composición oftálmica que comprende: 0,005 % en peso al 2,0 % en peso de ceras naturales alcoxiladas seleccionadas del grupo que consiste en lanolina alcoxilada y jojoba alcoxilada, y 0,002 % en peso al 0,2 % en peso de ácido hialurónico o 0,05 % en peso al 0,3 % en peso de hidroxipropil guar. También se describe un método de tratamiento de un paciente diagnosticado con síntomas de ojo seco, el método que comprende instruir a un paciente para la auto-administración de una o más gotas para los ojos de la composición oftálmica.
- 25

Además, la invención está dirigida a una solución para el cuidado de lentes de contacto que comprende: 0,005 % en peso al 2,0 % en peso de ceras naturales alcoxiladas seleccionadas del grupo que consiste en lanolina alcoxilada y jojoba alcoxilada; 0,002 % en peso al 0,04 % en peso de ácido hialurónico o 0,005 % en peso al 0,06 % en peso de hidroxipropil guar, y uno o más componentes antimicrobianos seleccionados del grupo que consiste en poli(hexametilén biguanida), que está presente de 0,5 ppm a 1,5 ppm; α -[cloruro de 4-tris (2-hidroxietil)-amonio-2-butenil] poli [cloruro de 1-dimetilamonio-2-butenil]- ω -cloruro de tris (2-hidroxietil) amonio, que está presente de 1 ppm a 10 ppm; y alexidina, que está presente de 1 ppm a 4 ppm.

35 Descripción detallada de la invención

El término "solución para el cuidado de lentes de contacto" es una composición de base acuosa, oftálmicamente aceptable que se puede utilizar para limpiar y desinfectar lentes de contacto, en particular lentes de contacto clasificadas como lentes de hidrogel de silicona que se prescriben para su uso semanal, bi-semanal o mensual,

40 soluciones de rehumedecimiento o de confort para el uso con lentes de contacto y soluciones de envasado de lentes. El término "composición oftálmica" es una composición oftálmicamente aceptable, que incluye soluciones para el cuidado de lentes de contacto, así como composiciones formuladas especialmente para tratar afecciones relacionadas con el ojo tales como ojo seco, para aliviar los síntomas relacionados con las alergias y otras formulaciones para el confort del ojo.

- 45 El poli(etoxilato) de lanolina o PEG lanolina se deriva de lanolina mediante un proceso químico que añade enlaces de etoxilato a la funcionalidad hidroxilo de la lanolina. La PEG lanolina es una cera a temperatura ambiente en forma de escamas con un ligero color amarillo a ámbar. Por ejemplo, la PEG75 lanolina tiene cadenas de polímero con una longitud media de 75 unidades de óxido de etileno, y el compuesto resultante tiene un peso molecular promedio en peso (Mw) de aproximadamente 4000 Dalton con un núcleo de éster de lanolina y una cadena de óxido de polietileno. La PEG75 lanolina es un derivado de lanolina soluble en agua como resultado de la etoxilación. La cadena de poliéter circundante permite que las moléculas de agua se ensamblen alrededor del núcleo de éster de lanolina no polar y por lo demás prácticamente insoluble en agua. Las soluciones acuosas resultantes son claras con un tenue color amarillo que aumenta con la concentración, y son no iónicas y compatibles con la mayoría de los
- 50 electrolitos fisiológicos, por ejemplo, el cloruro de sodio. La PEG75 lanolina es relativamente inerte químicamente y estable en un amplio intervalo de pH. La PEG75 lanolina se puede obtener de Kao Chemicals.

- Como alternativa a los derivados de PEG de la lanolina de cera natural también se puede preparar un derivado de poloxámero de lanolina. El poloxámero es probable que tenga un peso molecular promedio de 1000 a 5000, y se lista en un folleto del producto de BASF con el prefijo "L" o "P" en BASF: Performance Chemicals - Surfactants: Pluronic & Tetronic. El enlace poloxámero se conjuga a la lanolina casi de la misma manera que la PEG lanolina disponible en el mercado.

- 65 Al igual que la PEG lanolina, el poli(etoxilato) de jojoba o PEG jojoba se deriva del aceite de jojoba por un proceso químico que añade enlaces de etoxilato a la funcionalidad hidroxilo del aceite. La PEG jojoba es una cera en forma de escamas, de color blanquecino a temperatura ambiente. Por ejemplo, la PEG150 jojoba tiene cadenas de

polímero con una longitud media de 150 unidades de óxido de etileno. La PEG150 jojoba es un derivado de aceite de jojoba completamente soluble en agua como resultado de la etoxilación. La PEG150 jojoba es relativamente inerte químicamente y estable en un amplio intervalo de pH. La PEG150 jojoba se pueden obtener de Floratech® Americas.

Como alternativa a los derivados de PEG de la jojoba de cera natural también se puede preparar un derivado de poloxámero de jojoba. El poloxámero es probable que tenga un peso molecular promedio de 1000 a 5000, y se lista en un folleto del producto de BASF con el prefijo "L" o "P" en BASF: Performance Chemicals - Surfactants: Pluronic & Tetronic. El enlace poloxámero se conjuga a la jojoba casi de la misma manera que la PEG jojoba disponible en el mercado.

El ácido hialurónico es un polisacárido lineal (polímero biológico de cadena larga) formado por unidades repetidas de disacáridos que consisten en ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina unidas 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 la proteína y a los grupos sulfónicos. El ácido hialurónico es ubicuo en animales, con la mayor concentración que se encuentra en el tejido conjuntivo blando. Desempeña un papel importante tanto para fines mecánicos como de transporte en el cuerpo; por ejemplo, da elasticidad a las articulaciones y rigidez a los discos vertebrales, y también es un componente importante del cuerpo vítreo del ojo.

