

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 180**

51 Int. Cl.:

A61L 12/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2014 PCT/US2014/018602**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14158592**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2014 E 14708781 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2968640**

54 Título: **Composiciones oftálmicas sinérgicas para desinfectar lentes de contacto**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201313826257

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

02.01.2019

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON SURGICAL VISION, INC.
(100.0%)
1700 E. St. Andrew Place
Santa Ana, CA 92705-4933, US**

72 Inventor/es:

**HUTH, STANLEY, W. y
TRAN, DENISE**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 695 180 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 sinérgicas para desinfectar lentes de contacto

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] De manera general, la presente invención está relacionada con el cuidado de las lentes de contacto y, más particularmente, está relacionada con las composiciones oftálmicas y los métodos para utilizar composiciones oftálmicas en el cuidado de las lentes de contacto.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Las lentes de contacto se colocan en contacto directo y sobre la córnea del ojo para corregir la visión de un paciente. En muchos casos, el paciente lleva la lente de contacto durante varias horas o días y, después, se quita la lente para limpiarla, guardarla y reutilizarla. La lente se deposita en una cavidad o pozo de un estuche para lentes y el pozo se llena con una solución multifunción que incluye diversos aditivos, como un antimicrobiano, un desinfectante y/o un conservante, que reducen la carga microbiana que se ha acumulado en la lente. Después de limpiarla, la lente se extrae del pozo y se introduce directamente en el ojo.

15

20

[0003] Es habitual encontrar diferentes tipos de microorganismos en una lente de contacto y/o en el estuche de lentes de contacto tras el uso. Uno de los microorganismos más resistentes a los desinfectantes, *Candida albicans* ('*C. albicans*'), es un hongo diploide que actúa como un patógeno que produce colonias de hongos sobre una superficie. Estas colonias forman una biopelícula en la lente de contacto que, si no se limpia y desinfecta, puede provocar una infección o una enfermedad en el ojo. Otros microorganismos, como las bacterias gramnegativas, también pueden estar presentes después del uso y pueden aumentar la incidencia de células inflamatorias o de infiltrados que invaden la córnea. Los infiltrados pueden provocar incomodidad e intolerancia a llevar lentes de contacto.

25

[0004] Para reducir y/o prevenir la probabilidad de infecciones, la solución multifunción se prepara para que sea lo suficientemente fuerte como para ser capaz de eliminar los microorganismos no deseados, incluyendo *C. albicans*. Asimismo, durante la preparación de la solución multifunción se toman en cuenta otros factores. Por ejemplo, preferiblemente, una solución ideal también es compatible con diversos materiales de lentes de contacto, como hidrogel de silicona y similares. La compatibilidad con la lente de contacto se puede medir mediante la decoloración de la lente de contacto, los cambios de los parámetros físicos, la fragilidad y la absorción/liberación de los componentes de la solución, como los componentes antimicrobianos. Asimismo, preferiblemente, la solución para lentes se prepara de manera que los cambios en las células de la superficie ocular, la irritación o las molestias del usuario se minimizan durante el uso.

30

35

[0005] Equilibrar todos los factores mencionados previamente sigue siendo un reto a la hora de preparar una solución multifunción. Más particularmente, la adición de más agentes desinfectantes aumenta la eficacia de la solución, pero un aumento demasiado grande de la concentración de agente desinfectante normalmente reduce la compatibilidad con el material de la lente de contacto y/o la comodidad del ojo o provoca cambios adversos en las células de la superficie ocular epitelial corneal, como la muerte celular, normalmente conocida como tinción corneal epitelial punteada con fluoresceína ('corneal epithelial punctate fluorescein staining', en inglés). Por su parte, preparar una solución con menos agente desinfectante da como resultado una solución con una eficacia antimicrobiana menor. Además, se sabe que los agentes desinfectantes son absorbidos por las propias lentes de contacto, lo cual disminuye aún más la eficacia de una solución. Aunque aumentar la concentración de agente desinfectante mitiga este problema de absorción, demasiado agente desinfectante puede provocar irritación en el ojo, una mayor tinción epitelial corneal y/o la presencia de infiltrados.

40

45

50

[0006] Por consiguiente, existe una necesidad de contar con una solución multifunción para lentes de contacto que no solo proporcione la eficacia biocida deseada contra los microorganismos resistentes, como *C. albicans* y otras bacterias endotóxicas, sino que lo haga con una molestia ocular mínima para el paciente. Además, existe una necesidad de contar con una solución multifunción que conserve un potencial desinfectante lo suficientemente alto a la vez que reduce la incidencia de infiltrados y/o la tinción corneal.

55

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ILUSTRACIONES

[0007]

60

La Figura 1 (FIG. 1) es un gráfico que muestra la actividad antimicrobiana de la alexidina contra *Candida albicans* a medida que aumenta la concentración de alexidina.

La Figura 2 es un gráfico que muestra la actividad antimicrobiana de la clorhexidina contra *Candida albicans* a medida que aumenta la concentración de clorhexidina.

65

DEFINICIÓN DE LOS TÉRMINOS

5 [0008] Antimicrobiano: tal y como se utiliza en el presente documento, el término 'antimicrobiano' hace referencia a cualquier agente o acción que provoca una actividad biocida, antimicrobiana, antibacteriana o antimicótica (antifúngica) contra cualquier microbio. Una persona versada en la materia comprenderá que el término 'antimicrobiano', tal y como se utiliza en el presente texto, también hace referencia a un desinfectante o conservante (por ejemplo, una solución ocular).

10 [0009] Oftálmico: tal y como se utiliza en el presente texto, el término 'oftálmico', o 'composición/solución oftálmica', hace referencia a cualquier cosa relacionada con los ojos, incluyendo composiciones para tratar afecciones oculares (por ejemplo, sequedad de ojos, infecciones o inflamaciones) y composiciones para lentes de contacto (por ejemplo, rehumidificantes, soluciones desinfectantes, soluciones de almacenamiento, soluciones limpiadoras, soluciones de enjuague y soluciones multifunción). Naturalmente, las soluciones multifunción para el cuidado de las lentes de contacto son aquellas que pueden usarse para rehumedecer, desinfectar, limpiar, guardar y enjuagar las lentes de contacto. Las composiciones oftálmicas que contienen componentes antimicrobianos que se desvelan en el presente documento permiten que el usuario retire una lente de contacto expuesta a la composición y coloque la lente directamente en el ojo del usuario para que la pueda llevar de forma cómoda y segura, o bien, después de que la lente se haya expuesto a la composición oftálmica, puede enjuagarse con otra cantidad de la composición oftálmica y colocarse en el ojo del usuario para que la pueda llevar de forma cómoda y segura.

20 [0010] Oftálmicamente aceptable: tal y como se utiliza en el presente texto, el término 'oftálmicamente aceptable' hace referencia a una solución o componente para el cuidado de lentes de contacto que es compatible con el tejido ocular, es decir, no provoca efectos perjudiciales significativos o excesivos cuando entra en contacto con el tejido ocular.

25 [0011] Sinérgicamente eficaz: tal y como se utilizan en el presente texto, los términos 'sinérgicamente eficaz' y 'sinérgicamente antimicrobiano' hacen referencia a cualquier cantidad combinada de compuesto(s) antimicrobiano(s) que muestra una actividad sinérgica biocida, antimicrobiana, antibacteriana o antimicótica contra al menos un microbio. Tal y como se utilizan en el presente texto, 'sinérgico' y 'sinérgicamente' hacen referencia al efecto que se obtiene con una combinación de componentes cuando dicho efecto es mayor que la suma de los efectos que se obtienen con cada componente por separado.

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 [0012] Se proporcionan composiciones oftálmicas y métodos para desinfectar una lente que utilizan dichas composiciones. Las composiciones oftálmicas incluyen componentes antimicrobianos, particularmente, alexidina y clorhexidina, en concentraciones relativamente bajas que, al combinarse, muestran sorprendentemente una actividad antimicrobiana que es muy superior a la suma de la actividad antimicrobiana de la alexidina o la clorhexidina por sí solas en las mismas concentraciones bajas. Este inesperado efecto sinérgico se observa cuando se pone en contacto un microorganismo, como *Candida albicans*, con una solución que incluye la composición oftálmica. Después de un tiempo, la concentración de *C. albicans* se ve reducida en al menos 1,2 log.

40 [0013] Generalmente, las composiciones oftálmicas contienen una combinación de alexidina y clorhexidina, de manera que dicha combinación está presente en una cantidad eficaz para desinfectar una lente de contacto que entra en contacto con la composición. La composición puede incluirse en un medio líquido acuoso en forma de solución y puede incluir asimismo otros componentes que se encuentran habitualmente en las soluciones multifunción para el cuidado de lentes.

