

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 169**

51 Int. Cl.:

A61L 12/14	(2006.01)	A61K 35/644	(2015.01)
C08G 73/02	(2006.01)	A61K 36/00	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)	C11C 3/04	(2006.01)
A61K 47/02	(2006.01)		
A61K 47/18	(2007.01)		
A61K 47/34	(2007.01)		
A61K 9/08	(2006.01)		
A61K 47/44	(2007.01)		
A61K 31/14	(2006.01)		
A61K 31/785	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2014 PCT/US2014/012676**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014 WO14116787**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2014 E 14703231 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2948196**

54 Título: **Derivados de poli (nitrógeno/amina) de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma y composiciones oftálmicas**

30 Prioridad:

24.01.2013 US 201361756206 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LIU, XIAOJUN MICHAEL;
FRIDMAN, KRISTA y
XIA, ERNING**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 641 169 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

Derivados de poli(nitrógeno/amina) de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma y composiciones oftálmicas

5

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con un derivado de poli(nitrógeno/amina) de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma y con composiciones oftálmicas que incluyen un derivado de poli(nitrógeno/amina) de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma. La invención se dirige también al uso de las composiciones oftálmicas como solución para el cuidado de las lentes de contacto, o como colirios para tratar trastornos oculares.

10

Antecedentes de la invención

Durante el uso normal, las lentes de contacto se ensucian o contaminan con una amplia variedad de compuestos que pueden degradar el rendimiento de las lentes. Por ejemplo, una lente de contacto se ensuciará con materiales biológicos, tales como proteínas o lípidos, que están presentes en el líquido lacrimal y que se adhieren a la superficie de la lente. Además, al manipular la lente de contacto, sebo (aceite cutáneo), o cosméticos u otros materiales pueden ensuciar la lente de contacto. Estos contaminantes biológicos y externos pueden afectar a la agudeza visual y al confort del paciente durante el uso y al final del día. Por consiguiente, es importante eliminar cualquier resto de la superficie de la lente para un uso confortable continuado con una solución de limpieza y desinfección para el cuidado de la lente que contenga uno o más componentes limpiadores. También puede ser importante que una solución de limpieza y desinfección para el cuidado de la lente aporte a un consumidor de lentes de contacto algún nivel de confort o hidratación ocular, en particular, a consumidores a quienes se les haya diagnosticado queratoconjuntivitis seca, una afección a la que con frecuencia se hace referencia como síndrome del ojo seco.

15

20

25

El ojo seco es un trastorno oftalmológico común que afecta a millones de personas. Un paciente con ojo seco puede experimentar quemazón, una sensación de sequedad e irritación persistente. En casos severos, el ojo seco puede alterar seriamente la visión de una persona. Además, a medida que las personas envejecen, las glándulas lacrimales del ojo pueden producir menos lágrimas, lo que da como resultado ojos que se vuelven secos, inflamados, pruríticos y con sensación de tener arena. Más de un 50% del total de pacientes que visitan clínicas oftálmicas refieren síndromes de ojo seco. Los ancianos, en particular de un 70 a un 80% de las mujeres posmenopáusicas, padecen molestias oculares debido a ojo seco. Aunque parece que el ojo seco puede producirse como resultado de una variedad de causas patogénicas no relacionadas, todas las presentaciones de la afección comparten un rasgo común, a saber, la destrucción de la película lacrimal precorneal, lo que da lugar a deshidratación de la superficie ocular externa expuesta y de ahí a los síntomas descritos.

30

35

Existen una serie de enfoques para el tratamiento del ojo seco. Un enfoque común ha consistido en suplementar la película lacrimal ocular usando lágrimas artificiales instiladas a lo largo del día. Como ejemplos del enfoque del sustituto de las lágrimas, se incluye el uso de soluciones salinas isotónicas y soluciones acuosas tamponadas que contienen polímeros hidrosolubles que hacen que las soluciones sean más viscosas y, por lo tanto, que se eliminen menos fácilmente por la acción de lavado del líquido lacrimal. Véanse, por ejemplo, la Patente Estadounidense 5.209.927 de Gressel *et al.*, la Patente Estadounidense 5.294.607 de Glonek *et al.* y la Patente Estadounidense 4.409.205 de Shively.

40

45

Las ceras naturales se encuentran con frecuencia como componentes traza de aceites triglicéridos, o pueden ser extraídas 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 de manera natural en una forma más pura. La cera de abejas y la lanolina son ejemplos de ceras naturales que tienen su origen en insectos y animales. Estos ejemplos de ceras varían desde el aceite de jojoba insaturado líquido hasta la cera de girasol casi completamente saturada. Con objeto de controlar o modificar diversas propiedades de los aceites y ceras naturales, tales como la solubilidad en agua, se pueden formar derivados alcoxilados. Por ejemplo, controlando el número de unidades de óxido de etileno (ETO) y/o de óxido de propileno (PO) que se pueden unir a la función hidroxilo de las ceras naturales, se pueden modificar diversas propiedades, tales como la solubilidad y el punto de fusión. En general, se ha visto que los aceites y ceras naturales se vuelven más hidrosolubles a medida que aumenta el nivel de alcoxilación. Los compuestos que están etoxilados, así como propoxilados, se vuelven más solubles en agua y alcohol.

50

55

La lanolina, también llamada Adeps Lanae, cera de lana o grasa de lana, es una substancia cérea amarilla segregada por las glándulas sebáceas de las ovejas. También se hace referencia frecuentemente, aunque de manera incorrecta, a la lanolina como manteca de lana, incluso a pesar de que es bien sabido que la lanolina está esencialmente desprovista de glicéridos y es, de hecho, una cera, no una manteca. Como muchos productos

60

naturales, la lanolina tiene una composición compleja y variable. Por ejemplo, una lanolina típica de alto grado de pureza está predominantemente compuesta por ésteres céreos de cadena larga (aproximadamente un 97% en peso), siendo el resto alcoholes de lanolina, ácidos de lanolina e hidrocarburos de lanolina. El papel de la lanolina en la naturaleza es proteger la lana y la piel frente a los estragos del clima y del medioambiente - también parece tener un papel en la higiene de los integumentos. No es, por lo tanto, sorprendente que se usen la lanolina y sus muchos derivados de manera extensiva en productos diseñados para la protección, el tratamiento y el embellecimiento de la piel humana.

La poli(etoxilato) lanolina o PEG lanolina está comercializada. La PEG lanolina deriva de la lanolina por un proceso químico que añade uniones etoxilato a la funcionalidad hidroxilo de la lanolina. La PEG lanolina es una cera escamosa a temperatura ambiente, con un color de ligeramente amarillo a ámbar. La PEG75 lanolina tiene cadenas poliméricas con una longitud media de 75 unidades de óxido de etileno, y el compuesto resultante tiene un peso molecular (PM) medio ponderal de aproximadamente 3.500 daltons, con un núcleo de éster de lanolina y una cadena de óxido de polietileno. La PEG75 lanolina es un derivado hidrosoluble de la lanolina como resultado de una etoxilación. La cadena de poliéter circundante permite a las moléculas de agua reunirse alrededor del núcleo de éster de lanolina no polar y por lo demás virtualmente hidrosoluble. Las soluciones acuosas resultantes son transparentes, con un débil color amarillo que aumenta con la concentración, no iónicas y compatibles con la mayoría de los electrolitos fisiológicos, v.g., cloruro de sodio.