El ácido hialurónico es aceptado por la comunidad oftálmica como un compuesto que puede proteger a los tejidos o células biológicas de fuerzas de compresión. Por consiguiente, el ácido hialurónico se ha propuesto como componente de una composición oftálmica viscoelástica para cirugía de cataratas. Las propiedades viscoelásticas del ácido hialurónico, es decir, la fuerza elástica en condiciones estáticas, aunque menos viscosas bajo fuerzas de cizallamiento pequeñas, permite que el ácido hialurónico funcione básicamente como un amortiguador para células y tejidos. El ácido hialurónico también tiene una capacidad relativamente grande para absorber y retener agua. Las propiedades indicadas del ácido hialurónico dependen del peso molecular, la concentración de la solución y el pH fisiológico. A bajas concentraciones, las cadenas individuales se enredan y forman una red continua en solución, que le da al sistema propiedades interesantes, tales como una viscoelasticidad pronunciada y una pseudoplasticidad que es única para un polímero soluble en agua a baja concentración.

En composiciones oftálmicas, normalmente, formuladas para ser dispensadas directamente en el ojo por medio de gotas, el ácido hialurónico está presente en las composiciones del 0,02 % en peso al 0,2 % en peso. En soluciones desinfectantes y de limpieza de lentes de contacto, normalmente, formulada para ser dispensadas en un bote de lentes de contacto, el ácido hialurónico está presente en las composiciones del 0,002 % en peso al 0,02 % en peso.

La goma guar es el endospermo triturado de *Cyamopsis tetragonolobus* (L.) Taub. La fracción soluble en agua (85 %) se denomina "guarán" (peso molecular de 220.000), que consiste en cadenas lineales de (1-4)- β -D manopiranosilo con unidades de α -D-galactopiranosilo unidas por enlaces (1-6). La relación de D-galactosa a D-manosa en guaran es de aproximadamente 1:2. La goma se utiliza principalmente en productos alimenticios y de cuidado personal por sus propiedades espesantes, y tiene de cinco a ocho veces el poder espesante de almidón. La goma guar se puede obtener, por ejemplo, de Rhone-Polulenc (Cranbury, NJ). La goma guar también se puede derivar para modificar sus propiedades, por ejemplo, derivados de guar, tales como los que contienen sustituciones de cloruro de hidroxipropilo o de hidroxipropiltrimonio han estado disponibles en el mercado durante más de una década. También están disponibles en el mercado en Rhône-Poulenc guar derivatizado de diversos grados de sustitución. El hidroxipropil guar, preferentemente con baja sustitución molar (por ejemplo, menos de 0,6), es de particular interés en las composiciones oftálmicas descritas en este documento.

En composiciones oftálmicas, normalmente, formuladas para ser dispensadas directamente en el ojo por medio de gotas, el hidroxipropil guar está presente en las composiciones del 0,05 % en peso al 0,3 % en peso. En soluciones desinfectantes y de limpieza de lentes de contacto, normalmente, formuladas para ser dispensadas en un bote de lentes de contacto, el hidroxipropil guar está presente en las composiciones del 0,005 % en peso al 0,06 % en peso.

Como se ha indicado, el síndrome de ojo seco se define normalmente como una enfermedad ocular en la cual los pacientes pueden sentir una sensación de ardor, sensación de sequedad o irritación persistente. Muchos sospechan que surge del ojo seco por deficiencia de lágrima o evaporación excesiva de lágrimas que causa daño a la superficie ocular interpalpebral. La película lagrimal tiene una fina capa de lípidos (aproximadamente 70 nm de espesor en los ojos sanos) que cubre la capa acuosa. Se cree que la capa lipídica espesa la sub-fase acuosa, para retardar la evaporación, para proporcionar una superficie óptica lisa para la córnea, para proporcionar una barrera contra las partículas extrañas, incluyendo microbios, y para sellar los bordes de los párpados durante el cierre prolongado. Las gotas para los ojos que están formuladas para estabilizar la capa lipídica pueden ayudar a aliviar los síntomas del síndrome del ojo seco.

La combinación de ceras naturales alcoxiladas, particularmente lanolina alcoxilada o jojoba alcoxilada, con ácido hialurónico o hidroxipropil guar se puede utilizar para estabilizar la fina capa de lípidos de la película lagrimal, y, en consecuencia, reducir al mínimo la pérdida por evaporación de la humedad de la superficie ocular. A este respecto, una realización de la invención está dirigida a composiciones oftálmicas que comprenden del 0,005 % en peso al

2,0 % en peso de ceras naturales alcoxiladas seleccionadas del grupo que consiste en lanolina alcoxilada y jojoba alcoxilada en combinación con 0,002 % en peso al 0,2 % en peso de ácido hialurónico o 0,05 % en peso al 0,3 % en peso de hidroxipropil guar.

5 Los solicitantes y otros en Bausch & Lomb han desarrollado y analizado numerosas composiciones oftálmicas para su uso como soluciones para el cuidado de lentes. Las soluciones para el cuidado de lentes deben cumplir una serie de características funcionales. En primer lugar, las soluciones deben poseer capacidad de limpieza para eliminar las proteínas lagrimales desnaturalizadas y lípidos de lágrimas, así como otros contaminantes externos. En segundo lugar, las soluciones deben poseer una capacidad desinfectante significativa contra un número de diferentes cepas de bacterias y hongos. En tercer lugar, las soluciones deben seguir siendo cómodas para el paciente de la lente de contacto con un escozor mínimo, así como proporcionar una plataforma para proporcionar una comodidad o protección adicional a la superficie ocular. Por último, las soluciones no deben causar una contracción o dilatación importante de los diversos materiales de las lentes de contacto, que a su vez puede conducir a la pérdida de la agudeza visual y un movimiento de la lente pronunciado o no deseado.