50 [0014] En una realización, los demás componentes de la composición comprenden uno o más agentes antimicrobianos adicionales, aparte de la alexidina y la clorhexidina, en una cantidad que sea eficaz para aumentar la actividad antimicrobiana de la composición. Los componentes antimicrobianos adicionales son productos químicos que obtienen su actividad antimicrobiana mediante una interacción química o fisicoquímica con microbios o microorganismos, como los microbios o microorganismos que contaminan una lente de contacto. Así, en una realización de la presente invención, la composición oftálmica incluye una combinación de alexidina y clorhexidina y uno o más de los agentes antimicrobianos adicionales.

55 [0015] En otra realización, los demás componentes presentes en la composición comprenden un agente quelante o secuestrante y/o un componente surfactante, de manera que el agente quelante está presente en una cantidad que es eficaz para preservar la solución y el componente surfactante está presente en una cantidad que es eficaz para limpiar una lente de contacto que entre en contacto con la composición. Por ejemplo, la composición que comprende una combinación de alexidina y clorhexidina también incluye el componente surfactante y, opcionalmente, el agente antimicrobiano adicional. En un ejemplo alternativo, la composición que comprende una combinación de alexidina y clorhexidina también incluye el componente surfactante y un agente antimicrobiano adicional. En un ejemplo alternativo, la composición que comprende una combinación de alexidina y clorhexidina también incluye el agente quelante o secuestrante y, opcionalmente, incluye el agente antimicrobiano adicional y/o el surfactante. Un ejemplo alternativo puede ser una composición que comprende una combinación de alexidina y clorhexidina, un agente quelante o secuestrante, un agente antimicrobiano adicional y un surfactante. Otro ejemplo adicional puede incluir una composición que comprende una combinación de alexidina y clorhexidina, un agente quelante o secuestrante y

un surfactante.

5 **[0016]** En otra realización, la composición que comprende una combinación de alexidina y clorhexidina también incluye un agente amortiguador en una cantidad que es efectiva para mantener el pH de la composición dentro de un rango o intervalo fisiológicamente aceptable.

[0017] Un ejemplo alternativo puede ser una composición que comprende una combinación de alexidina y clorhexidina, un agente quelante o secuestrante, un surfactante y un componente tonificante.

10 **[0018]** Otro ejemplo alternativo puede ser una composición que comprende una combinación de alexidina y clorhexidina, un agente quelante o secuestrante, un agente antimicrobiano adicional, un surfactante y un componente tonificante.

15 **[0019]** En otra realización de la presente invención, la composición que comprende una combinación de alexidina y clorhexidina adicionalmente incluye cantidades eficaces de un componente que favorece la viscosidad y/o un componente tonificante. Opcionalmente, esta realización comprende uno o más de entre el agente antimicrobiano adicional, al agente quelante o secuestrante, el componente surfactante y/o el agente amortiguador.

20 **[0020]** Preferiblemente, cada uno de los componentes, con las concentraciones empleadas e incluidos en las soluciones de la presente invención, es oftálmicamente aceptable. Asimismo, cada uno de los componentes, con las concentraciones empleadas e incluidos en las soluciones de la presente invención, es soluble en un medio líquido acuoso. Además, las composiciones se optimizan oftálmicamente de manera considerable de tal forma que, dentro de las limitaciones químicas de los componentes, dichas composiciones minimizan la respuesta ocular.

25 **[0021]** Tal y como se ha señalado brevemente más arriba, la composición incluye una combinación de alexidina y clorhexidina en concentraciones relativamente bajas. La composición tiene una concentración total de alexidina y clorhexidina de entre 1,5 ppm y 6,8 ppm, preferiblemente de entre 1,7 ppm y 6,3 ppm y, más preferiblemente, de entre 2,2 ppm y 3,90 ppm. En otra realización, la composición contiene entre 0,70 ppm y 1,3 ppm de alexidina y entre 1,00 ppm y 5,00 ppm de clorhexidina. En otra realización adicional, la composición contiene entre 0,70 ppm y 1,15 ppm de alexidina y entre 1,5 ppm y 2,75 ppm de clorhexidina. En otra realización adicional, la composición contiene entre 0,50 ppm y 1,15 ppm de alexidina y entre 1,0 ppm y 5,5 ppm de clorhexidina. En las composiciones pueden incluirse diversas formas de alexidina y clorhexidina, por ejemplo, sales de alexidina, bases sin alexidina y/o sales de clorhexidina.

35 **[0022]** En los ejemplos que se exponen en el presente documento se utilizó sal de dihidrocloruro de alexidina, alexidina 2 HCl. Una persona con conocimientos y habilidades comunes en la materia comprenderá que de manera alternativa o adicional puede utilizarse una cantidad equivalente de otra forma de alexidina, la cual se expresará preferiblemente según las propiedades funcionales o en equivalentes moleculares de alexidina. En lo que respecta a la presente invención, el término 'alexidina' se usará para hacer referencia a todas y cada una de estas formas de alexidina.

40 **[0023]** En los ejemplos que se exponen en el presente documento se utilizó sal de digluconato de clorhexidina. De forma similar, una persona con conocimientos y habilidades comunes en la materia comprenderá que de manera alternativa o adicional puede utilizarse una cantidad equivalente de otra forma de clorhexidina, la cual también se expresará preferiblemente según las propiedades funcionales o en equivalentes moleculares de clorhexidina. En lo que respecta a la presente invención, el término 'clorhexidina' se usará para hacer referencia a todas y cada una de estas formas de clorhexidina.

50 **[0024]** Los componentes antimicrobianos adicionales que se emplean opcionalmente de manera general en la composición oftálmica incluyen -pero no se limitan a- los siguientes: sales de amonio cuaternario que se usan en aplicaciones oftálmicas como haluros de benzalconio, y biguanidas, como hexametileno biguanidas, polihexametileno biguanidas y sales de estos compuestos, polipéptidos antimicrobianos y similares, y mezclas de estos compuestos. Por ejemplo, un compuesto de amonio policuaternario, poli[(dimetiliminio)-2-butenio-1,4-diilcloruro], α -[4-[tris(2-hidroxietil)amonio]-2-butenil]- Ω -[tris(2-hidroxietil)amonio]-dicloruro, conocido como Polyquaternium-1 (Onyx Corporation, Jersey City, Nueva Jersey, Estados Unidos) o cualesquiera otros componentes antimicrobianos adicionales están presentes en el medio líquido acuoso en una concentración segura u oftálmicamente aceptable, de manera que el usuario puede extraer del medio líquido acuoso la lente desinfectada e inmediatamente después colocar la lente directamente en el ojo para llevarla de forma cómoda y segura con una incidencia mínima -si la hay- de tinción corneal epitelial punteada con fluoresceína.

60 **[0025]** En una realización de la presente invención, la presente composición incorpora opcionalmente el Polyquaternium-1 en un rango o intervalo de entre alrededor de 0,50 ppm y alrededor de 5,00 ppm, preferiblemente en un rango de entre alrededor de 1,50 ppm y alrededor de 3,30 ppm y, más preferiblemente, en un rango de entre alrededor de 1,0 ppm y alrededor de 3,3 ppm.

65 **[0026]** El componente quelante o agente quelante se incluye preferiblemente en una cantidad que aumenta la

eficacia del componente antimicrobiano y/o se combina con cualquier ion metálico para limpiar más eficazmente la lente de contacto. Una gran variedad de ácidos orgánicos, aminas o compuestos que incluyen un grupo ácido y una función amina son capaces de funcionar como componentes quelantes en las presentes composiciones. Por ejemplo, el ácido nitrilotriacético, el ácido dietilentriaminopentacético, el ácido hidroxietilileno-diaminotriacético, el ácido 1,2-diaminociclohexano tetraacético, el ácido hidroxietilaminodiacético, el ácido etilendiamino-tetraacético y sus sales y polifosfatos son adecuados como componentes quelantes. Se prefieren el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sus sales metálicas alcalinas, de manera que se prefiere particularmente la sal de disodio de EDTA, también conocida como edetato de disodio.

[0027] Preferiblemente, el componente quelante está presente en una cantidad eficaz, por ejemplo, en un rango o intervalo de entre alrededor de un 0,04% y alrededor de un 1,0% (p/v) de la solución o, preferiblemente, en un rango de entre alrededor de un 0,05% y alrededor de un 1,0% (p/v). En una realización muy útil, especialmente cuando el componente quelante es EDTA, sales de este compuesto y mezclas de este compuesto, se emplea preferiblemente una cantidad de componente quelante en un rango de entre alrededor de un 0,04% y alrededor de un 0,15% (p/v) y, más preferiblemente, una cantidad en un rango de entre alrededor de un 0,05% y alrededor de un 0,15% (p/v) de la solución. Se ha descubierto que estas cantidades de componente quelante son eficaces en las presentes composiciones y, al mismo tiempo, ayudan a reducir las molestias y/o la irritación ocular.