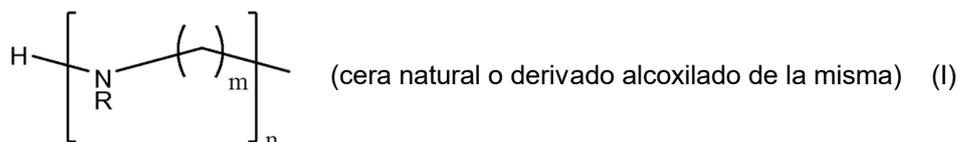
La jojoba es un arbusto nativo de los desiertos de Sonora y Mojave de Arizona, California y México. La jojoba es cultivada comercialmente por su aceite, un éster céreo líquido, extraído de la semilla. El aceite es raro, en el sentido de que es un éster de cera de cadena lineal extremadamente larga (C₃₆-C₄₆) y no un triglicérido, lo que hace que la jojoba y sus ésteres de jojoba derivados sean más similares al sebo humano y al aceite de ballena que a los aceites vegetales tradicionales. El aceite de jojoba es fácilmente refinado para que resulte inodoro, incoloro y oxidativamente estable, y con frecuencia se usa en cosméticos como humectante y como aceite de soporte para fragancias de especialidad. La Publicación de Patente Estadounidense N° 20050202097 describe una formulación para el tratamiento de los síntomas del ojo seco que incluye cera de jojoba natural, o sus componentes, y se dice que alivia la irritación y la incomodidad oculares asociadas al ojo seco.

La poli(etoxilato) jojoba o PEG jojoba puede ser adquirida como una fuente comercial de una jojoba alcoxilada. Al igual que la PEG lanolina, la PEG jojoba deriva del aceite de jojoba por un proceso químico que añade uniones etoxilato a la funcionalidad hidroxilo del aceite. La PEG jojoba es una cera escamosa blanquecina a temperatura ambiente. La PEG150 jojoba tiene cadenas poliméricas con una longitud media de 150 unidades de óxido de etileno. La PEG jojoba es un derivado completamente hidrosoluble del aceite de jojoba como resultado de la etoxilación.

La solicitud de patente estadounidense n° de serie 12/571.465, depositada el 1 de octubre de 2009, se relaciona con soluciones para el cuidado de las lentes de contacto con un componente antimicrobiano catiónico y un oligómero catiónico o basado en nitrógeno/amina de bajo peso molecular. El peso molecular medio numérico del oligómero catiónico o basado en nitrógeno/amina es de 500 daltons a 15.000 daltons, y se piensa que compite con el componente antimicrobiano catiónico por los poros o los sitios de la superficie de los materiales de las lentes de contacto. El resultado es una solución para el cuidado de las lentes de contacto con una mejor eficacia biocida a lo largo del tiempo y un mayor confort para el paciente. La solicitud de patente estadounidense US 2010/086514 A1 desvela una solución para el cuidado de las lentes de contacto que tiene un componente antimicrobiano catiónico con un peso molecular medio (M_{NA}), y un oligómero catiónico o un oligómero de nitrógeno/amina que tiene un peso molecular medio numérico (M_{NO}) de 500 daltons a 15.000 daltons. Las soluciones para el cuidado de lentes son usadas para limpiar y desinfectar lentes de contacto.

Resumen de la invención

La invención se dirige a un derivado de poli(nitrógeno/amina) de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma de fórmula I



donde R es -H, -CH₃, -C₂H₅, -OH y -CH₂OH; m es 2, 3, 4, 5 ó 6; n es un número entero de 8 a 110 si m es 2 ó 3, y n es un número entero de 6 a 60 si m es 4, 5 ó 6. Algunas de las ceras naturales más preferidas o derivados alcoxilados de las mismas incluyen cera de abejas, lanolina, PEG lanolina, jojoba y PEG jojoba.

La invención se dirige también a una composición oftálmica que incluye: de un 0,005% en peso a un 2,0% en peso

de un derivado de poli(nitrógeno/amina) de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma de fórmula I. Algunas de las ceras naturales más preferidas o derivados alcoxilados de las mismas incluyen cera de abejas, lanolina, PEG lanolina, jojoba y PEG jojoba. Además, en algunas realizaciones selectas, la composición oftálmica incluirá también de un 0,002% en peso a un 0,2% en peso de ácido hialurónico o de un 0,05% en peso a un 0,5% en peso de hidroxipropilgumar. La invención también se dirige a un método de tratamiento de un paciente con ojos secos, consistiendo el método en instruir a un paciente para que se administre una o más gotas de colirio de una composición oftálmica que incluye un derivado de poli(nitrógeno/amina) de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma de fórmula I.

La invención se dirige también a una solución para el cuidado de las lentes de contacto que incluye: de un 0,005% en peso a un 2,0% en peso de un derivado de poli(nitrógeno/amina) de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma de fórmula I. De nuevo, algunas de las ceras naturales preferidas o los derivados alcoxilados de las mismas son seleccionadas entre el grupo consistente en cera de abejas, lanolina, PEG lanolina, jojoba y PEG jojoba. En algunas realizaciones selectas, la solución para el cuidado de las lentes de contacto incluirá también de un 0,002% en peso a un 0,04% en peso de ácido hialurónico o de un 0,005% en peso a un 0,1% en peso de hidroxipropilgumar, y uno o más componentes antimicrobianos seleccionados entre el grupo consistente en poli(hexametilenbiguanida), que está presente en una cantidad de 0,5 ppm a 1,5 ppm; α -[cloruro de 4-tris(2-hidroxiethyl)amonio-2-butenil]poli[cloruro de 1-dimetilamonio-2-butenil]- ω -cloruro de tris(2-hidroxiethyl)amonio, que está presente en una cantidad de 1 ppm a 10 ppm; y alexidina, que está presente en una cantidad de 1 ppm a 4 ppm.

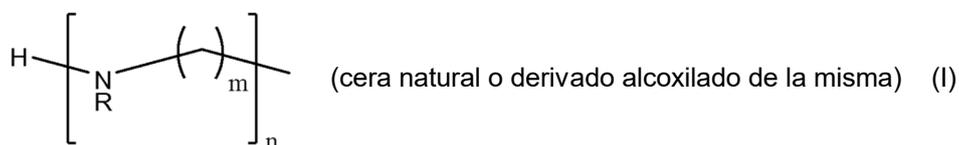
La invención se dirige también a una composición oftálmica que incluye un derivado de poli(etilenimina) ramificada de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma seleccionado entre el grupo consistente en poli(etilenimina) ramificada-PEG-lanolina, poli(etilenimina) ramificada-PEG-jojoba, poli(etilenimina) ramificada-lanolina y poli(etilenimina) ramificada-jojoba, donde la poli(etilenimina) ramificada incluye grupos primarios, secundarios y terciarios en una proporción de 1:2:1 y sitios de ramificación que están separados por 3 a 3,5 átomos de N en una cadena lineal.

Descripción detallada de la invención

El término "solución para el cuidado de las lentes de contacto" es una composición de base acuosa oftálmicamente aceptable que puede ser usada para limpiar y desinfectar lentes de contacto, en particular lentes de contacto clasificadas como lentes de hidrogel de silicio que se prescriben para uso semanal, quincenal o mensual, soluciones para rehumedecer o para el confort para uso con lentes de contacto y soluciones para el envasado de lentes. El término "composición oftálmica" es una composición oftálmicamente aceptable que incluye soluciones para el cuidado de las lentes de contacto, así como composiciones particularmente formuladas para tratar afecciones relacionadas con los ojos, tales como el ojo seco, para aliviar síntomas relacionados con la alergia y otras formulaciones para el confort ocular y formulaciones farmacéuticas oftálmicas.