15 Además, la estabilización o el mantenimiento de la película lagrimal no solo son importantes para el tratamiento del síndrome del ojo seco, sino que también es importante para mejorar las sensaciones de comodidad y la hidratación en aquellos pacientes que usan lentes de contacto. A este respecto, una realización de la invención está dirigida a una solución para el cuidado de lentes de contacto que comprende del 0,005 % en peso al 2,0 % en peso de ceras naturales alcoxiladas seleccionadas del grupo que consiste en lanolina alcoxilada y jojoba alcoxilada en combinación con 0,002 % en peso al 0,04 % en peso de ácido hialurónico o 0,005 % en peso al 0,06 % en peso de hidroxipropil guar.

25 Una solución desinfectante y de limpieza de lentes de contacto también incluirá uno o más componentes antimicrobianos seleccionados entre poli(hexametilen biguanida) (PHMB o PAPB), α -[cloruro de 4-tris (2-hidroxietil)-amonio-2-butenil] poli [cloruro de 1-dimetilamonio-2-butenil]- ω -cloruro de tris (2-hidroxietil) amonio (policuaternio-1), y 1,1'-hexametilen-bis [5-(2-etilhexil) biguanida], que se conoce en la técnica como "alexidina". Una fuente comercial de PHMB se puede obtener de Arch Chemicals, Inc., Norwalk, CT bajo la marca comercial Cosmocil™ CQ. La PHMB está presente en las composiciones de 0,5 ppm a 1,5 ppm. El policuaternio-1 está presente de 1 ppm a 10 ppm. La alexidina está presente en las composiciones de 1 ppm a 4 ppm.

Se ha de entender por los expertos en la técnica que las composiciones pueden incluir uno o más de los componentes antimicrobianos descritos anteriormente. Por ejemplo, en una realización, una solución para el cuidado de lentes de contacto puede incluir policuaternio-1 en combinación con un componente antimicrobiano de biguanida tal como poli(biguanida de hexametileno) o alexidina. El policuaternio-1 está presente en concentraciones relativamente bajas, es decir, de 0,5 ppm a 3 ppm, respecto a la concentración informada de policuaternio-1 tanto en Opti-Free® Express como en Opti-Free® Replenish. Los solicitantes creen que el policuaternio-1 y la biguanida, en combinación, pueden mejorar el perfil biocida de las soluciones. El policuaternio-42 es otro componente antimicrobiano conocido, y está presente en las composiciones oftálmicas de 5 ppm a 50 ppm. El policuaternio-42 se utiliza a menudo en combinación con PHMB, policuaternio-1, o alexidina, o en combinación con un estabilizado de óxido de cloro, tal como un clorito metálico.

45 Las soluciones para el cuidado de lentes de contacto o composiciones oftálmicas probablemente incluirán un sistema tamponante. Con los términos "tampón" o "sistema tamponante" se entiende un compuesto que, generalmente en combinación con al menos otro compuesto, proporciona un sistema tamponante en solución que presenta capacidad tamponante, es decir, la capacidad para neutralizar, dentro de unos límites, ácidos o bases (álcalis) con relativamente poco o ningún cambio en el pH original. En general, los componentes tamponantes están presentes del 0,05 % al 2,5 % (p/v) o del 0,1 % al 1,5 % (p/v).

50 El término "capacidad tamponante" se define para indicar los milimoles (mM) de ácido fuerte o base (o respectivamente, iones de hidrógeno o hidróxido) necesarios para modificar el pH en una unidad cuando se añade a un litro (una unidad convencional) de la solución tamponante. La capacidad tamponante dependerá del tipo y la concentración de los componentes del tampón. La capacidad tamponante se mide desde un pH de partida de 6 a 8, preferentemente de 7,4 a 8,4.

55 Los tampones de borato incluyen, por ejemplo, ácido bórico y sus sales, por ejemplo, borato de sodio o borato de potasio. Los tampones de borato también incluyen compuestos tales como tetraborato de potasio o metaborato de potasio que producen ácido de borato o su sal en soluciones. Los tampones de borato son conocidos por potenciar la eficacia de ciertas biguanidas poliméricas. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.758.595 de Ogunbiyi et al., describe que una solución de lentes de contacto que contiene PHMB puede presentar una mayor eficacia si se combina con un tampón de borato.

65 Un sistema tamponante de fosfato incluye preferentemente uno o más fosfatos monobásicos, fosfatos dibásicos y similares. En particular tampones de fosfato útiles son los seleccionados entre sales de fosfato de metales alcalinos y/o alcalinotérreos. Los ejemplos de 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 frecuentemente se usan en cantidades del 0,01 % o del 0,5 % (p/v), calculado como ion fosfato.

Opcionalmente se pueden añadir otros compuestos tamponantes conocidos a las composiciones para el cuidado de lentes, por ejemplo, citratos, ácido cítrico, bicarbonato de sodio, TRIS, y similares. Otros ingredientes en la solución, aunque tienen otras funciones, también pueden afectar a la capacidad tamponante, por ejemplo, del propilenglicol o glicerina.