[0028] Puede añadirse surfactante a las composiciones desveladas para ayudar en la limpieza, esto es, para ayudar al menos a eliminar la porquería o los materiales depositados en una lente de contacto que entra en contacto con la solución. Algunos surfactantes ejemplares incluyen surfactantes no iónicos, por ejemplo, polímeros de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol/poli(oxietileno) (por ejemplo, Tyloxapol®), también disponible de la mano de Sigma-Aldrich Co.), copolímeros de bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) y combinaciones de estos y/u otros surfactantes.

[0029] En algunas realizaciones de las composiciones que se desvelan en el presente documento pueden utilizarse surfactantes no iónicos. Los surfactantes no iónicos incluyen copolímeros de bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) (poloxámeros), que pueden adquirirse comercialmente de la mano de BASF Corporation de Florham Park, Nueva Jersey, Estados Unidos, con los nombres comerciales Pluronic® o Tetronic®. De manera general, los copolímeros de bloque Pluronic® pueden describirse como polímeros de condensación de polioxi-etileno/polioxi-propileno terminados en grupos hidroxilos. Los copolímeros de bloque Pluronic® pueden sintetizarse creando primero un hidrófobo con el peso molecular deseado mediante la adición controlada de óxido de propileno a los dos grupos hidroxilos del propilenglicol o la glicerina. Después puede añadirse un óxido de etileno para intercalar el hidrófobo entre los grupos hidrófilos. Los surfactantes Tetronic® se conocen como poloxaminas y son copolímeros de bloque simétricos de etilendiamina con polioxi-etileno y polioxi-propileno.

[0030] En algunas realizaciones, los copolímeros de bloque tienen unos pesos moleculares promedio en un rango o intervalo de entre alrededor de 2500 y alrededor de 30 000 Daltons y, más preferiblemente, entre alrededor de 6000 y alrededor de 18 000 Daltons. Los surfactantes ejemplares de copolímeros de bloque incluyen los siguientes: poloxámero 108 ('poloxamer 108', en inglés), poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 238, poloxámero 288, poloxámero 407, Pluronic® F68, Pluronic® F87, Pluronic® F127, Pluronic® P103, Tetronic® 304, Tetronic® 904, Tetronic® 1107, Tetronic® 1304 (peso molecular=10 500) y Tetronic® 1307.

[0031] La cantidad de surfactante presente, si la hubiera, varía en un amplio rango o intervalo dependiendo de diversos factores, incluyendo el surfactante particular utilizado (o los surfactantes particulares utilizados) y los demás componentes usados en la composición. La cantidad de surfactante incluida en la composición está en un rango de entre alrededor de un 0,03% y alrededor de un 1,00% (p/v) o en un rango de entre alrededor de un 0,03% y alrededor de un 0,15% (p/v).

[0032] Si las composiciones desveladas van a entrar en contacto directo con los ojos, es preferible que tengan un pH en un rango fisiológicamente aceptable de entre alrededor de 6 y alrededor de 8. Más en particular, preferiblemente la solución tiene un pH en un rango de entre alrededor de 7 y alrededor de 8. Para alcanzar o conservar el pH deseado, puede ser necesario un 'buffer' o agente amortiguador en una cantidad que sea efectiva para conservar el pH. El agente o componente amortiguador puede incluir ácido bórico y/o borato de sodio (por ejemplo, borato de sodio 10 hidrato), los cuales, como se ha demostrado, aumentan el efecto desinfectante en una composición. El ácido cítrico y sus sales (por ejemplo, citrato de trisodio), el ácido tartárico y sus sales, otros ácidos orgánicos y similares, y mezclas de estos compuestos, pueden usarse como amortiguadores. De manera alternativa, al componente amortiguador puede incluir uno o más amortiguadores de fosfato o trometamina (TRIS, 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), por ejemplo, combinaciones de fosfatos monobásicos, fosfatos dibásicos o trometamina e hidrocloreto de trometamina. Los amortiguadores de fosfato particularmente útiles son aquellos que se seleccionan de las sales de fosfato de metales alcalinos. Los ejemplos de amortiguadores de fosfato adecuados incluyen uno o más entre fosfato de sodio dibásico (Na_2HPO_4), fosfato de sodio monobásico (NaH_2PO_4) y las correspondientes sales de fosfato de potasio. Otros ejemplos de componentes amortiguadores pueden incluir un aminoácido, como taurina. Normalmente, los componentes amortiguadores se usan en cantidades de entre alrededor de un 0,01% y alrededor de un 1,0% (p/v). En una realización, la composición incluye ácido bórico en un rango o intervalo de entre alrededor de un 0,50% y alrededor de un 0,66% (p/v) y borato de sodio en un rango de entre alrededor de un 0,15% y alrededor de un 0,25% (p/v).

5 **[0033]** Preferiblemente, los componentes que potencian o favorecen la viscosidad y que se pueden emplear en las presentes composiciones son aquellos que son eficaces en concentraciones bajas o reducidas, que son compatibles con otros componentes de las presentes composiciones y son no iónicos. Estos componentes potenciadores de la viscosidad pueden usarse para aumentar y/o prolongar la limpieza y la actividad humectante de cualquier componente surfactante, acondicionar la superficie de la lente haciéndola más hidrófila/menos lipófila y/o también pueden funcionar como un emoliente en el ojo. Además, aumentar la viscosidad de la solución puede proporcionar a la lente una película que la hace más fácil y cómoda de llevar. El componente potenciador de la viscosidad también puede usarse para suavizar o amortiguar el impacto de la lente de contacto cuando esta se coloca en la superficie del ojo y puede servir para aliviar la irritación ocular.

10 **[0034]** Los componentes potenciadores de la viscosidad incluyen hialuronato de sodio, gomas naturales solubles en agua y polímeros derivados de la celulosa. Las gomas naturales incluyen goma guar y goma tragacanto. Los polímeros derivados de la celulosa incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa e hidroxietilcelulosa. Los agentes potenciadores de la viscosidad preferidos incluyen derivados de la celulosa (polímeros) y mezclas de estos compuestos. Un componente potenciador de la viscosidad particularmente adecuado es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

15 **[0035]** El componente potenciador de la viscosidad se utiliza en una cantidad que sea eficaz para aumentar la viscosidad de la solución, preferiblemente hasta una viscosidad que se encuentre en un rango de entre alrededor de 1,3 y alrededor de 30 cps, o incluso tan elevada como alrededor de 75 cps (medida a 25° C), preferiblemente tal y como lo determina el método de pruebas nº 911 (USP 23, 1995) de la Farmacopea de Estados Unidos (en inglés, 'United States Pharmacopeia' o USP). Para obtener este aumento en el rango de viscosidad, se utiliza entre alrededor de un 0,05% y alrededor de un 0,25% (p/v) o entre alrededor de un 0,04% y alrededor de un 0,15% (p/v) de un componente potenciador de la viscosidad, como HPMC.

20 **[0036]** El medio líquido acuoso que se usa junto con las presentes composiciones se selecciona para que no tenga un efecto significativamente perjudicial sobre la lente tratada o sobre el portador de la lente tratada. El medio líquido debe permitir, e incluso facilitar, el tratamiento (o tratamientos) de la lente de las presentes composiciones. De manera ventajosa, el medio líquido acuoso tiene una osmolalidad en un rango de entre al menos alrededor de 200 mOsmol/kg, por ejemplo, entre alrededor de 300 o alrededor de 350 y alrededor de 400 mOsmol/kg. Más preferiblemente, el medio líquido acuoso es básicamente isotónico o hipotónico (por ejemplo, 250 mOsmol/kg; hipotónico) y/o es oftálmicamente aceptable.