El término "cera natural" se refiere a uno o más compuestos de ésteres grasos de cadena larga que se encuentran en ambientes naturales, tales como plantas, semillas y granos, o que derivan de animales o insectos, *v.g.*, ovejas o abejas de la miel. El término "cera natural" se refiere también a derivados alcoxilados de uno o más compuestos de ésteres grasos de cadena larga que se encuentran en ambientes naturales, tales como plantas, semillas y granos, o que derivan de animales o insectos.

La invención se dirige a un derivado de poli(nitrógeno/amina) de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma de fórmula I



donde R es -H, -CH₃, -C₂H₅, -OH y -CH₂OH; m es 2, 3, 4, 5 ó 6; n es un número entero de 8 a 110 si m es 2 ó 3, y n es un número entero de 6 a 60 si m es 4, 5 ó 6.

Algunas de las ceras naturales más preferidas o derivados alcoxilados de las mismas incluyen cera de abejas, lanolina, PEG lanolina, jojoba y PEG jojoba. El derivado de poli(nitrógeno/amina) tendrá probablemente un peso molecular medio numérico de 600 daltons a 10.000 daltons, o de 1.200 daltons a 6.000 daltons.

La invención se dirige a composiciones oftálmicas que incluyen soluciones para el cuidado de las lentes de contacto que contienen una cantidad efectiva de derivado de poli(nitrógeno/amina) de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma de fórmula (I). En una realización, la cera natural o un derivado alcoxilado de la misma es

seleccionada entre el grupo consistente en cera de abejas, lanolina, PEG lanolina, jojoba y PEG jojoba. El derivado de poli(nitrógeno/amina) puede tener un peso molecular medio numérico de 600 daltons a 10.000 daltons o de 1.200 daltons a 6.000 daltons.

5 Los derivados de poli(nitrógeno/amina) de fórmula I pueden ser preparados por reacción de polietilenglicol lanolina (PEG lanolina) o polietilenglicol jojoba (PEG jojoba) con un oligómero policatiónico de nitrógeno/amina. La PEG lanolina y la PEG jojoba pueden ser adquiridas comercialmente. Véanse los Ejemplos 1 y 2. De igual modo, los derivados de poli(nitrógeno/amina) de fórmula I pueden ser preparados por reacción de lanolina comercial o jojoba comercial con un oligómero policatiónico de nitrógeno/amina. Véanse los Ejemplos 3 y 4.

10 En el caso de una solución para el cuidado de las lentes de contacto, la concentración en peso del derivado de poli(nitrógeno/amina) de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma de fórmula I en la solución debe ser de 10 a 1.000 veces la concentración en peso del componente antimicrobiano catiónico. Además, el peso molecular medio numérico del derivado de poli(nitrógeno/amina) de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma de fórmula I debe ser similar al peso molecular medio numérico del componente antimicrobiano. Por consiguiente, la razón entre el peso molecular medio numérico del derivado de poli(nitrógeno/amina) de una cera natural o el derivado alcoxilado de la misma (M_{NW}) y el peso molecular medio numérico del componente antimicrobiano (M_{NA}) es de 5:1 a 1:5, o de 3:1 a 1:3.

20 El derivado de poli(nitrógeno/amina) de lanolina o jojoba está presente en una solución para el cuidado de las lentes de contacto en una cantidad del 0,0001% en peso al 2% en peso, del 0,001% en peso al 0,5% en peso o del 0,01% en peso al 0,1% en peso. Tal como se espera, la cantidad de la cera natural derivatizada de fórmula I añadida a la solución dependerá de una serie de factores diferentes, tales como el tipo de componente(s) antimicrobiano(s) catiónico(s) presente(s) en la solución y su(s) concentración(es) respectiva(s). En la mayoría de los casos, la concentración en peso de la cera natural derivatizada en la solución será al menos diez (10) veces superior a la concentración en peso del/de los componente(s) antimicrobiano(s) catiónico(s). Típicamente, las soluciones para el cuidado de lentes descritas tendrán una concentración en peso de la cera natural derivatizada de 10 a 400 veces la concentración en peso del/de los componente(s) antimicrobiano(s) catiónico(s).

30 En muchas realizaciones, la nitrógeno/amina derivatizada de lanolina está presente en las composiciones oftálmicas en concentraciones preferidas del 0,005% en peso al 0,8% en peso, del 0,005% en peso al 0,4% en peso y del 0,005% en peso al 0,1% en peso.

35 En muchas realizaciones, la nitrógeno/amina derivatizada de jojoba está presente en las composiciones oftálmicas en concentraciones preferidas del 0,005% en peso al 2,0% en peso, del 0,005% en peso al 1,0% en peso y del 0,06% en peso al 0,4% en peso.

40 El ácido hialurónico es un polisacárido lineal (polímero biológico de cadena larga) formado por unidades repetitivas de disacáridos consistentes en ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina unidas por uniones $\beta(1-3)$ - y $\beta(1-4)$ -glicosídicas. El ácido hialurónico se distingue de los otros glicosaminoglicanos, ya que está libre de enlaces covalentes con grupos proteicos y sulfónicos. El ácido hialurónico es ubicuo en animales, encontrándose la mayor concentración en el tejido conectivo blando. Desempeña un importante papel con fines tanto mecánicos como de transporte en el organismo; v.g., da elasticidad a las articulaciones y rigidez a los discos vertebrales, y es también un componente importante del cuerpo vítreo del ojo.

45 El ácido hialurónico es aceptado por la comunidad oftálmica como un compuesto que puede proteger a los tejidos o células biológicas frente a fuerzas compresivas. Por consiguiente, se ha propuesto al ácido hialurónico como un componente de una composición oftálmica viscoelástica para la cirugía de las cataratas. Las propiedades viscoelásticas del ácido hialurónico, es decir, elástico duro en condiciones estáticas, aunque menos viscoso bajo pequeñas fuerzas de cizalladura, permiten al ácido hialurónico funcionar básicamente como un absorbedor de choques para células y tejidos. El ácido hialurónico tiene también una capacidad relativamente grande para absorber y retener agua. Las propiedades indicadas del ácido hialurónico dependen del peso molecular, de la concentración de la solución y del pH fisiológico. A bajas concentraciones, las cadenas individuales se enmarañan y forman una red continua en solución, lo que da al sistema propiedades interesantes, tales como una pronunciada viscoelasticidad y pseudoplasticidad, que son únicas para un polímero hidrosoluble a baja concentración.

50 En las composiciones oftálmicas, típicamente formuladas para ser directamente dispensadas en el ojo mediante gotas, el ácido hialurónico está presente en las composiciones en una cantidad del 0,02% en peso al 0,2% en peso. En las soluciones para la limpieza y desinfección de las lentes de contacto, típicamente formuladas para ser dispensadas en un estuche de lentes de contacto, el ácido hialurónico está presente en las composiciones en una cantidad del 0,002% en peso al 0,02% en peso.