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

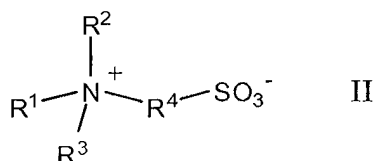
Las soluciones para el cuidado de lentes también pueden incluir una cantidad eficaz de un componente tensioactivo, un inductor de viscosidad o componente espesante, un componente quelante o secuestrante o un componente de tonicidad. El componente o componentes adicionales se pueden seleccionar entre materiales que se sabe que son útiles en soluciones para el cuidado de 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 normalmente están presentes (individualmente o en combinación) en cantidades de hasta 2 % en p/v. Una clase de tensioactivos preferidos son los tensioactivos no iónicos. El tensioactivo debe ser soluble en la solución para el cuidado de lentes y no irritante para los tejidos del ojo. Muchos tensioactivos no iónicos comprenden una o más cadenas o componentes poliméricos que tienen unidades de repetición de oxialquileo (-O-R-) donde R tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Tensioactivos no iónicos preferidos comprenden polímeros de bloque de dos o más tipos diferentes de unidades de repetición de oxialquileo, relación de diferentes unidades de repetición que determina el HLB del tensioactivo. Tensioactivos no iónicos satisfactorios incluyen ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, por ejemplo éteres de coco, polisorbato, polioxietileno o polioxipropileno de alcanos superiores (C₁₂-C₁₈). Ejemplos de esta clase incluyen polisorbato 20 (disponible bajo la marca comercial Tween[®] 20), lauril éter de polioxietileno (23) (Brij[®] 35), estearato de polioxietileno (40) (Myrj[®] 52), estearato de propilenglicol polioxietileno (25) (Atlas[®] G 2612). Otro tensioactivo preferido más es tiloxapol.

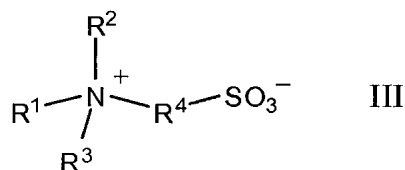
Se ha encontrado que un tensioactivo no iónico particular que consiste en un aducto de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) de etilen diamina que tiene un peso molecular de aproximadamente 6000 a aproximadamente 24.000 Dalton donde al menos el 40 por ciento en peso de dicho aducto es poli(oxietileno) es particularmente ventajoso para su uso en la limpieza y acondicionamiento de lentes de contacto blandas y duras. El nombre adoptado por el Diccionario de Ingredientes Cosméticos CTFA para este grupo de tensioactivos es poloxamina. Tales tensioactivos están disponibles de BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Mich., como Tetronic[®]. Se obtienen resultados particularmente buenos con poloxamina 1107 o poloxamina 1304. Los tensioactivos de polímero de bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) anteriores generalmente estarán presentes en una cantidad total del 0,0 a 2 % en p/v, del 0,1 a 1 % en p/v, o del 0,2 a 0,8 % en p/v.

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

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



donde R¹ es R o -(CH₂)_n-NHC(O)R, 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 alquileo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxilo. Como alternativa, se puede utilizar una hidroxisulfobetaina de fórmula general III



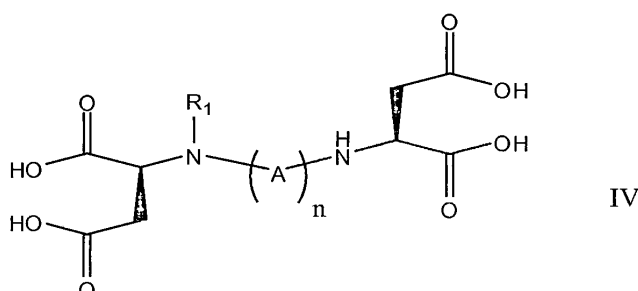
donde R^1 es un alquilo $\text{C}_8\text{-C}_{16}$ sustituido con al menos un hidroxilo; R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre metilo, etilo, propilo o iso-propilo; y R^4 es un alquileo $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido con al menos un hidroxilo.

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

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

Las soluciones para el cuidado de lentes también pueden incluir uno o más componentes quelantes para ayudar en la eliminación de depósitos de lípidos y proteínas de la superficie de la lente después del uso diario. Normalmente, las composiciones oftálmicas incluirán cantidades relativamente bajas, por ejemplo, del 0,005 % al 0,05 % (p/v) de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o sus sales metálicas correspondientes tales como la sal de disodio, Na_2EDTA .

Una posible alternativa al quelante Na_2EDTA o una posible combinación con Na_2EDTA , es un disuccinato de fórmula IV a continuación o una de sus sales correspondientes;



donde R_1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo o $-\text{C}(\text{O})$ alquilo, el alquilo que tiene de uno a doce carbonos y opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, A es un grupo metileno o un grupo oxalquileo y n es 2-8. En una realización, el disuccinato es S,S-disuccinato de etilendiamina (S,S-EDDS) o una de sus sales correspondientes. Una fuente comercial de S,S-EDDS está representada por Octaquest® E30, que está disponible en el mercado de Octel. La estructura química de la sal trisódica de S,S-EDDS se muestra a continuación. Las sales también pueden incluir metales alcalinotérreos tales como calcio o magnesio. También se puede usar la sal de zinc o plata del disuccinato en las composiciones oftálmicas.

Otra clase de quelantes incluyen alquil triacetatos de etilendiamina tales como nonanil triacetato de etilendiamina. Véase, patente de Estados Unidos n.º 6.995.123 para una descripción más completa de tales agentes.

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

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

La divulgación incluye además una solución para el cuidado de lentes de contacto ejemplar preparada con los

componentes y las cantidades de cada uno enumeradas en la Tabla 1.

Tabla 1.

Componente	Cant. mínima (% en p)	Cant. máxima (% en p)	Cant. preferidas (% en p)
Ácido bórico	0,10	1,0	0,64
Borato de sodio	0,01	0,20	0,09
Cloruro de sodio	0,05	1,0	0,4
PEG jojoba o PEG lanolina	0,005	0,30	0,04
Ácido hialurónico	0,005	0,04	0,01
Poloxamina o poloxámero	0,05	1,0	0,6
PHMB	0,4 ppm	2 ppm	1,1 ppm
policuaternio-1	0,5 ppm	5 ppm	1 ppm

- 5 La divulgación incluye además otra solución para el cuidado de lentes de contacto que incluye los siguientes ingredientes enumerados en la Tabla 2.