25 **[0037]** Preferiblemente, el medio líquido acuoso incluye una cantidad efectiva de un componente tonificante para proporcionar al medio líquido la tonicidad deseada. Estos componentes tonificantes pueden estar presentes en el medio líquido acuoso y/o pueden introducirse en el medio líquido acuoso. Entre los componentes adecuados para regular la tonicidad se encuentran aquellos que se usan habitualmente en los productos para el cuidado de las lentes de contacto, como diversas sales inorgánicas y polioles no iónicos. El cloruro de sodio (NaCl) y/o el cloruro de potasio (KCl) son componentes tonificantes muy útiles, como también lo son el propilenglicol, la glicerina, el sorbitol y el manitol. La cantidad de componente tonificante que se incluye es eficaz para proporcionar el grado deseado de tonicidad a la solución. Por ejemplo, esta cantidad puede estar en un rango de entre alrededor de un 0,10% y alrededor de un 0,8% (p/v). Por ejemplo, el cloruro de sodio se incluye en un rango de entre alrededor de un 0,18% y alrededor de un 0,70% (p/v). Si se emplea una combinación de cloruro de sodio y cloruro de potasio, es preferible que el ratio o proporción de peso del cloruro de sodio respecto al cloruro de potasio esté en un rango de entre alrededor de 3 y alrededor de 6 o alrededor de 8.

30 **[0038]** Los métodos para desinfectar una lente de contacto que usan la composición que se describe en el presente documento se incluyen dentro del alcance de la invención. Estos métodos incluyen poner en contacto una lente de contacto con la composición en condiciones que sean eficaces para proporcionar el tratamiento deseado a la lente de contacto. Los parámetros de contacto incluyen, entre otros, la temperatura, la presión y el tiempo. La temperatura de contacto puede estar en un rango de entre alrededor de 0° C y alrededor de 100° C, más preferiblemente, en un rango de entre alrededor de 10° C y alrededor de 60° C y, más preferiblemente, en un rango de entre alrededor de 15° C y alrededor de 30° C. Es habitual el contacto a temperatura ambiente (más o menos). El contacto puede producirse con una presión atmosférica (más o menos). Preferiblemente, el contacto tiene lugar durante un periodo de tiempo que está en un rango de entre alrededor de 5 minutos y alrededor de 1 hora, o alrededor de 2 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 6 horas o alrededor de 12 horas o más. Tal y como se describe en el presente documento, la composición puede incluir otros ingredientes, incluyendo un agente potenciador de la viscosidad, por ejemplo para aumentar el tiempo de permanencia de la composición en el ojo o para mejorar la comodidad del usuario.

35 **[0039]** Una lente de contacto puede ponerse en contacto con el medio líquido acuoso que incluye la composición con el método de la presente invención sumergiendo la lente en dicho medio. Al menos durante una parte del periodo de contacto, el medio líquido que contiene la lente de contacto puede agitarse, por ejemplo, agitando el recipiente que contiene el líquido acuoso y la lente de contacto, para facilitar la eliminación de los materiales depositados en la lente. Después de este paso de contacto, la lente de contacto puede frotarse manualmente para eliminar otros materiales depositados en la misma. El método de limpieza también puede comprender enjuagar la

lente con el medio líquido acuoso antes de colocar de nuevo la misma en el ojo del usuario. En una realización, la lente puede carecer básicamente de medio líquido acuoso antes de que se coloque de nuevo en el ojo de usuario. Sin embargo, el método también puede ser tan simple como sacar la lente del estuche para lentes y colocar la lente directamente en el ojo, eliminando o sin eliminar el medio líquido acuoso antes de colocar de nuevo la lente en el ojo del usuario.

[0040] Tal y como se mostrará en los ejemplos que se ofrecen más adelante, la presencia de *C. albicans* se reduce al menos en un 1,2 log después de que la lente se haya visto expuesta a las composiciones previamente descritas, incluyendo la combinación de concentraciones relativamente bajas de alexidina y clorhexidina. Cuando la lente se expone a composiciones que solo contienen alexidina o clorhexidina, se necesitan mayores concentraciones de ambas para obtener una reducción o eliminación logarítmica ('log kill', en inglés) aceptable de *C. albicans*.

EJEMPLO 1

[0041] El procedimiento de prueba para analizar la actividad antimicrobiana contra los organismos de prueba especificados fue el siguiente: se transfirió una alícuota de 10 mL de una muestra de análisis a un solo tubo de ensayo de polipropileno. Se transfirió un suero (o solución salina) esterilizado con un 'buffer' o amortiguador de fosfato de Dulbecco con un 0,05% de p/v de Polisorbato 80 (DPBST) a un tubo de ensayo separado de polipropileno que se usó como control. Todas las muestras y el control se guardaron a 20-25° C durante el transcurso de la prueba. Los cultivos de los organismos de análisis especificados se cultivaron y prepararon de manera convencional usando agar dextrosa Sabouraud (SDA) como medio de crecimiento. El inóculo del organismo de desafío o agente de prueba ('challenge organism', en inglés) se ajustó hasta aproximadamente 1×10^7 - 1×10^8 CFU/mL de DPBST. Se añadieron 50 µL de inóculo de cultivo a 10,0 mL de cada muestra de prueba y el control, de manera que el nivel final de inóculo estaba en un rango de entre 1×10^5 y 1×10^6 CFU (unidades formadoras de colonias, por las siglas en inglés de 'Colony forming units') por mL de organismo de prueba especificado. Los intervalos de tiempo de contacto para analizar la actividad contra los organismos de prueba especificados fueron normalmente de 4 o 6 horas, por ejemplo, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas y 6 horas, a fin de que se encontraran dentro de las instrucciones sobre el producto referentes al tiempo máximo de contacto en remojo de las lentes.

[0042] Después de la incubación, el número de organismos supervivientes se enumeró mediante dilución en serie y cultivo en un medio de SDA. Se utilizó un medio desinfectante y neutralizador adecuado para llevar a cabo las diluciones en serie (por ejemplo, el medio de cultivo de Leethen Neutralizing que contiene un 0,5% de Polisorbato 80 – Leethen T80). Asimismo, se contó el número de unidades formadoras de colonias (CFU) y se calculó la reducción en Log10 en números viables de las soluciones de prueba basándose en el tiempo inicial cero del inóculo de desafío en la solución de control.

[0043] Las soluciones oftálmicas ejemplares 1-3 se prepararon con los componentes y las cantidades que se enumeran en la Tabla 1. El Polyquaternium-1 que se utilizó en este y todos los demás ejemplos era un Polyquaternium con un alto peso molecular ('Hmw', por las siglas en inglés de 'High molecular weight'), tal y como se describe en la Patente de EE. UU. nº 7,795,374, que se incorpora en su totalidad en el presente documento. Los componentes se añadieron a agua purificada a temperatura ambiente (por ejemplo, alrededor de 25° C) removiendo suavemente.

TABLA I

Componentes	Solución 1	Solución 2	Solución 3
Alexidina 2 HCl, ppm	1,60	1,30	1,00
Polyquaternium1- Hmw (con un alto peso molecular), ppm	3,01	3,01	3,01
EDTA	0,05	0,05	0,05
NaCl	0,25	0,25	0,25
Ácido bórico	0,60	0,60	0,60
Borato de sodio 10 H ₂ O	0,15	0,15	0,15
Citrato de trisodio 2H ₂ O	0,65	0,65	0,65
Tetronic® 904	0,10	0,10	0,10

[0044] Las mediciones de la actividad de eliminación logarítmica de *C. albicans* se realizaron después de 6 horas a remojo en las soluciones 1-3. Una fórmula adicional incluía solo 0,4 ppm de alexidina junto con los demás componentes en las soluciones 1-3 en cantidades idénticas. Esta última solución proporcionó una eliminación logarítmica de 6 horas de *C. albicans* de 0,1.

[0045] La Figura 1 (FIG. 1) es un gráfico 100 que indica los resultados medidos y extrapolados. Más particularmente, el gráfico 100 incluye un eje 'x' que incluye las concentraciones de alexidina para cada una de las soluciones 1-3 de la Tabla 1 y la cuarta solución con 0,4 ppm de alexidina y un eje 'y' que incluye las mediciones de eliminación logarítmica de *C. albicans* realizadas después del paso de estar 6 horas a remojo. Tal y como se muestra en el gráfico 100, la alexidina a 1,00 ppm obtiene una eliminación logarítmica de 1,3, lo cual no supone una actividad suficiente como para cumplir de forma consistente con los estándares independientes de actividad de la solución desinfectante multifunción de la lente de contacto respecto a la eliminación logarítmica de 1,0 de *C. albicans*, teniendo en cuenta la variación del método de prueba para la eliminación de *C. albicans* y la necesidad de cumplir con estos estándares al final de la vida útil del producto, cuando el agente o agentes desinfectantes pueden haberse degradado alrededor de un 20% o alrededor de un 20% puede haberse perdido debido a la adsorción del recipiente. En otras palabras, una eliminación logarítmica de 1,0 es aceptable al final de la vida útil del producto, pero no al principio. Si bien la alexidina en 1,3 ppm y 1,6 ppm proporciona los estándares de actividad independientes para *C. albicans*, se ha descubierto que la inclusión de estas cantidades de alexidina aumenta el potencial de tinción corneal. La inclusión de Polyquaternium-1 (PQ-1) en las soluciones 1-3 y en la cuarta solución no afecta a la cantidad de alexidina necesaria para obtener la eliminación logarítmica de *C. albicans*, ya que el PQ-1 tiene escaso efecto sobre *C. albicans* en presencia de un 0,65% de dihidrato de citrato de trisodio.