La goma guar es el endospermo triturado de *Cyamopsis tetragonolobus* (L.) Taub. La fracción hidrosoluble (85%) se

llama "guaran" (peso molecular de 220.000), y consiste en cadenas lineales de unidades de (1-4)- β -D-manopiranosilo con unidades de α -D-galactopiranosilo unidas por uniones (1-6). La proporción de D-galactosa a D-manosa en el guaran es de aproximadamente 1:2. La goma es primariamente usada en productos alimenticios y de cuidado personal por su propiedad espesante, y tiene de cinco a ocho veces el poder espesante del almidón. La goma guar puede ser obtenida, por ejemplo, de Rhone-Poulenc (Cranbury, N.J.). La goma guar puede también ser derivatizada para modificar sus propiedades; por ejemplo, derivados de guar tales como los que contienen sustituciones de cloruro de hidroxipropilo o hidroxipropiltrimonio han estado comercializados durante más de una década. También se puede adquirir comercialmente guar derivatizado de diversos grados de sustitución de Rhone-Poulenc. El hidroxipropilguar, preferiblemente con baja sustitución molar (v.g., menos de 0,6), es de particular interés en las composiciones oftálmicas aquí descritas.

En las composiciones oftálmicas, típicamente formuladas para ser directamente dispensadas en el ojo mediante gotas, el hidroxipropilguar está presente en las composiciones en una cantidad del 0,05% en peso al 0,5% en peso. En las soluciones para la limpieza y desinfección de las lentes de contacto, típicamente formuladas para ser dispensadas en un estuche de lentes de contacto, el hidroxipropilguar está presente en las composiciones en una cantidad del 0,005% en peso al 0,06% en peso.

Tal como se ha indicado, el síndrome del ojo seco se define típicamente como una afección ocular en la que los pacientes pueden sentir una quemazón, una sensación de sequedad o una irritación o lagrimeo persistente de los ojos. Muchos sospechan que el ojo seco surge de una deficiencia lacrimal o una evaporación excesiva de las lágrimas que causa daños en la superficie ocular interpalpebral. La película lacrimal tiene una delgada capa de lípido (aproximadamente 70 nm de espesor en ojos sanos) que cubre la capa acuosa. Se piensa que la capa lipídica espesa la subfase acuosa, retarda la evaporación, proporciona una superficie óptica lisa a la córnea, proporciona una barrera frente a partículas extrañas, incluyendo microbios, y sella los márgenes de los párpados durante un cierre prolongado. Las gotas oculares formuladas para estabilizar la capa lipídica pueden ayudar a aliviar los síntomas del ojo seco.

La combinación de las ceras naturales de nitrógeno/amina derivatizadas, en particular con ácido hialurónico, o hidroxipropilguar, puede ser usada para estabilizar la delgada capa de lípido de la película lacrimal, y por consiguiente, para minimizar la pérdida por evaporación de humedad de la superficie ocular. En este sentido, una realización de la invención se dirige a composiciones oftálmicas que contienen de un 0,005% en peso a un 2,0% en peso de una cera natural de nitrógeno/amina derivatizada de fórmula I en combinación con de un 0,002% en peso a un 0,2% en peso de ácido hialurónico o de un 0,05% en peso a un 0,5% en peso de hidroxipropilguar. En muchos casos, si la cera natural de nitrógeno/amina derivatizada deriva de lanolina, la lanolina derivatizada está presente en las composiciones oftálmicas en concentraciones preferidas de un 0,005% en peso a un 0,8% en peso, de un 0,005% en peso a un 0,4% en peso y de un 0,005% en peso a un 0,1% en peso. En muchos casos, si la cera natural de nitrógeno/amina derivatizada deriva de jojoba, la jojoba derivatizada está presente en las composiciones oftálmicas en concentraciones preferidas de un 0,005% en peso a un 2,0% en peso, de un 0,005% en peso a un 1,0% en peso y de un 0,06% en peso a un 0,4% en peso.

Las lentes de contacto blandas desechables son normalmente vendidas en envases desechables. El envasado en paquetes blíster tradicional para lentes desechables (mensual, quincenal y diario) consiste en un receptáculo de plástico para la lente (al que de aquí en adelante se hará referencia como un "barco"), cubierto por encima por una película de sellado. El barco está lleno de una solución de almacenamiento adecuada, preferiblemente solución salina, e incluye una sola lente *in situ*. El paquete blíster es entonces autoclavado usando vapor y presión para conseguir su esterilidad. En algunos casos, la solución de almacenamiento incluirá uno o más polímeros seleccionados entre el grupo consistente en alcoholes polivinílicos y sus derivados, polisacáridos y sus derivados y también derivados de celulosa. Además del uno o más polímeros antes identificados, la solución puede incluir también otros componentes que se sabe están presentes en las lágrimas naturales, tales como iones calcio, potasio y/o magnesio.

Las ceras naturales de nitrógeno/amina derivatizadas aquí descritas son también componentes muy efectivos de una solución de envasado para lentes de contacto. Éste es particularmente el caso de las lentes de contacto de balafilción A vendidas por Bausch + Lomb como lentes para uso prolongado PureVision®. El balafilción A se clasifica como un material de lentes de contacto de hidrogel de silicio iónico, y se sabe que el material interacciona fuertemente con oligómeros o polímeros catiónicos. Las ceras naturales de nitrógeno/amina derivatizadas de fórmula I están químicamente diseñadas para formar fuertes interacciones de superficie con las lentes de balafilción A. La cola policatiónica de las ceras naturales derivatizadas interacciona fuertemente con las regiones superficiales aniónicas de las lentes y ancla esencialmente la cera natural a la superficie de la lente. Por consiguiente, las ceras naturales de nitrógeno/amina derivatizadas se localizan en la superficie de las lentes. Primeramente, las ceras naturales ancladas minimizan la deposición de lípidos desnaturalizados sobre la superficie de las lentes a lo largo de un tiempo de uso prolongado. En segundo lugar, las ceras naturales ancladas minimizan la cantidad de componentes antimicrobianos catiónicos de una solución para el cuidado de las lentes de contacto que se absorbe

en la lente. En tercer lugar, se cree que la cera natural anclada estabiliza la película de lágrimas y proporciona así a un paciente una prolongada ventana de uso confortable de las lentes de contacto.

5 Una solución de envasado que incluye una cera natural de nitrógeno/amina derivatizada aquí descrita se basa con frecuencia en una solución salina tamponada bien conocida en la técnica de la fabricación de lentes de contacto. Se añade la solución de envasado a un envase de lentes de contacto casi al final de una línea de fabricación después de haber procesado la lente de contacto para eliminar impurezas químicas. Se sella entonces la lente envasada en la solución y se esteriliza en presencia de la cera natural de nitrógeno/amina derivatizada.

10 Los solicitantes y otros en Bausch & Lomb han desarrollado y probado numerosas composiciones oftálmicas para uso como soluciones para el cuidado de las lentes de contacto. Las soluciones para el cuidado de las lentes deben satisfacer una serie de características funcionales. En primer lugar, las soluciones deben poseer la capacidad de limpieza para eliminar proteínas lacrimales y lípidos lacrimales desnaturalizados, así como otros contaminantes externos. En segundo lugar, las soluciones deben poseer una capacidad desinfectante significativa frente a una serie de cepas bacterianas y fúngicas diferentes. En tercer lugar, las soluciones deben permanecer confortables para el paciente con lentes de contacto con mínimo escozor, así como proporcionar una plataforma para aportar un confort o protección adicional a la superficie ocular. Por último, las soluciones no deben causar una retracción o un hinchamiento significativos de los muchos materiales diferentes de las lentes de contacto, lo que a su vez puede dar lugar a pérdida de agudeza visual y a un movimiento no deseado o pronunciado de las lentes. Además, la estabilización o el mantenimiento de la película de lágrimas no sólo es importante para el tratamiento del síndrome del ojo seco, sino que también es importante para mejorar las sensaciones de confort e hidratación en los pacientes que llevan lentes de contacto. La mayoría de las soluciones para el cuidado de lentes aquí descritas satisfacen cada una de las características funcionales antes descritas.