Tabla 2.

Componente	Cant. mínima (% en p)	Cant. máxima (% en p)	Cant. preferidas (% en p)
Sorbitol o xilitol	0,5	5,0	2,5
Poloxamina o poloxámero	0,05	1,0	0,10
Dihidrógeno fosfato de sodio	0,10	0,8	0,46
PEG jojoba o PEG lanolina	0,005	0,5	0,10
Ácido hialurónico	0,005	0,04	0,01
PHMB	0,2 ppm	2 ppm	1 ppm
Policuaternio-1	1,0 ppm	3 ppm	1 ppm

- 10 La divulgación incluye además otras soluciones para el cuidado de lentes de contacto que incluyen los siguientes ingredientes enumerados en la Tabla 3.

Tabla 3.

Componente	Cant. mínima (% en p)	Cant. máxima (% en p)	Cant. preferidas (% en p)
Tetronics TM 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
PEG jojoba o PEG lanolina	0,02	0,1	0,08
Policuaternio-1	0,5 ppm	10 ppm	5 ppm

- 15 Como se ha descrito, las composiciones oftálmicas se pueden usar para limpiar y desinfectar lentes de contacto como régimen de cuidado diario. El procedimiento incluye la extracción de la lente de contacto del ojo, la adición de unas pocas gotas de la solución a cada lado de la lente, seguido del frotamiento suavemente la superficie entre los dedos durante aproximadamente 3 a 10 segundos, el enjuague de ambos lados de la lente con unos pocos mililitros de solución y la puesta de la lente en una caja de almacenamiento de lentes. La lente se sumerge en una solución fresca durante al menos dos horas. La lente a continuación se extrae de la caja, opcionalmente se enjuaga con más solución, y se coloca de nuevo en el ojo.
- 20

Las composiciones oftálmicas se pueden usar con muchos tipos diferentes de lentes de contacto incluyendo: (1) lentes duras formadas a partir de materiales preparados por polimerización de ésteres acrílicos, tales como poli(metacrilato de metilo) (PMMA), (2) lentes rígidas permeables a gases (RGP) formadas a partir de acrilatos de silicona y metacrilatos de fluorosilicona, (3), lentes de hidrogel blandas y (4) lentes de elastómero no hidrogel.

- 25 Las composiciones oftálmicas también se pueden formular como 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 3. Como alternativa, las formulaciones se pueden modificar aumentando la cantidad de tensioactivo; reduciendo la cantidad de agente antimicrobiano hasta una cantidad conservante y/o añadiendo un humectante y/o demulcente.
- 30

Las composiciones oftálmicas se pueden usar como conservante en formulaciones para tratar pacientes con ojo

seco. En un método de este tipo, la composición oftálmica se administra al ojo, el párpado del ojo del paciente o a la piel que rodea el ojo del paciente. Las composiciones se pueden administrar a los ojos independientemente de si las lentes de contacto están presentes en los ojos del paciente. Por ejemplo, muchas personas sufren de afecciones oculares temporales o crónicas en las que el sistema lagrimal del ojo no consigue proporcionar un volumen de lágrimas adecuado o una estabilidad de la película lagrimal necesaria para eliminar contaminantes ambientales irritantes tales como polvo, polen, o similares.

En muchos casos, las composiciones oftálmicas incluirán uno o más agentes farmacéuticos activos. Generalmente, el agente farmacéutico activo se encuentra en una o más clases de productos farmacéuticos oculares, incluyendo, pero no limitado a agentes anti-inflamatorios, antibióticos, agentes inmunosupresores, agentes antivirales, agentes antifúngicos, anestésicos y analgésicos, agentes anticancerígenos, agentes antiglaucoma, péptidos y proteínas, y agentes anti-alérgicos.

Ejemplos n.º 1-4.

Los soluciones para el cuidado de lentes de contacto de los Ejemplos n.º 1 a 5 de la Tabla 4 se prepararon utilizando el siguiente proceso (los componentes se enumeran en % en peso al menos que se indique en ppm). Se añade un volumen de agua purificada equivalente al 70-90 % del peso total de la mezcla a un recipiente de mezcla de acero inoxidable. Se añaden al agua con agitación las siguientes cantidades de los lotes de los componentes en el orden indicado: cloruro de sodio, edetato de disodio, ácido bórico, borato de sodio, Dequest © 2016 (si se requiere), PEG-75 lanolina y Tetronics® 1107. La solución se mezcla (agita) durante no menos de 10 minutos para asegurar la disolución completa de cada uno de los componentes. Si se añade el hialuronato de sodio, la solución se calienta a una temperatura no inferior a 70 °C y a continuación se añade el hialuronato de sodio. La solución calentada se agita durante al menos 20 minutos hasta que el hialuronato de sodio parece estar completamente disuelto. Se mide el pH de la solución resultante a temperatura ambiente, y si es necesario, el pH se ajusta con NaOH 1 N o HCl 1 N (pH objetivo = 7,5). En un segundo recipiente de acero inoxidable, se añade una cantidad medida de PHMB requerida para el lote a una cantidad dada de agua purificada, y la solución se agita durante al menos 10 minutos. En un tercer recipiente de acero inoxidable, si se requiere, se añade una cantidad medida de policuaternio-1 a una cantidad dada de agua purificada y la solución se agita durante al menos 10 minutos. La solución final se agitó durante al menos 15 minutos.

Tabla 4.