[0046] Para la segunda parte de este ejemplo, se prepararon las soluciones 4-8 con los componentes y las cantidades que se detallan en la Tabla 2. Los componentes se añadieron a agua purificada a temperatura ambiente (por ejemplo, alrededor de 25° C) removiendo suavemente.

TABLA II

Componentes	Solución 4	Solución 5	Solución 6	Solución 7	Solución 8
Digluconato de Clorhexidina, ppm	5,00	10,02	15,02	20,01	25,00
Polyquaternium 1- Hmw (con un alto peso molecular), ppm	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
NaCl	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Ácido bórico	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60
Borato de sodio 10 H ₂ O	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Citrato de trisodio 2H ₂ O	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65
Tetronic® 904	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10

[0047] Las mediciones de la actividad de eliminación logarítmica de *C. albicans* se realizaron después de 6 horas a remojo en las soluciones 4-8. La Figura 2 es un gráfico 200 que muestra los resultados medidos trazados. Más particularmente, el gráfico 200 incluye un eje 'x' que incluye las concentraciones de clorhexidina para cada una de las soluciones 4-8 de la Tabla II y un eje 'y' que incluye las mediciones de eliminación logarítmica de *C. albicans* realizadas después del paso de 6 horas a remojo. Tal y como se muestra en la Figura 2, para que una composición alcance una eliminación logarítmica de 2-log o 3-log contra *C. albicans*, la clorhexidina debe incluirse como mucho en 12 ppm y 15 ppm, respectivamente. Estas cantidades de clorhexidina pueden provocar efectos no deseados, como una mayor tinción corneal. La inclusión de Polyquaternium-1 (PQ-1) en las soluciones 4-8 no afecta a la cantidad de clorhexidina necesaria para obtener la eliminación logarítmica deseada de *C. albicans*, pues el PQ-1 tiene escaso efecto sobre *C. albicans* en presencia de un 0,65% de dihidrato de citrato de trisodio.

[0048] En la tercera parte de este ejemplo, se prepararon las soluciones que se muestran en la Tabla III de más abajo y se analizaron de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. Las soluciones de la Tabla III incluyen una solución con 1,05 ppm de alexidina y nada de clorhexidina (52-3), una solución con 5,00 ppm de clorhexidina y nada de alexidina (82-2) y una solución que representa las composiciones de la presente invención y que incluye tanto alexidina como clorhexidina (82-1), con las mismas concentraciones respectivas que las otras soluciones. A modo de comparación, se incluye una cuarta solución (82-4), que contiene una concentración más elevada de alexidina y nada de clorhexidina. Estas soluciones se probaron con una lista FDA completa de microorganismos requerida para las soluciones desinfectantes multifunción para lentes de contacto, de manera que también se añadió *Acanthamoeba*. En la Tabla III puede apreciarse que la solución 82-1 muestra una actividad sinérgica espectacular contra *C. albicans* y cumple todos los demás criterios FDA independientes para las soluciones multifunción para lentes de contacto. Es decir, la eliminación logarítmica de *C. albicans* de la solución 82-1, que es de 3,1 logs, supera ampliamente la suma de eliminación logarítmica de 1,7 de las eliminaciones logarítmicas de las soluciones 82-2 (0,2 log) y 82-3 (1,5 log). En el presente documento, el ratio de sinergia se define como el resultado de la sinergia de la eliminación logarítmica dividido por la suma de las eliminaciones logarítmicas de la alexidina por sí sola y la clorhexidina por sí sola = $3,1/1,7 = 1,82$. Los criterios FDA independientes para las soluciones multifunción para lentes de contacto incluyen una eliminación logarítmica de al menos 3,0 para cada una de las bacterias (*Staph aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*) y una eliminación logarítmica de al menos 1,0 para *C. albicans* y *F. solani*.

TABLA III

Ingredientes	DT1200-82-1	DT1200-82-2	DT1200-82-3	DT1200-82-4
Alexidina 2HCl, ppm	1,05	0	1,05	1,60
Digluconato de Clorhexidina, ppm	5,01	5,00	0	0
Polyquaternium1-Hmw (con un alto peso molecular), ppm	3,00	3,01	3,00	3,00
EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05
NaCl	0,25	0,25	0,25	0,25
Ácido bórico	0,60	0,60	0,60	0,60
Borato de sodio 10 H ₂ O	0,15	0,15	0,15	0,15
Citrato de trisodio 2H ₂ O	0,65	0,65	0,65	0,65
Tetronic® 904	0,10	0,10	0,10	0,10
Staph aureus ATCC 6538; 6 hr; eliminación logarítmica	4,7	3,7	4,7	4,7
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027; 6 hr; eliminación logarítmica	4,7	4,7	4,7	4,7
Serratia marcescens ATCC 13880; 6 hr; eliminación logarítmica	4,6	3,5	4,6	4,6
Candida albicans ATCC 10231; 6 hr; eliminación logarítmica	3,1	0,2	1,5	2,7
Fusarium solani ATCC 36031; 6 hr; eliminación logarítmica	4,6	4,6	4,6	4,6
Acanthamoeba castellanii ATCC 50370; 6 hr; eliminación logarítmica	3,9	2,7	3,4	3,4

EJEMPLO 2

5 **[0049]** En este ejemplo, las soluciones que se muestran en las Tablas IV y V de más abajo se prepararon y se analizaron de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. En este ejemplo, el surfactante Pluronic F87 a 0,05% sustituyó al surfactante Tetronic 904 del Ejemplo 1. Este ejemplo también incluyó un 0,039% de un polímero de viscosidad, el HPMC.

Tabla IV

Ingredientes	DT1110-13-1	DT1110-13-2	DT1110-13-3	DT1110-13-4
Alexidina 2HCl, ppm	1,05	0	1,05	0
Digluconato de Clorhexidina, ppm	1,00	1,00	2,00	2,00
Polyquaternium1- Hmw (con un alto peso molecular), ppm	3,00	3,00	3,00	3,01
EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10
NaCl	0,22	0,22	0,22	0,22
Ácido bórico	0,60	0,60	0,60	0,60
Borato de sodio 10H2O	0,182	0,182	0,182	0,182
Citrato de trisodio 2H2O	0,65	0,65	0,65	0,65
Tetronic 904	0	0	0	0
Pluronic F87	0,05	0,05	0,05	0,05
HPMC	0,0390	0,0391	0,0390	0,0390
Candida albicans ATCC 10231; 6 hr; de eliminación logarítmica	2,6	0,2	2,8	0,3
Suma, alexidina solo + CXG solo	1,8		1,9	
Candida; ratio de sinergia-eliminación logarítmica	1,44		1,47	3,1
Acromobacter sp. AH-2C; 6 hr; eliminación logarítmica	2,7	2,3	4,1	3,1
Suma, alexidina solo + CXG solo	4,7		5,5	

TABLA V

	Ingredientes	DT1110-13-5	DT1110-13-6	DT1110-13-7	DT1110-13-8
5	Alexidina 2HCl, ppm	1,05	0	1,05	1,60
10	Digluconato de Clorhexidina (CXG), ppm	3,00	3,00	0	0
15	Polyquaternium1- Hmw (con un alto peso molecular), ppm	3,00	3,00	3,01	3,01
	EDTA	0,10	0,10	0,10	0,05
20	NaCl	0,22	0,22	0,22	0,25
	Ácido bórico	0,60	0,60	0,60	0,60
25	Borato de sodio 10H ₂ O	0,182	0,182	0,182	0,15
	Citrato de trisodio 2H ₂ O	0,65	0,65	0,65	0,65
30	Tetronic 904	0	0	0	0,10
	Pluronic F87	0,05	0,05	0,05	0
35	HPMC	0,0390	0,0390	0,0390	0
40	Candida albicans ATCC 10231; 6 hr; eliminación logarítmica	2,9	0,3	1,6	3,7
	Suma, alexidina solo + CXG solo	1,9			
45	Candida; ratio de sinergia- eliminación logarítmica	1,53			
50	Achromobacter sp. AH-2C 6 hr; eliminación logarítmica	4,6	3,4	2,4	2,3
55	Suma, alexidina solo + CXG solo	5,8			

60 **[0050]** De nuevo, los resultados demostraron la actividad sinérgica contra *C. albicans* de las soluciones 13-1, 13-3 y 13-5, que representaban las composiciones de la presente invención. La sinergia se observó de manera independiente en 1,00, 2,00 y 3,00 ppm de clorhexidina, todas combinadas por separado con 1,05 ppm de alexidina. No se observó ninguna sinergia con *Achromobacter* AH-2C, aislada del estuche para lentes de un paciente con infiltrado corneal, pero la mayor eliminación contra este organismo que mostró el sistema alexidina-clorhexidina (log 2,7, 4,1 y 4,6) vs. el control de alexidina solo a 1,60 ppm de alexidina (2,3 log) es una característica significativa y
65 positiva, pues se cree que las variedades de *Achromobacter* contribuyen a la producción de infiltrados corneales.