25 Una solución para la limpieza y desinfección de lentes de contacto incluirá también uno o más componentes antimicrobianos seleccionados entre poli(hexametilenguanida) (PHMB o PAPB), α -[cloruro de 4-tris(2-hidroxiethyl)amonio-2-butenil]poli[cloruro de 1-dimetilamonio-2-butenil]- ω -cloruro de tris(2-hidroxiethyl)amonio (policuaternio-1) y 1,1'-hexametilenguanida, a la que se hace referencia en la técnica como "alexidina". Se puede obtener una fuente comercial de PHMB de Arch Chemicals, Inc., Norwalk, CT, bajo la denominación comercial Cosmocil™ CQ. La PHMB está presente en las composiciones en una cantidad de 0,2 ppm a 2 ppm o de 0,5 ppm a 1,5 ppm. El policuaternio-1 está presente en una cantidad de 1 ppm a 10 ppm o de 1 ppm a 3 ppm. La alexidina está presente en las composiciones en una cantidad de 0,5 ppm a 5 ppm o de 0,5 ppm a 2 ppm.

35 Los expertos en la técnica han de entender que las composiciones pueden incluir uno o más de los componentes antimicrobianos antes descritos. Por ejemplo, en una realización, una solución para el cuidado de las lentes de contacto puede incluir policuaternio-1 en combinación con un componente antimicrobiano de biguanida, tal como poli(hexametilenguanida) o alexidina. El policuaternio-1 está presente en concentraciones relativamente bajas, es decir, de 0,5 ppm a 3 ppm, en relación a la concentración reportada de policuaternio-1 en Opti-Free®Express y en Opti-Free®Replenish. Los solicitantes creen que el policuaternio-1 y la biguanida, en combinación, pueden aumentar el perfil biocida de las soluciones.

45 El policuaternio-42 es otro conocido componente antimicrobiano, y está presente en las composiciones oftálmicas en una cantidad de 5 ppm a 50 ppm. El policuaternio-42 es frecuentemente usado en combinación con PHMB, policuaternio-1 o alexidina, o en combinación con una forma estabilizada de óxido de cloro, tal como un clorito metálico.

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

55 Se define el término "capacidad tamponante" de manera que significa los milimoles (mM) de ácido o base fuerte (o, respectivamente, iones hidrógeno o hidróxido) que se requieren para cambiar el pH en una unidad cuando se añade a un litro (una unidad estándar) de la solución tampón. La capacidad tamponante dependerá del tipo y la concentración de los componentes tamponantes. La capacidad tamponante es medida a partir de un pH de partida de 6 a 8, preferiblemente de 7,4 a 8,4.

60 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 bórico o su sal en soluciones. Los tampones de borato son conocidos por aumentar la eficacia de ciertas biguanidas poliméricas. Por ejemplo, la Patente Estadunidense N° 4.758.595 de Ogunbiyi *et al.*

describe que una solución de lentes de contacto que contiene PHMB puede exhibir una mayor eficacia si se combina con un tampón de borato.

Un sistema tampón de fosfato incluye preferiblemente uno o más fosfatos monobásicos, fosfatos dibásicos y similares. Son tampones de fosfato particularmente útiles los seleccionados entre sales de fosfato de metales alcalinos y/o alcalinotérreos. Como ejemplos de tampones de fosfato adecuados, se 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 de tampón de fosfato son frecuentemente usados en cantidades del 0,01% al 0,5% (p/v), calculadas como ion fosfato.

Se pueden añadir eventualmente otros compuestos tampón conocidos a las composiciones para el cuidado de las lentes, por ejemplo, citratos, ácido cítrico, bicarbonato de sodio, TRIS y similares. Otros ingredientes en la solución, aun teniendo otras funciones, pueden también afectar a la capacidad tamponante, v.g., propilenglicol o glicerina.

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

Las soluciones para el cuidado de las lentes pueden también incluir una cantidad efectiva de un componente surfactante, un componente inductor de viscosidad o espesante, un componente quelante o secuestrante o un componente de tonicidad. El componente o componentes adicionales pueden ser seleccionados entre materiales que se sabe son útiles en soluciones para el cuidado de las lentes de contacto y se incluyen en cantidades efectivas para aportar la característica funcional deseada.

Los surfactantes adecuados pueden ser catiónicos o no iónicos y están típicamente presentes (individualmente o en combinación) en cantidades de hasta el 1,4% p/v. Una clase preferida de surfactantes son los surfactantes no iónicos. El surfactante debe ser soluble en la solución para el cuidado de las lentes y no irritante para los tejidos oculares. Muchos surfactantes no iónicos comprenden una o más cadenas o componentes poliméricos que tienen unidades repetitivas de oxialquileo ($-\text{O}-\text{R}-$), donde R tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los surfactantes no iónicos preferidos comprenden polímeros de bloque de dos o más tipos diferentes de unidades repetitivas de oxialquileo, donde la proporción de diferentes unidades repetitivas determina el HLB del surfactante. Como surfactantes no iónicos satisfactorios, se incluyen ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, v.g., éteres de coco, polisorbato, polioxietileno o polioxipropileno de alcanos superiores ($\text{C}_{12}-\text{C}_{18}$). Como ejemplos de esta clase, se incluyen polisorbato 20 (que puede ser adquirido bajo la denominación comercial Tween® 20), polioxietilén (23) lauril éter (Brij® 35), estearato de polioxietileno (40) (Myrj®52) y estearato de polioxietileno (25) propilenglicol (Atlas® G 2612). Aún otro surfactante preferido es el tiloxapol.

Un surfactante no iónico particular consistente en un aducto de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) de etilendiamina que tiene un peso molecular de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 24.000 daltons, donde al menos un 40 por ciento en peso de dicho aducto es poli(oxietileno), ha resultado ser particularmente ventajoso para uso en la limpieza y el acondicionamiento de lentes de contacto tanto blandas como duras. El nombre adoptado por el CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary para este grupo de surfactantes es poloxamina. Dichos surfactantes pueden ser adquiridos de BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Mich., bajo Tetronic®. Se obtienen resultados particularmente buenos con poloxamina 1107 o poloxamina 1304. Los anteriores surfactantes de polímeros de bloque de poli(oxietileno) poli(oxipropileno) estarán generalmente presentes en una cantidad total del 0,0 al 2% p/v, del 0, al 1% p/v o del 0,2 al 0,8% p/v.

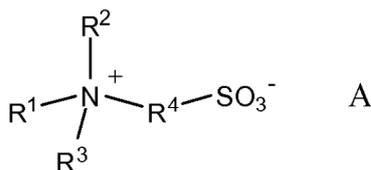
Una serie análoga de surfactantes, para uso en las composiciones para el cuidado de las lentes, es la serie de los poloxámeros, que son polímeros de bloques de poli(oxietileno) poli(oxipropileno) que pueden ser adquiridos bajo Pluronic® (comercializado por BASF). Según una realización de una composición para el cuidado de lentes, los copolímeros de bloques de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) tendrán pesos moleculares de 2.500 a 13.000 daltons o de 6.000 a aproximadamente 12.000 daltons. Como ejemplos específicos de surfactantes que son satisfactorios, se 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 anteriores surfactantes de polímeros de bloques de poli(oxietileno) poli(oxipropileno) estarán generalmente presentes en una cantidad total del 0,0 al 2% p/v, del 0, al 1% p/v o del 0,2 al 0,8% p/v.