Ejemplo	1	2	3	4	5
Acido bórico	0,60	0,55	0,64	0,65	0,64
Borato de sodio	0,105	0,11	0,12	0,09	0,09
Cloruro de sodio	0,50	0,45	0,50	0,40	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	0,01	0,01	-	-
PEG lanolina	0,03	0,04	0,02	0,02	0,01
PHMB (ppm)	1,3	0,8	1,1	1,0	0,8
Policuaternio-1 (ppm)	-	1,5	1,0	1,0	1,0

Los solicitantes analizaron soluciones oftálmicas que contenían PEG75 lanolina y uno o más componentes antimicrobianos. Se prepararon soluciones de lentes de contacto que contienen cantidades variables de PEG75 lanolina y, o bien 1,3 ppm de PHMB o bien 3 ppm de policuaternio-1. Las formulaciones en solución también incluyen los componentes del Ejemplo 4 de la Tabla 8. En el caso de las soluciones de PHMB/PEG-lanolina, la PEG 75 lanolina parece tener un impacto ligeramente negativo sobre la actividad biocida de las soluciones de PHMB contra de los organismos analizados, Tabla 5. No se observó diferencias en la actividad antimicrobiana en las soluciones de PQ-1, Tabla 6.

Tabla 5. Soluciones para el cuidado de lentes con PEG lanolina y PHMB.

Solución de PEG-lanolina n.º (pt.%)	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>C. albicans</i>	<i>F. solani</i>
1,3 PHMB	4,4	3,8	3,7	2,4	2,7
1 (0,15)	2,8	> 4,8	3,5	0,5	1,1
2 (0,075)	3,0	> 4,8	2,6	0,9	2,2
OptiFree Replenish	3,8	> 4,8	3,4	0,8	2,0

Tabla 6. Soluciones para el cuidado de lentes con PEG-lanolina y PQ-1.

Solución de PEG-lanolina n.º (pt.%)	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>C. albicans</i>	<i>F. solani</i>
3,0 PQ-1	4,4	> 4,6	> 4,6	1,0	4,1
1 (0,15)	4,3	4,4	4,6	1,1	4,3
2 (0,075)	4,1	> 4,6	> 4,6	1,2	4,3
OptiFree Replenish	3,7	4,6	3,2	0,5	1,8

Estabilidad biocida independiente

Con el fin de evaluar la actividad de la formulación, las muestras del Ejemplo n.º 4 se embotellaron en envases de PET de 4 oz y se almacenaron a temperatura ambiente, y a temperaturas elevadas durante un período determinado. La eficacia biocida independiente de las muestras se analiza a intervalos designados para determinar la estabilidad de la formulación con el tiempo para la actividad de desinfección, véase Tabla 7. El "Procedimiento independiente para productos de desinfección" se basa en el Ensayo de eficacia para productos de desinfección con fecha de 1 de mayo de 1997, preparado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos, División de Dispositivos oftálmicos. Este requisito de rendimiento no incluye un procedimiento de frotación.

El ensayo independiente expone un producto desinfectante a un inóculo convencional de un intervalo de microorganismos representativo y establece el grado de pérdida de viabilidad a intervalos de tiempo predeterminados comparables con aquellos durante los cuales se puede usar el producto. Los criterios primarios para un período de desinfección dado (correspondiente a un período potencial de desinfección mínimo recomendado) es que el número de bacterias recuperadas por ml se debe reducir en un valor medio de no menos de 3,0 unidades logarítmicas 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 unidad logarítmica dentro del período de desinfección mínimo recomendado sin aumentar cuatro veces el tiempo de desinfección mínimo recomendado.

La eficacia antimicrobiana de cada una de las diversas composiciones para la desinfección química y la limpieza de lentes de contacto se evalúa en presencia del 10 % de suelo orgánico utilizando el procedimiento independiente. Se preparan inóculos expuestos a microbios utilizando *Staphylococcus aureus* (ATCC6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC9027), *Serratia marcescens* (ATCC13880), *Candida albicans* (ATCC10231) y *Fusarium solani* (ATCC36031). Los organismos de ensayo se cultivaron sobre agar apropiado y los cultivos se recogieron usando solución salina tamponada con fosfato estéril de Dulbecco más el 0,05 por ciento en peso/volumen de polisorbato 80 (DPBST) o un diluyente adecuado y se transfirieron a un recipiente adecuado. Las suspensiones de esporas se filtraron a través de lana de vidrio estéril para eliminar los fragmentos de hifas. *Serratia marcescens*, según el caso, se filtra a través de un filtro de 1,2 micras para aclarar la suspensión.

Después de la recogida, la suspensión se centrifugó a no más de 5000 x g durante un máximo de 30 minutos a una temperatura de 20 °C a 25 °C. Se decanta el sobrenadante y se resuspendió en DPBST u otro diluyente adecuado. La suspensión se centrifuga una segunda vez, y se resuspendió en DPBST u otro diluyente adecuado. Todas las suspensiones de células bacterianas y fúngicas expuestas se ajustan con DPBST u otro diluyente adecuado a 1×10^7 a 1×10^8 ufc/ml. La concentración de células apropiada se puede estimar midiendo la turbidez de la suspensión, por ejemplo, usando un espectrofotómetro a una longitud de onda preseleccionada, por ejemplo, 490 nm. Se prepara un tubo con un mínimo de 10 ml de solución de ensayo por organismo expuesto. Cada tubo de la solución a analizar se inoculó con una suspensión del organismo de ensayo suficiente para proporcionar un recuento final de 1×10^5 a 1×10^6 ufc/ml, el volumen del inóculo que no exceda del 1 por ciento del volumen de muestra. La dispersión del inóculo se aseguró por agitación de la muestra durante al menos 15 segundos. El producto inoculado se almacenó de 10 °C a 25 °C. Se toman alícuotas en una cantidad de 1,0 ml del producto inoculado para la determinación de los recuentos viables después de ciertos períodos de tiempo de desinfección.