EJEMPLO 3

[0051] En este ejemplo, las soluciones que se muestran en la Tabla VI de más abajo se prepararon y se analizaron de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. En este ejemplo, se utilizó el surfactante Pluronic F87 a un 0,10% junto con un 0,039% de HPMC.

TABLA VI

Ingredientes	DT1110-54-1	DT1110-54-2	DT1110- 54-3	DT1110-54-4
Alexidina 2HCl, ppm	1,05	1,05	0	1,05
Digluconato de Clorhexidina (CXG), ppm	0	1,00	1,00	3,00
Polyquaternium1- Hmw (con un alto peso molecular), ppm	3,00	3,00	3,01	3,0
EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10
NaCl	0,22	0,22	0,22	0,22
Ácido bórico	0,60	0,60	0,60	0,60
Borato de sodio 10H ₂ O	0,182	0,182	0,182	0,182
Citrato de trisodio 2H ₂ O	0,65	0,65	0,65	0,65
Pluronic F87	0,10	0,10	0,10	0,10
HPMC	0,039	0,039	0,039	0,039
Candida albicans ATCC 10231; 6 hr; eliminación logarítmica	1,1	1,5	0,1	3,4
Suma, alexidina solo + CXG solo		1,2		1,4
Ratio de sinergia		1,25		2,43

[0052] De nuevo, los resultados demostraron la actividad sinérgica contra *C. albicans* de las soluciones 54-2 y 54-4, que representaban las composiciones de la presente invención.

EJEMPLO 4

[0053] En este ejemplo, las soluciones que se muestran en las Tablas VII, VIII y IX de más abajo se prepararon y se analizaron de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

TABLA VII

Ingredientes	DT1110-44-1	DT1110-44-2	DT1110- 44-3	DT1110-44-4	DT1110-44-5	DT1110-44-6
Alexidina 2HCl, ppm	1,05	1,05	1,05	X	X	X
Digluconato de Clorhexidina (CXG), ppm	X	1,00	3,00	X	1,00	3,00
Polyquaternium1-Hmw (con un alto peso molecular), ppm	3,00	3,00	3,01	3,00	3,00	3,00
Tetronic 904	0	0	0	0	0	0
EDTA	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
NaCl	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22
Ácido bórico	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Borato de sodio 10H ₂ O	0,182	0,182	0,182	0,182	0,182	0,182
Citrato de trisodio 2H ₂ O	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65
HPMC, %	0,039	0,039	0,039	0,039	0,039	0,039
Candida albicans ATCC 10231 6 hr; eliminación logarítmica	1,3	3,1	2,2	0,1	0,2	0,3
Suma, alexidina solo + CXG solo		1,5	1,6			
Candida, ratio de sinergia-eliminación logarítmica		2,07	1,38			

TABLA VIII

Ingredientes	DT1110-44-7	DT1110-44-8	DT1110- 44-9
Alexidina 2HCl, ppm	1,05	1,05	X
Digluconato de Clorhexidina (CXG), ppm	X	3,00	3,00
Polyquaternium1- Hmw (con un alto peso molecular), ppm	3,00	3,00	3,00
Tetronic 904	0,05	0,05	0,05
EDTA	0,1	0,1	0,1
NaCl	0,22	0,22	0,22
Ácido bórico	0,6	0,6	0,6
Borato de sodio 10H ₂ O	0,182	0,182	0,182
Citrato de trisodio 2H ₂ O	0,65	0,65	0,65
HPMC, %	0,039	0,039	0,039
Candida albicans ATCC 10231 6 hr; eliminación logarítmica	1,9	2,8	0
Suma, alexidina solo + CXG solo		1,9	
Candida, ratio de sinergia-eliminación logarítmica		1,47	

TABLA IX

	Ingredientes	DT1110-44-10	DT1110-44-11	DT1110-44-12	DT1110-44-13	DT1110-44-14	DT1110-44-15
5	Alexidina, ppm	1,05	1,05	1,05	X	X	X
10	Clorhexidina, ppm	X	1,00	3,00	X	1,00	3,00
15	PQ-1 Hmw (con un alto peso molecular), ppm	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
20	Tetronic 904	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	EDTA	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
25	NaCl	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22
	Ácido bórico	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
30	Borato de sodio 10H ₂ O	0,182	0,182	0,182	0,182	0,182	0,182
35	Citrato de trisodio 2H ₂ O	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65
	HPMC, %	0,039	0,039	0,039	0,039	0,039	0,039
40	Candida albicans ATCC 10231 6 hr; eliminación logarítmica	1,6	2	3,2	0,1	0	0,1
45	Suma, alexidina solo + CXG solo		1,6	1,7			
50	Candida, ratio de sinergia - eliminación logarítmica		1,25	1,88			
55							

60 [0054] Este ejemplo demostró que en las soluciones 44-2 y 44-3, que representaban las composiciones de la presente invención, la actividad sinérgica contra *C. albicans* no requiere de la presencia de un surfactante. Este ejemplo también demostró que las concentraciones de la clorhexidina y el surfactante pueden tener influencia en la sinergia resultante, de manera que la sinergia aumenta con 3,00 ppm de clorhexidina y una mayor concentración de surfactante y de manera que la sinergia disminuye con 1,00 ppm de clorhexidina y una mayor concentración de surfactante. Esta misma relación también se observó con el Pluronic F87 en los ejemplos 2 y 3.

65 EJEMPLO 5

5 **[0055]** En este ejemplo, las soluciones que se muestran en las Tablas X y XI de más abajo se prepararon y se analizaron de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. En este ejemplo, se utilizaron diversos surfactantes de Tetronic y Pluronic a un 0,10% junto con HPMC a un 0,039%. Este ejemplo no empleó un diseño que contara con una prueba de sinergia matemáticamente rigurosa, puesto que el objetivo era demostrar que una combinación de alexidina y clorhexidina funciona igual con diversos surfactantes. Además, la solución 64-5 era una repetición de la solución 54-4 y mostró una eliminación logarítmica similar (4,0 log vs. 3,4 log, respectivamente).

TABLA X

Ingredientes	DT1110-64-1	DT1110-64-2	DT1110-64-3	DT1110-64-4
Alexidina 2HCl, ppm	1,05	1,05	1,05	1,05
Digluconato de clorhexidina, ppm	3,00	3,00	3,00	3,00
PQ-1 Hmw (con un alto peso molecular), ppm	3,00	3,00	3,00	3,00
EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10
NaCl	0,22	0,22	0,22	0,22
Ácido bórico	0,60	0,60	0,60	0,60
Borato de sodio 10H ₂ O	0,182	0,182	0,182	0,182
Citrato de trisodio 2H ₂ O	0,65	0,65	0,65	0,65
HPMC	0,039	0,039	0,039	0,039
Tetronic 304	0,10			
Tetronic 904		0,10		
Tetronic 1107			0,10	
Pluronic F87				
Pluronic F127				
Pluronic F68				
C. albicans; 6 hr; eliminación logarítmica	3,5	4,8	4,8	3,9

TABLA XI

	Ingredientes	DT1110-64-5	DT1110-64-6	DT1110-64-7
5	Alexidina 2HCl, ppm	1,05	1,05	1,05
10	Digluconato de clorhexidina, ppm	3,00	3,00	3,00
15	PQ-1 Hmw (con un alto peso molecular), ppm	3,00	3,00	3,00
	EDTA	0,10	0,10	0,10
	NaCl	0,22	0,22	0,22
20	Ácido bórico	0,60	0,60	0,60
	Borato de sodio 10H ₂ O	0,182	0,182	0,182
25	Citrato de trisodio 2H ₂ O	0,65	0,65	0,65
	HPMC	0,039	0,039	0,039
30	Tetronic 304			
	Tetronic 904			
35	Tetronic 1107			
	Pluronic F87	0,10		
40	Pluronic F127		0,10	
	Pluronic F68			0,10
45	C. albicans; 6 hr; eliminación logarítmica	4	4,3	3,3

50

EJEMPLO 6

55 **[0056]** En este ejemplo, las soluciones que se muestran en las Tablas XII y XIII de más abajo se prepararon y se analizaron de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. Las soluciones de la Tabla XII incluían diversas concentraciones de clorhexidina en un rango de entre alrededor de 2,00 ppm y alrededor de 5,00 ppm, mientras que la concentración de alexidina se mantuvo a 1,05 ppm. Las soluciones de la Tabla XIII incluían diversas concentraciones de clorhexidina en un rango de entre alrededor de 2,00 ppm y alrededor de 5,00 ppm, mientras que la concentración de alexidina se mantuvo a 0,80 ppm.