Se hace referencia a otra serie de surfactantes de tipo poloxámero de interés como copolímero de bloques de óxido de etileno-óxido de butileno (OE-OB) de fórmula $(\text{OE})_m(\text{OB})_n$, donde m es un número entero que tiene un valor medio de 10 a 1.000 y n es un número entero que tiene un valor medio de 5 a 1.000. Se piensa que los copolímeros

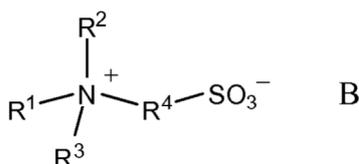
de bloques de óxido de etileno óxido de butileno interaccionan con el ácido hialurónico en las composiciones acuosas para el cuidado de las lentes. Las composiciones acuosas que contienen copolímeros de OE-OB tienen generalmente un comportamiento Newtoniano, y el copolímero de OE-OB contribuye poco a la viscosidad de dicha composición a las concentraciones relativamente bajas presentes en dichas concentraciones. Sin embargo, el ácido hialurónico y los copolímeros de OE-OB tienen un aumento sinérgico en la viscosidad en relación a las composiciones que tienen ácido hialurónico u OE-OB solo. Las composiciones que tienen ácido hialurónico y las composiciones de OE-OB tienen propiedades viscoelásticas e interfaciales deseables que hacen que sean muy adecuadas para aplicaciones de cuidado de lentes de contacto, tales como para la desinfección y la rehumectación de lentes de contacto.

Los copolímeros de bloques de OE-OB son algo más hidrofóbicos en soluciones acuosas que los correspondientes copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno vendidos bajo la denominación comercial Pluronic® y Tetronics®. Los copolímeros preferidos de fórmula $(OE)_m(OB)_n$ son aquellos en los cuales existe una predominancia de segmentos de OE con respecto a OB. Es decir, la variable "m" en la anterior fórmula es preferiblemente mayor que la variable "n". Los copolímeros de bloques de OE-OB tendrán preferiblemente una proporción de segmentos de OE a OB de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1, siendo más preferida una proporción de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 6:1. En una interfaz aire-agua, estos surfactantes no iónicos forman capas elásticas que pueden proporcionar un efecto amortiguador para las lentes de contacto cuando se usan en soluciones oftálmicas. En una realización preferida, las composiciones aquí descritas incluyen un copolímero de bloques de OE-OB y ácido hialurónico. Algunas aplicaciones oftálmicas de dichas composiciones incluyen soluciones para la desinfección de lentes de contacto, ojo seco y composiciones de lágrimas artificiales. El copolímero de OE-OB puede estar presente a una concentración del 0,001% en peso al 0,6% en peso, o del 0,05% en peso al 0,2% en peso.

En otra realización, el surfactante es un surfactante anfotérico de fórmula general A



donde R^1 es R o $-(CH_2)_n-NHC(O)R$, donde R es un alquilo C_8-C_{16} eventualmente sustituido con hidroxilo y n es 2, 3 ó 4; R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados entre metilo, etilo, propilo o isopropilo; y R^4 es un alquileo C_2-C_8 eventualmente sustituido con hidroxilo. De manera alternativa, se puede usar una hidroxisulfobetaina de fórmula general B



donde R^1 es un alquilo C_8-C_{16} sustituido con al menos un hidroxilo; R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionados entre metilo, etilo, propilo o isopropilo; y R^4 es un alquileo C_2-C_8 sustituido con al menos un hidroxilo.

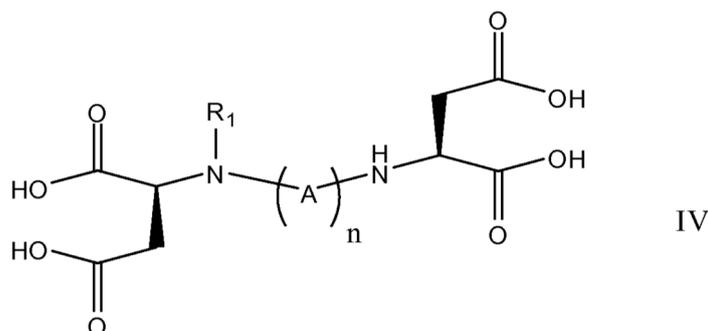
Las soluciones para el cuidado de las lentes pueden incluir dexpanthenol, que es un alcohol de ácido pantoténico, también llamado Provitamina B5, alcohol D-pantotenílico o D-pantenol. Se ha dicho que el dexpanthenol puede desempeñar un papel en la estabilización de la película lacrimonal en la superficie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

Las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto pueden incluir también un alcohol de azúcar, tal como sorbitol o xilitol. Típicamente, el dexpanthenol es usado en combinación con el alcohol de azúcar. El alcohol de azúcar está presente en las composiciones para el cuidado de las lentes en una cantidad del 0,4 al 5% p/v o del 0,8 al 3% p/v. Como se enseña en la Patente Estadounidense N° 6.172.017, la presencia de los alcoholes de azúcares puede ayudar a la eliminación de depósitos de proteína de la superficie de las lentes de contacto blandas.

Las soluciones para el cuidado de las lentes pueden incluir también uno o más componentes quelantes para ayudar a la eliminación de depósitos de lípidos y proteínas de la superficie de la lente tras el uso diario. Típicamente, las

composiciones oftálmicas incluirán cantidades relativamente pequeñas, v.g., de un 0,005% a un 0,05% (p/v) de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o las sales metálicas correspondientes del mismo, tales como la sal disódica, Na₂EDTA.

- 5 Una posible alternativa al quelante Na₂EDTA o una posible combinación con Na₂EDTA es un disuccinato de la fórmula IV siguiente o una correspondiente sal del mismo:



- 10 donde R₁ es seleccionado entre hidrógeno, alquilo o -C(O)alquilo, teniendo el alquilo de uno a doce carbonos y eventualmente uno o más átomos de oxígeno; A es un grupo metileno o un grupo oxalquileno, y n es de 2 a 8. En una realización, el disuccinato es disuccinato de S,S-etilendiamina (S,S-EDDS) o una correspondiente sal del mismo. Una fuente comercial de S,S-EDDS está representada por Octaquest® E30, que está comercializado por Octel. La estructura química de la sal trisódica de S,S-EDDS es mostrada a continuación. Las sales pueden también
 15 incluir los metales alcalinotérreos, tales como calcio o magnesio. También se puede usar la sal de zinc o de plata del disuccinato en las composiciones oftálmicas.

Aún otra clase de quelantes incluye etilendiaminotriacetatos de alquilo, tales como etilendiaminotriacetato de nonaílo. Véase la Patente Estadounidense N° 6.995.123 para una descripción más completa de dichos agentes.

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

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

Se prepara una solución ejemplar para el cuidado de las lentes de contacto con los componentes y cantidades de
 35 cada uno que se indican en la Tabla 1.

Tabla 1

Componente	Cantidad mínima (% p)	Cantidad máxima (% p)	Cantidad preferida (% 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
PEI jojoba o PEI lanolina	0,005	1,0	0,1
Poloxamina o poloxámero	0,05	1,0	0,6
PHMB	0,5 ppm	2 ppm	1,1 ppm
Policuaternio-1	0,5 ppm	5 ppm	1 ppm

40 Otra solución para el cuidado de las lentes de contacto incluye los siguientes ingredientes indicados en la Tabla 2.

Tabla 2

Componente	Cantidad mínima (% p)	Cantidad máxima (% p)	Cantidad preferida (% p)
Dexpantenol	0,3	3,0	1,5
Poloxamina o poloxámero	0,05	1,0	0,1
TRIS	0,10	0,8	0,46
PEI jojoba o PEI lanolina	0,005	1,0	0,1
PHMB	0,5 ppm	2 ppm	1 ppm
Policuaternio-1	1 ppm	3 ppm	1 ppm

Otra solución para el cuidado de las lentes de contacto incluye los siguientes ingredientes indicados en la Tabla 3.