La suspensión se mezcló bien por agitación vigorosa durante al menos 5 segundos. Las alícuotas de 1,0 ml extraídas a los intervalos de tiempo especificados se sometieron a una serie adecuada de diluciones decimales en medios neutralizantes validados. Las suspensiones se mezclaron vigorosamente y se incubaron durante un período de tiempo adecuado para permitir la neutralización del agente microbiano. El recuento viable de organismos se determina en diluciones apropiadas mediante la preparación por triplicado de placas de agar de tripticasa de soja (TSA) para bacterias y de agar de dextrosa Sabouraud (SDA) para mohos y levaduras. Las placas de recuperación bacteriana se incubaron de 30 °C a 35 °C durante dos a cuatro días. Las placas de recuperación de levaduras 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 en placas contables. Las placas contables se refieren de 30 a 300 ufc/placas para las bacterias y levaduras, y de 8 a 80 ufc/placa para el moho, excepto cuando las colonias se observan solamente para las placas de dilución 10^0 o 10^{-1} . A continuación se calcula la reducción microbiana, a los puntos de tiempo especificados.

Se obtuvieron los datos de estabilidad biocida independiente con el Ejemplo n.º 4 y se presentan en la Tabla 7. Una comparación de los datos a 40 °C en un mes con los datos a 40 °C a los seis meses indica una disminución de una unidad logarítmica en la reducción biocida frente a *C. albicans* y una disminución de casi dos unidades logarítmicas en la reducción biocida frente a *F. solani*, sin embargo, hasta los datos a 40 °C a los seis meses, así como a los nueve meses pasa el requisito de reducción de una unidad logarítmica para los hongos bajo el procedimiento independiente de la FDA. Curiosamente, OptiFree® Replenish, una solución líder para el cuidado de lentes de contacto, parece fallar en el requisito de una reducción de una unidad logarítmica de la FDA para *C. albicans* a t_0 a 25 °C bajo condiciones idénticas de ensayo.

Ejemplos n.º 6-10

Se preparan composiciones de ejemplo de acuerdo con la siguiente formulación base (% en peso): 0,65 de ácido bórico; 0,09 de borato de sodio; 0,4 de cloruro de sodio; 0,05 de Na₂EDTA; 0,1 de Dequest® 2016; 0,5 de poloxamina 1107; 0,02 de PEG75 lanolina; y la concentración especificada de PHMB y policuaternio-1. Las composiciones como cs hasta el 100 % de agua y se enumeran en la Tabla 8.

Tabla 7. Estabilidad biocida a las cuatro horas en botellas de PET a temperaturas elevadas.

Punto de tiempo	°C	Sa	Pa	Sm	Ca	Fs
t ₀	25	3,3	> 4,6	3,6	2,2	3,9
	25	> 4,9	> 4,6	> 4,6	2,2	4,4
un mes	40	> 4,9	> 4,6	> 4,6	2,4	4,2
	50	> 4,9	> 4,6	> 4,6	2,3	4,4
dos meses	25	4,9	> 4,6	> 4,6	1,9	3,8
	50	4,1	> 4,6	3,3	1,7	2,7
tres meses	25	> 4,8	> 4,7	4,6	2,2	2,4
	50	4,4	> 4,7	3,4	0,8	1,2
cuatro meses	25	4,7	> 4,7	3,2	1,7	3,0
	40	> 4,9	> 4,7	3,5	1,7	3,1
	50	3,8	> 4,7	3,3	0,7	0,8
seis meses	25	> 4,8	> 4,8	3,8	1,6	2,8
	40	> 4,8	> 4,8	4,8	1,4	2,1
nueve meses	25	4,6	> 4,6	4,6	1,5	1,9
	40	4,3	> 4,6	4,6	1,3	1,6
t ₀	Opti-Free® Replenish 25 °C	3,6	> 4,6	3,1	0,9	2,9

Tabla 8.

Ejemplo	6	7	8	9	10
PAPB (ppm)	-	0,3	0,6	0,9	1,3
policuaternio-1 (ppm)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Ejemplo n.º	Sa	Pa	Sm	Ca	Fs
6	3,6	> 4,6	4,6	0,4	1,6
7	4,7	> 4,6	4,4	0,7	2,5
8	4,7	> 4,6	3,8	1,2	3,5
9	> 4,7	> 4,6	> 4,6	2,0	4,5
10	> 4,7	> 4,6	4,6	3,1	3,7
Opti-Free Replenish	3,8	> 4,6	3,1	0,7	3,5

Ejemplo n.º 11 a 15

Se llevó a cabo un estudio de dosis para soluciones para el cuidado de lentes de contacto que incluyen diferentes concentraciones de PEG-75 lanolina, y las soluciones se enumeran en la Tabla 9. Las composiciones de ejemplo se preparan de acuerdo con la siguiente formulación base (% en peso): 0,65 de ácido bórico; 0,09 de borato de sodio; 0,4 de cloruro de sodio; 0,05 de Na₂EDTA; 0,1 de Dequest® 2016; 0,5 de poloxamina 1107; 1,3 ppm de PHMB y cs hasta el 100 % de agua.

Tabla 9

Tabla 5						
Ejemplo	11	12	13	14	15	Control
PEG-75 lanolina	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	-
Ejemplo n.º	Sa	Pa	Sm	Ca	Fs	
11	3,6	> 4,5	3,2	2,4	3,0	
12	3,4	> 4,5	3,3	2,3	2,5	
13	3,5	> 4,5	3,4	1,8	2,2	
14	> 4,7	> 4,5	3,4	1,4	1,9	
15	> 4,7	4,5	3,4	1,2	1,9	
Control	4,5	> 4,5	3,5	2,7	3,3	

Evaluación clínica preliminar del Ejemplo n.º 4

5 Veintiún (21) sujetos completaron un estudio de dispensación de dos horas utilizando lentes PureVision® de Bausch & Lomb, Inc., comparando la formulación del Ejemplo n.º 4 a la solución de control (una solución para el cuidado de lentes comercializada con 10 ppm de policuaternio-1 y Aldox®). Cada pocillo de las cajas de lente se trató previamente (un único remojo de un mínimo 4 horas), ya sea con solución de ensayo o solución de control. Para cada caso, se determinó al azar el pocillo tratado con solución de ensayo y el otro pocillo recibió la solución de control. Todas las lentes se trataron previamente (un mínimo de 4 horas en remojo), con la solución de ensayo o la solución de control, en los casos de lentes pre-tratadas, siguiendo la misma asignación al azar utilizada para los pocillos de la caja de lentes.