60

65

TABLA XII

Componentes	DT1200-98-1	DT1200-98-2	DT1200-98-3	DT1200-98-4
Alexidina 2HCl, ppm	1,05	1,05	1,05	1,05
Digluconato de clorhexidina, ppm	5,00	4,00	3,00	2,00
PQ-1 Hmw (con un alto peso molecular), ppm	3,00	3,01	3,01	3,01
EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10
NaCl	0,25	0,25	0,25	0,25
Ácido bórico	0,60	0,60	0,60	0,60
Borato de sodio 10H ₂ O	0,182	0,182	0,182	0,182
Citrato de trisodio 2H ₂ O	0,65	0,65	0,65	0,65
Tetronic 904	0,10	0,10	0,10	0,10

TABLA XIII

Componentes	DT1200-98-5	DT1200-98-6	DT1200-98-7	DT1200-98-8
Alexidina 2HCl, ppm	0,80	0,80	0,80	0,80
Digluconato de clorhexidina, ppm	5,00	4,00	3,00	2,00
PQ-1 Hmw (con un alto peso molecular), ppm	3,00	3,01	3,00	3,00
EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10
NaCl	0,25	0,25	0,25	0,25
Ácido bórico	0,60	0,60	0,60	0,60
Borato de sodio 10H ₂ O	0,182	0,182	0,182	0,182
Citrato de trisodio 2H ₂ O	0,65	0,65	0,65	0,65
Tetronic 904	0,10	0,10	0,10	0,10

[0057] Tal y como se muestra en la Tabla XIV de más abajo, de nuevo todas las soluciones de las Tablas XII y XIII proporcionaron, de manera inesperada, eliminaciones logarítmicas de *C. albicans* de 2,4 o más. Esto es coherente con los resultados previos, ya que la solución DT1200-98-1, que contenía las concentraciones más elevadas de

alexidina, 1,05 ppm, y clorhexidina, 5,00 ppm, proporcionó una eliminación logarítmica de 4,1 y, de otro modo, se habría esperado que produjera como mucho una eliminación logarítmica en 6 horas de $1,4 + 0,5 = \log 1,9$, a partir de la sencilla suma de la eliminación logarítmica de la alexidina sola con la misma fórmula (alrededor de 1,4) y la clorhexidina sola con la misma fórmula (alrededor de 0,5). La solución 98-8, que contenía solo 0,80 ppm de alexidina junto con 2,00 ppm de clorhexidina, mostró una eliminación logarítmica de 2,4. A partir de los datos presentados en las figuras 1 y 2, se esperaba que esta solución, sin efecto sinérgico, produjera una eliminación logarítmica de alrededor de 1,1 log. Por consiguiente, la solución mostró una mejoría en la eliminación de alrededor de $2,4 - 1,1 = 1,3$ log.

TABLA XIV

Reducción de log ₁₀ de 6 horas	DT1200-98-1	DT1200-98-2	DT1200-98-3	DT1200-98-4	DT1200-98-5	DT1200-98-6	DT1200-98-7	DT1200-98-8
C. albicans	4,1	4	4,3	3,4	3,4	3,5	3,1	2,4

EJEMPLO 7

[0058] En este ejemplo, las soluciones que se muestran en la Tabla XV de más abajo se prepararon y se analizaron de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. Los resultados demostraron la actividad sinérgica contra *C. albicans* de la solución 20-1, que representaba una composición de la presente invención.

TABLA XV

Ingredientes	DT1200-20-1	DT1200-20-2	DT1200-20-3
Alexidina 2HCl, ppm	0,70	0	0,70
Digluconato de clorhexidina, ppm	1,50	1,50	0
PQ-1 Hmw (con un alto peso molecular), ppm	1,51	1,50	1,50
EDTA	0,10	0,10	0,10
NaCl	0,22	0,22	0,22
Ácido bórico	0,60	0,60	0,60
Borato de sodio 10H ₂ O	0,182	0,182	0,182
Citrato de trisodio 2H ₂ O	0,65	0,65	0,65
Tetronic 904	0,10	0,10	0,10
C. albicans; 6 hr; eliminación logarítmica	1,20	0,30	0,80

[0059] De este modo, reduciendo la concentración de alexidina y combinando la alexidina con una concentración inesperadamente baja de clorhexidina, se forma una composición que muestra actividad sinérgica antimicrobiana contra *C. albicans*. Si bien se pueden incluir uno o más componentes antimicrobianos adicionales, por ejemplo, Polyquaternium-1, en una composición que incluya tanto alexidina como clorhexidina, la presencia del componente antimicrobiano adicional no es necesaria. Así, al utilizar una combinación de alexidina y clorhexidina en concentraciones relativamente bajas, se da un efecto sinérgico que permite una mayor eliminación logarítmica de *C.*

albicans, lo que provoca una disminución de las probabilidades de incidencia o aparición de una tinción corneal y/o de infiltrados. Como resultado de ello, los usuarios de lentes que utilizan las soluciones multifunción para el cuidado de lentes -que incluyen las composiciones descritas anteriormente- pueden sentir una mayor comodidad y tener menos probabilidades de infección, infiltrados, enrojecimiento del ojo y/o enfermedades oculares.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que comprende:
 5 entre 0,5 ppm y 1,3 ppm de alexidina; y
 entre 1,00 ppm y 5,5 ppm de clorhexidina,
 de manera que la composición muestra una actividad sinérgica antimicrobiana contra *Candida albicans*,
 reduciendo la concentración de *Candida albicans* al menos en 1,2 log.
2. La composición oftálmica de la reivindicación 1, que además comprende un agente quelante, preferiblemente
 10 ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), de manera que el EDTA, si estuviera presente, preferiblemente está
 presente con una concentración de entre un 0,05% y un 1% de peso por volumen (o peso en volumen).
3. La composición oftálmica de la reivindicación 1, que además comprende un surfactante.
- 15 4. La composición oftálmica de la reivindicación 1, que además comprende un 'buffer' o agente amortiguador,
 preferiblemente un sistema de amortiguación de ácido bórico y borato.
5. La composición oftálmica de la reivindicación 1, que además comprende un agente tonificante, preferiblemente
 20 cloruro de sodio.
6. La composición oftálmica de la reivindicación 1, que además comprende citrato de sodio.
7. La composición oftálmica de la reivindicación 1, que además comprende un agente o componente potenciador de
 25 la viscosidad.
8. La composición oftálmica de la reivindicación 1, de manera que la alexidina se incluye en una cantidad de entre
 0,70 ppm y 1,15 ppm.
9. La composición oftálmica de la reivindicación 1, de manera que la clorhexidina se incluye en una cantidad de
 30 entre 1,50 ppm y 2,75 ppm.
10. La composición oftálmica de la reivindicación 1, que además comprende entre 0,5 ppm y 5 ppm de
 35 poli[(dimetiliminio)-2-butenio-1,4-diilcloruro], α -[4-[tris(2-hidroxietyl)amonio]-2-butenil]- Ω -[tris(2-hidroxietyl)amonio]-
 dicloruro.
11. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
 40 entre 0,7 ppm y 1,15 ppm de alexidina;
 entre 1,5 ppm y 2,75 ppm de clorhexidina;
 entre 0,5 ppm y 3,3 ppm de poli[(dimetiliminio)-2-butenio-1,4-diilcloruro], α -[4-[tris(2-hidroxietyl)amonio]-2-
 butenil]- Ω -[tris(2-hidroxietyl)amonio]-dicloruro; y
 entre un 0,05% y un 0,15% de peso por volumen de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), de manera que
 la alexidina y la clorhexidina juntas muestran una actividad sinérgica antimicrobiana contra *Candida albicans*,
 reduciendo la concentración de *Candida albicans* entre 1,2 y 4,3 log.
- 45 12. La composición oftálmica de la reivindicación 11, que además comprende entre un 0,05% y un 0,25% de peso
 por volumen de hidroxipropilmetilcelulosa, o entre un 0,039% y un 0,15% de peso por volumen de
 hidroxipropilmetilcelulosa.
13. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
 50 entre 0,5 ppm y 1,15 ppm de alexidina;
 entre 1 ppm y 5,5 ppm de clorhexidina;
 entre 0,5 ppm y 3,3 ppm de poli[(dimetiliminio)-2-butenio-1,4-diilcloruro], α -[4-[tris(2-hidroxietyl)amonio]-2-
 butenil]- Ω -[tris(2-hidroxietyl)amonio]-dicloruro;
 55 entre un 0,04% y un 0,15% de peso por volumen de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA);
 entre un 0,18% y un 0,70% de peso por volumen de cloruro de sodio;
 entre un 0,50% y un 0,66% de peso por volumen de ácido bórico;
 entre un 0,15% y un 0,30% de peso por volumen de borato de sodio;
 entre un 0,22% y un 0,80% de peso por volumen de citrato de sodio;
 entre un 0,03% y un 0,15% de peso por volumen de un surfactante; y
 60 entre un 0,03% y un 0,25% de peso por volumen de un agente o componente potenciador de la viscosidad;
 de manera que la alexidina y la clorhexidina juntas muestran una actividad sinérgica antimicrobiana contra
Candida albicans, reduciendo la concentración de *Candida albicans* entre 1,2 y 4,0 log.
14. Un método para desinfectar una lente de contacto, que comprende:
 65 poner en contacto la lente de contacto con una solución desinfectante que es una composición oftálmica de
 acuerdo con la reivindicación 1, de manera que la solución desinfectante incluye entre 0,07 ppm y 1,3 ppm de