5

Tabla 3

Componente	Cantidad mínima (% p)	Cantidad máxima (% p)	Cantidad preferida (% p)
Tetronics® 1304	0,01	0,2	0,05
Ácido bórico	0,1	1,0	0,6
Citrato de sodio	0,01	0,4	0,15
PEI jojoba o PEI lanolina	0,02	0,6	0,08
Policuaternio-1	2 ppm	10 ppm	5 ppm

Aún otra solución para el cuidado de las lentes de contacto incluye los siguientes ingredientes indicados en la Tabla 4.

10

Tabla 4

Componente	Cantidad mínima (% p)	Cantidad máxima (% p)	Cantidad preferida (% p)
Poloxamina o poloxámero	0,05	1,0	0,10
Ácido bórico	0,10	1,0	0,6
PEI jojoba o PEI lanolina	0,005	1,0	0,1
Alexidina	1 ppm	4 ppm	3 ppm
Policuaternio-1	1 ppm	4 ppm	2 ppm

Tal como se ha descrito, las composiciones oftálmicas pueden ser usadas para limpiar y desinfectar lentes de contacto como un régimen de cuidados diario. El procedimiento incluye la retirada de la lente de contacto del ojo, la adición de unas cuantas gotas de la solución a cada lado de la lente, seguida de una frotación suave de la superficie entre los dedos durante aproximadamente de 3 a 10 segundos, el aclarado de ambos lados de la lente con unos cuantos mililitros de solución y la colocación de la lente en un estuche para el almacenamiento de lentes. Se sumerge entonces la lente en solución fresca durante al menos dos horas. Se extrae luego la lente del estuche, se aclara eventualmente con más solución y se la vuelve a colocar en el ojo.

20

Las composiciones oftálmicas pueden ser usadas con muchos tipos diferentes de lentes de contacto, incluyendo: (1) lentes duras formadas con materiales preparados por polimerización de ésteres acrílicos, tales como el poli(metacrilato de metilo) (PMMA), (2) lentes rígidas permeables al gas (RPG) formadas a partir de acrilatos de silicona y metacrilatos de fluorosilicona, (3) lentes blandas de hidrogel y (4) lentes elastoméricas no hidrogel.

25

Las composiciones oftálmicas pueden ser también formuladas como una solución de gotas oculares para rehumedecer las lentes de contacto. A modo de ejemplo, las gotas rehumectantes pueden ser formuladas según cualquiera de las anteriores formulaciones de las Tablas 1 a 3 precedentes. De manera alternativa, se pueden modificar las formulaciones aumentando la cantidad de surfactante, reduciendo la cantidad de agente antimicrobiano a una cantidad conservadora y/o añadiendo un humectante y/o demulcente.

30

Las composiciones oftálmicas pueden ser usadas como conservante en formulaciones para tratar a pacientes con ojo seco u otros trastornos oculares. En dicho método, se administra la composición oftálmica al ojo del paciente, al párpado o a la piel que rodea el ojo del paciente. Las composiciones pueden ser administradas a los ojos independientemente de si hay presencia de lentes de contacto en los ojos del paciente. Por ejemplo, muchas personas sufren afecciones oculares temporales o crónicas en las que el sistema lacrimal del ojo no consigue proporcionar un volumen lacrimal o una estabilidad de la película lacrimal adecuados necesarios para eliminar contaminantes ambientales irritantes, tales como polvo, polen o similares.

40

En muchos casos, las composiciones oftálmicas incluirán uno o más principios activos farmacéuticos. En general, el principio activo farmacéutico está en una o más clases de agentes farmacéuticos oculares, incluyendo, aunque sin

limitación, agentes antiinflamatorios, antibióticos, agentes inmunosupresores, agentes antivíricos, agentes antifúngicos, anestésicos y analgésicos, agentes anticancerosos, agentes antiglaucoma, péptidos y proteínas y agentes antialérgicos. Con frecuencia, será ventajoso usar óxido de lauramina como agente conservante secundario en las composiciones oftálmicas.

5 Preparación de los derivados de poli(etilenimina) de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma

Se prepara una solución acuosa de poli(etilenimina) ramificada (PEI, BASF-SE) con un peso molecular de $M_p = 1.300$. En general, la PEI ramificada incluye grupos primarios, secundarios y terciarios en una proporción de 1:2:1 y sus sitios de ramificación están separados principalmente por grupos amina secundarios (una ramificación por cada 3-3,5 átomos de N en una cadena lineal).

De manera alternativa, se puede usar poli(etilenimina) lineal como fuente de oligómero de nitrógeno/amina. La poli(etilenimina) lineal es preparada usando el procedimiento descrito por R. Hoogenboom, *Macromolecules* 2010, 43, 927-33. El artículo de Hoogenboom describe la síntesis de poli(etilenimina) con un peso molecular medio numérico de aproximadamente 2.500 daltons a aproximadamente 14.000 daltons.

Se prepara una solución acuosa de un poli(éter). En un caso, el poli(éter) es un poloxámero de relativamente bajo peso molecular también de BASF. El poloxámero utilizado tendrá típicamente un peso molecular medio de 1.000 a 5.000. En otro caso, el poli(éter) es un polietilenglicol con un relativamente bajo peso molecular de 1.000 a 6.000. En aún otro caso, el poli(éter) es un derivado de óxido de polietileno de una cera natural seleccionada entre lanolina o jojoba - a la que con frecuencia se hace referencia en la técnica como PEG-lanolina y PEG-jojoba, respectivamente. La PEG75-lanolina puede ser obtenida de Kao Chemicals. La PEG150-jojoba puede ser obtenida de Floratech® Americas.

25 **Ejemplo 1**

Síntesis de poli(etilenimina)-PEG-lanolina. Se activa primeramente el grupo hidroxilo libre de la cadena de poliéter de la PEG75-lanolina por reacción con 1,1'-carbonildiimidazol. Se une entonces la PEG75-lanolina activada al grupo amino libre de la poli(etilenimina) para formar la PEI-PEG-lanolina deseada.

30 **Ejemplo 2**

Síntesis de poli(etilenimina)-PEG-jojoba. Se activa primeramente el grupo hidroxilo libre de la cadena de poliéter de la PEG150-jojoba por reacción con 1,1'-carbonildiimidazol. Se une entonces la PEG150-jojoba activada al grupo amino libre de la poli(etilenimina) para formar la PEI-PEG-jojoba deseada.

35 **Ejemplo 3**

Síntesis de PEI-lanolina. Se activan primeramente los grupos ácido libres de la cera natural lanolina por reacción con 1,1'-carbonildiimidazol. Se une entonces la lanolina activada al grupo amino libre de la poli(etilenimina) para formar la PEI-lanolina deseada.

40 **Ejemplo 4**

Síntesis de PEI-jojoba. Se activan primeramente los grupos ácido libres de la cera natural jojoba por reacción con 1,1'-carbonildiimidazol. Se une entonces la jojoba activada al grupo amino libre de la poli(etilenimina) para formar la PEI-jojoba deseada.