De los 21 sujetos que completaron el estudio, tres (3) prefirieron la solución de ensayo y cinco (5) prefirieron el control en la inserción de las lentes. Trece (13) no indicaron ninguna diferencia.

15 Además, no había ninguna diferencia estadísticamente significativa para picares/quemazón media entre la solución de ensayo y la solución de control para los ojos durante las dos horas de duración del ensayo.

Estudio de absorción de PHMB

20 Se realizó un estudio de absorción de PHMB en dos soluciones salinas de tampón de borato (BBS); una con un total de 5,0 ppm de PHMB (control), y la otra con un total de 5,0 ppm de PHMB más el 0,02 % en peso de PEG-75 lanolina (ensayo). Las concentraciones de PHMB se determinaron en base a la absorbancia de las soluciones de ensayo y de control a 235 nm. Se encontró que las lentes PureVision® absorben aproximadamente 3,055 ppm de PHMB después de una noche en remojo en la solución de control, lo que representa una absorción de aproximadamente el 62 % de PHMB. Por el contrario, las lentes PureVision® absorben aproximadamente 1,907 ppm de PHMB después de una noche en remojo en la solución de ensayo, lo que representa una absorción de aproximadamente el 38 % de PHMB. La diferencia en el porcentaje de absorción de PHMB por las lentes PureVision® después de una noche en remojo es de aproximadamente el 39 %, es decir, $[62-38]/62 \times 100$. Los valores de absorbancia observados indicaron que la PEG-75 lanolina también absorbe a 235 nm. Por lo tanto estos valores se deben utilizar como indicador de lo que puede esperarse si se lleva a cabo un estudio de absorción de PHMB en presencia de PEG-75 lanolina.

Ensayos de compatibilidad de la lente

35 **Tabla 10. Datos de compatibilidad de la lente para lentes comerciales con el Ejemplo n.º 4.**

Lentes de contacto de tipo suave	Parámetro	Espec. ISO	30 ciclos
ACUVUE® 2	Diámetro	± 0,20 mm	Dentro de las espec.
	Curva base estimada	± 0,20 mm	Dentro de las espec.
ACUVUE® OASYS	Diámetro	± 0,20 mm	Dentro de las espec.
	Curva base estimada	0,20 mm	Dentro de las espec.
PureVision®	Diámetro	± 0,20 mm	Dentro de las espec.
	Curva base estimada	± 0,20 mm	Dentro de las espec.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que comprende del 0,005 % en peso al 2,0 % en peso de ceras naturales alcoxiladas seleccionadas del grupo que consiste en lanolina alcoxilada y jojoba alcoxilada, y del 0,002 % en peso al 0,2 % en peso de ácido hialurónico o del 0,05 % en peso al 0,3 % en peso de hidroxipropil guar.
5
2. La composición de la reivindicación 1 donde la cera natural alcoxilada es lanolina alcoxilada.
3. La composición de la reivindicación 2 donde la lanolina alcoxilada es PEG75 lanolina.
10
4. La composición de la reivindicación 1 donde la cera natural alcoxilada es un derivado poloxámico de lanolina.
5. La composición de la reivindicación 1 donde la cera natural alcoxilada es jojoba alcoxilada.
- 15 6. La composición de la reivindicación 5 donde la jojoba alcoxilada es PEG150 jojoba.
7. La composición de la reivindicación 1 donde la cera natural alcoxilada es un derivado poloxámico de jojoba.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde la composición comprende además un agente farmacéutico.
20
9. Una solución para el cuidado de lentes de contacto que comprende del 0,005 % en peso al 2,0 % en peso de ceras naturales alcoxiladas seleccionadas del grupo que consiste en lanolina alcoxilada y jojoba alcoxilada; del 0,002 % en peso al 0,04 % en peso de ácido hialurónico o del 0,005 % en peso al 0,06 % en peso de hidroxipropil guar; y uno o más componentes antimicrobianos seleccionados del grupo que consiste en poli(hexametilen biguanida), que está presente de 0,5 ppm a 1,5 ppm; α -[cloruro de 4-tris (2-hidroxietil)-amonio-2-butenil] poli [cloruro de 1-dimetilamonio-2-butenil]- ω -cloruro de tris (2-hidroxietil) amonio, que está presente de 1 ppm a 10 ppm; y alexidina, que está presente de 1 ppm a 4 ppm.
25
10. La solución para el cuidado de lentes de la reivindicación 9 donde la cera natural alcoxilada es lanolina alcoxilada.
30
11. La composición de la reivindicación 9 donde la cera natural alcoxilada es un derivado poloxámico de lanolina.
- 35 12. La solución para el cuidado de lentes de la reivindicación 9 donde la cera natural alcoxilada es jojoba alcoxilada.
13. La composición de la reivindicación 9 donde la cera natural alcoxilada es un derivado poloxámico de jojoba.
14. La solución para el cuidado de lentes de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, que comprende además dexpantenol, sorbitol, ácido glicólico, propilenglicol, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol o cualquiera de sus mezclas.
40
15. La solución para el cuidado de lentes de contacto de la reivindicación 9 para ojos sensibles.