alexidina, entre 1 ppm y 5 ppm de clorhexidina y entre 0,5 ppm y 5 ppm de poli[(dimetiliminio)-2-buteno-1,4-diilcloruro], α -[4-[tris(2-hidroxietil)amonio]-2-butenil]- Ω -[tris(2-hidroxietil)amonio]-dicloruro; y

5 extraer la lente de contacto de la solución desinfectante, de manera que se hace aparente la actividad sinérgica antimicrobiana contra *Candida albicans* y la concentración de *Candida albicans* se reduce al menos en 1,2 log, de manera que el paso de contacto preferiblemente incluye poner en contacto la lente con la solución desinfectante durante al menos seis horas.

10 **15.** El método de la reivindicación 14, de manera que la solución desinfectante además incluye entre un 0,05% y un 1% de peso por volumen de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

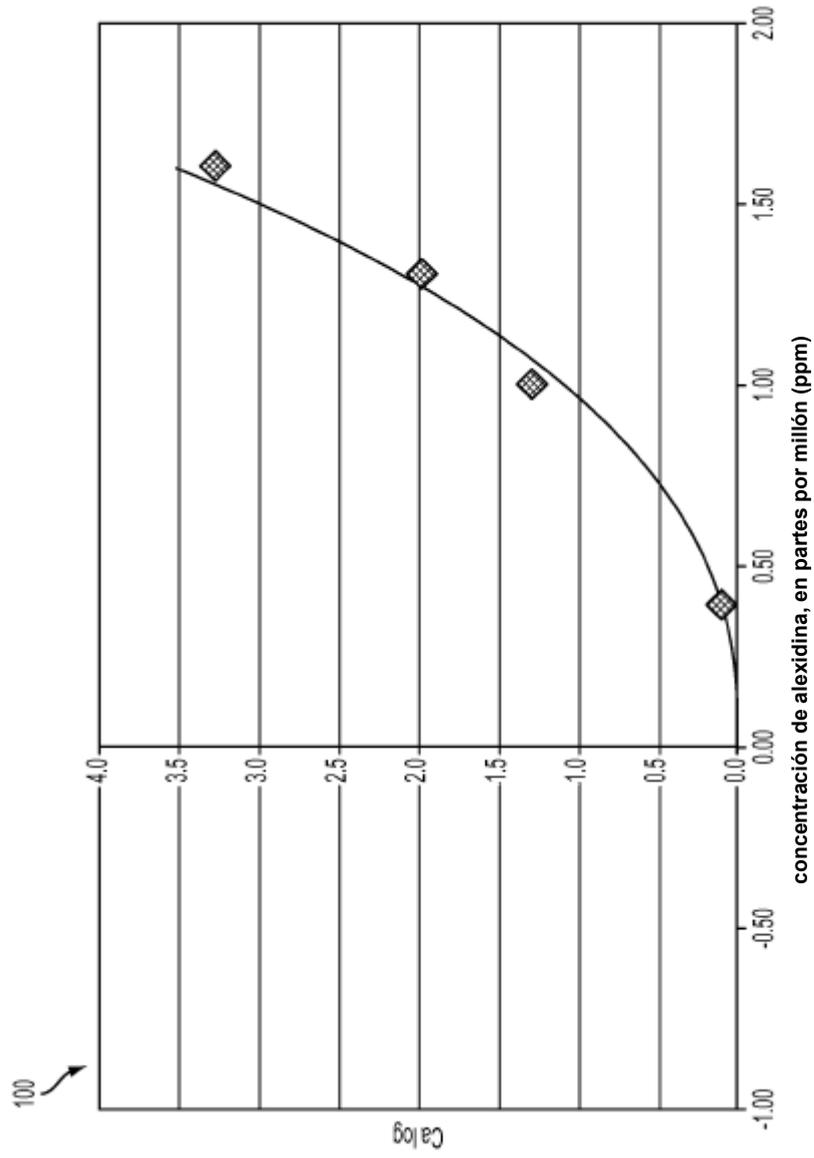


FIG. 1

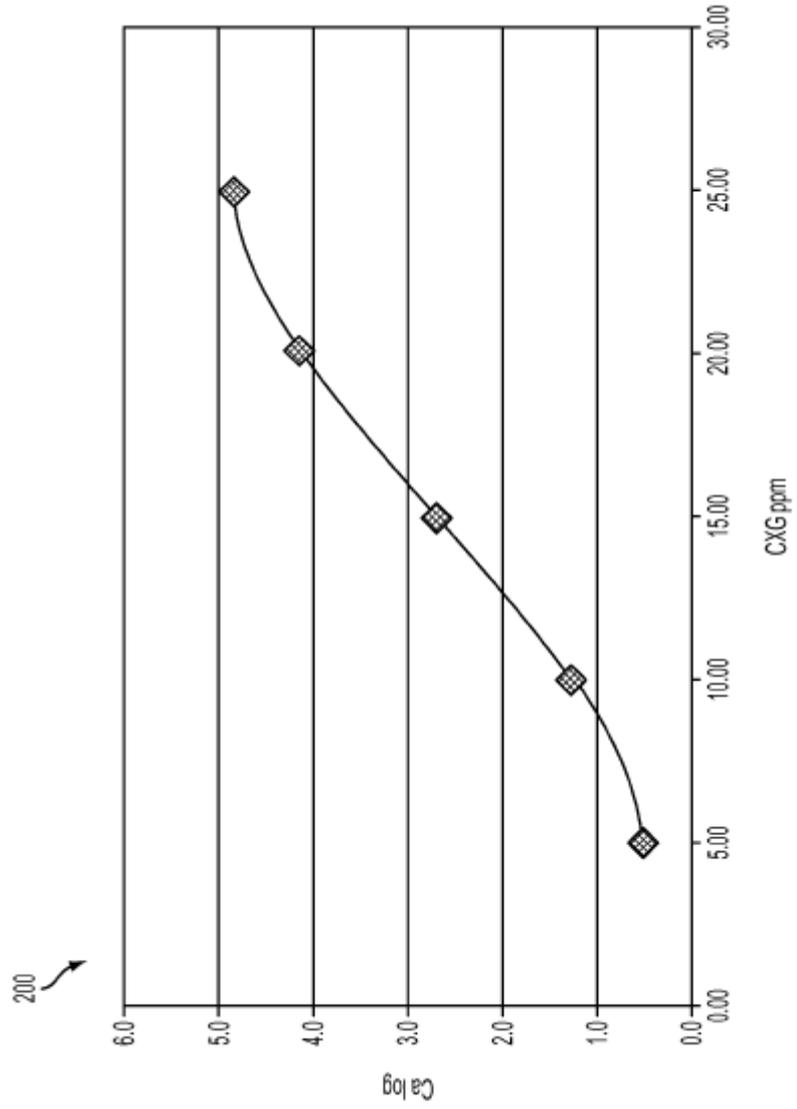


FIG. 2