45 **Ejemplos N^{os} 5 a 9**

Se preparan las soluciones para el cuidado de lentes de contacto de los Ejemplos N^{os} 5 a 10 de la Tabla 4 usando el siguiente procedimiento (se indican los componentes en % en peso a menos que se indiquen en ppm). Se añade un volumen de agua purificada equivalente al 70-90% del peso total del lote a un recipiente de mezcla de acero inoxidable. Se añaden las siguientes cantidades de lote de los componentes al agua con agitación en el orden indicado: cloruro de sodio, edetato disódico, ácido bórico, borato de sodio y la poli(etilenimina) lanolina. Se mezcla (agita) la solución durante no menos de 10 minutos para asegurar la completa disolución de cada uno de los componentes. Si hay que añadir hialuronato de sodio, se calienta la solución hasta una temperatura no inferior a 70°C y se añade luego el hialuronato de sodio. Se agita la solución calentada durante al menos 20 minutos hasta que el hialuronato de sodio parece haberse disuelto por completo. Se mide el pH de la solución resultante a temperatura ambiente y, si es necesario, se ajusta el pH con NaOH 1N o HCl 1N (objetivo pH = 7,5). En un segundo recipiente de acero inoxidable, se añade una cantidad medida de PHMB necesaria para el lote a una cantidad dada de agua purificada y se agita la solución durante al menos 10 minutos.

Tabla 4

Ejemplo	5	6	7	8	9
Ácido 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	0,08	0,08	0,06	0,05	0,05
Hialuronato de sodio	--	--	0,01	0,01	--
Ej. 3, PEI-lanolina	0,03	0,02	0,03	0,02	0,03
PHMB (ppm)	1,3	1,3	--	--	--
Poliquaternio-1	--	1,0	2,0	2,0	10
Óxido de lauramina	--	--	80	--	--
Alexidina	--	--	--	3,0	--

Ejemplos N^{os} 10 a 14

5 Se preparan los Ejemplos N^{os} 10 a 14 según el procedimiento y las concentraciones de componentes que se usan para los Ejemplos 5 a 9, con la excepción de que en el Ejemplo 4 se substituyó con PEI-jojoba la PEI-lanolina.

Ejemplos N^{os} 15 a 19

10 Se preparan los Ejemplos N^{os} 15 a 19 según el procedimiento y las concentraciones de componentes que se usan para los Ejemplos 5 a 9, con la excepción de que se substituyó con la PEI-PEG75-lanolina del Ejemplo 1 la PEI-lanolina.

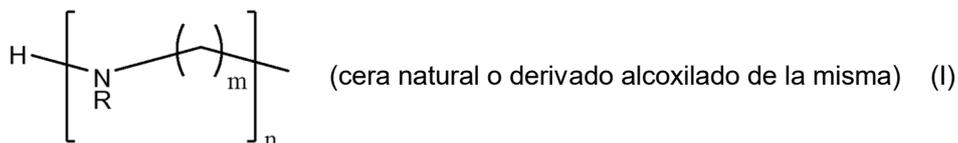
Ejemplos N^{os} 20 a 24

15 Se preparan los Ejemplos N^{os} 20 a 24 según el procedimiento y las concentraciones de componentes que se usan para los Ejemplos 5 a 9, con la excepción de que se substituyó con la PEI-PEG150-jojoba del Ejemplo 2 la PEI-lanolina.

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que contiene de un 0,005% en peso a un 2,0% en peso de un derivado de poli(nitrógeno/amina) de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma de fórmula (I)



donde R es -H, -CH₃, -C₂H₅, -OH y -CH₂OH; m es 2, 3, 4, 5 ó 6; n es un número entero de 8 a 110 si m es 2 ó 3, y n es un número entero de 6 a 60 si m es 4, 5 ó 6.

2. La composición de la reivindicación 1, donde la cera natural o su derivado alcoxilado es seleccionada entre el grupo consistente en cera de abejas, lanolina, PEG lanolina, jojoba y PEG jojoba.

3. La composición de la reivindicación 1 ó 2, que además incluye de un 0,002% en peso a un 0,2% en peso de ácido hialurónico o de un 0,05% en peso a un 0,3% en peso de hidroxipropilguar.

4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el derivado de poli(nitrógeno/amina) de una cera natural o su derivado alcoxilado es polietilenimina lanolina, estando presente la polietilenimina lanolina en una cantidad del 0,005% en peso al 0,3% en peso.

5. La composición de la reivindicación 4, donde la polietilenimina lanolina tiene un peso molecular medio ponderal de 600 daltons a 6.000 daltons.

6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el derivado de poli(nitrógeno/amina) de una cera natural o su derivado alcoxilado es polietilenimina jojoba, estando presente la polietilenimina jojoba en una cantidad del 0,005% en peso al 1,0% en peso.

7. La composición de la reivindicación 6, donde la polietilenimina jojoba tiene un peso molecular medio ponderal de 600 daltons a 6.000 daltons.

8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la composición incluye además un agente farmacéutico.

9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que además incluye dexpanthenol, sorbitol, xilitol, ácido glicólico, propilenglicol, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, poli(óxido de etileno-óxido de butileno) o cualquier mezcla de éstos.

10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que además incluye uno o más componentes antimicrobianos seleccionados entre el grupo consistente en poli(hexametilenbiguanida), que está presente en una cantidad de 0,5 ppm a 1,5 ppm, α -[cloruro de 4-tris(2-hidroxietyl)amonio-2-butenil]poli[cloruro de 1-dimetilamonio-2-butenil]- ω -cloruro de tris(2-hidroxietyl)amonio, que está presente en una cantidad de 1 ppm a 10 ppm, y alexidina, que está presente en una cantidad de 1 ppm a 4 ppm.

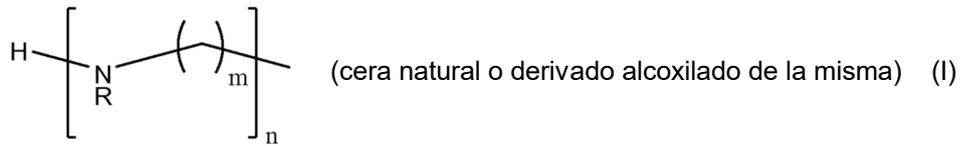
11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que además incluye de 0,2 ppm a 2 ppm de poli(hexametilenbiguanida), o de 0,5 ppm a 5 ppm de alexidina.

12. La composición de la reivindicación 11, que además incluye α -[cloruro de 4-tris(2-hidroxietyl)amonio-2-butenil]poli[cloruro de 1-dimetilamonio-2-butenil]- ω -cloruro de tris(2-hidroxietyl)amonio, que está presente en una cantidad de 1 ppm a 3 ppm.

13. Una composición oftálmica que contiene un derivado de poli(etilenimina) ramificada de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma seleccionada entre el grupo consistente en poli(etilenimina) ramificada-PEG-lanolina, poli(etilenimina) ramificada-PEG-jojoba, poli(etilenimina) ramificada-lanolina y poli(etilenimina) ramificada-jojoba, donde la poli(etilenimina) ramificada incluye grupos primarios, secundarios y terciarios en una proporción de 1:2:1 y sitios de ramificación que están separados por de 3 a 3,5 átomos de N en una cadena lineal.

14. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento de los ojos secos.

15. Un derivado de poli(nitrógeno/amina) de una cera natural o un derivado alcoxilado de la misma de fórmula (I)



5 donde R es -H, -CH₃, -C₂H₅, -OH y -CH₂OH; m es 2, 3, 4, 5 ó 6; n es un número entero de 8 a 110 si m es 2 ó 3, y n es un número entero de 6 a 60 si m es 4, 5 ó 6.