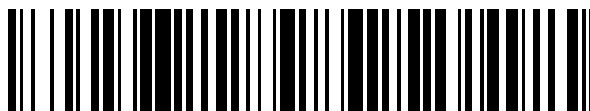


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 094**

51 Int. Cl.:

A01N 25/26 (2006.01)

A61K 31/717 (2006.01)

A61K 31/765 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2015 PCT/IL2015/050987**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16051413**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2015 E 15794317 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3200585**

54 Título: **Método anticontaminante que utiliza liposomas y composiciones que contienen polímeros**

30 Prioridad:

01.10.2014 IL 23492914

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2020

73 Titular/es:

**YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT CO.,
LTD. (100.0%)
at the Weizmann Institute of Science, P.O. Box 95
7610002 Rehovot, IL**

72 Inventor/es:

**KLEIN, JACOB;
GOLDBERG, RONIT;
LIN, WEIFENG y
JAHN, SABRINA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 794 094 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

Método anticontaminante que utiliza liposomas y composiciones que contienen polímeros

5 La presente divulgación, en algunos aspectos de la misma, se refiere a la ciencia de los materiales y, más particularmente, pero no exclusivamente, a composiciones y métodos para reducir la formación de biopelículas sobre una superficie de varios sustratos.

10 La contaminación de superficies por adsorción de material no deseado a partir de los fluidos con los que están en contacto puede conducir a efectos altamente no deseables. El material contaminante puede consistir en una sustancia no viva o en organismos vivos. La contaminación por microorganismos, tales como bacterias, puede representar una amenaza para la salud.

15 Una biopelícula es un grupo de microorganismos, tal como bacterias u hongos, en la que las células se adhieren entre sí sobre una superficie. Las células adherentes con frecuencia están embebidas dentro de una matriz de producción propia compuesta de ADN extracelular, proteínas y polisacáridos. Las células microbianas en una biopelícula son fisiológicamente distintas de las células libres, individuales en un medio líquido, que se denominan células "planctónicas".

20 La formación de biopelículas sobre un sustrato puede facilitarse mediante una "película de acondicionamiento", formada por adsorción de diversas sustancias, tales como proteínas y polisacáridos, sobre la superficie del sustrato. Entonces, los microorganismos pueden ser capaces de adherirse al sustrato en un grado mucho mayor que en ausencia de la película de acondicionamiento.

25 Además de plantear posibles amenazas para la salud, las biopelículas también pueden promover la corrosión. Al actuar como una barrera de difusión que reduce las concentraciones locales de oxígeno, las biopelículas pueden acelerar la corrosión de un sustrato metálico creando una célula de concentración de aireación diferencial. La corrosión y el desgaste causado por la biopelícula puede conducir a daños considerables en los intercambiadores de calor, corrosión inesperada del acero inoxidable y destrucción prematura de membranas y muchos otros alimentos
30 tecnológicos, industriales y caseros.

Las infecciones asociadas con dispositivos médicos en contacto con tejido humano (especialmente dispositivos implantados tales como endoprótesis vasculares o catéteres) generalmente comienzan con la adhesión de bacterias a una superficie y su posterior proliferación, dando como resultado una biopelícula, en la que las bacterias se vuelven
35 altamente resistentes a antibióticos. Por ejemplo, las bacterias neutralizantes en una biopelícula pueden requerir una dosis de antibiótico de 1000 veces en comparación con las bacterias planctónicas [Kostina et al., Biomacromolecules 2012, 13:4164-4170], tales infecciones son frecuentes: se infectan, aproximadamente, el 4 % de todos los injertos vasculares implantados y válvulas cardíacas médicas, el 2 % de las prótesis articulares implantadas y el 5 % de los dispositivos de fijación de fracturas [Kostina et al., Biomacromolecules 2012, 13:4164-4170], El coste de curar tales
40 infecciones puede exceder los 50.000 \$ por caso, aparte del sufrimiento o la morbilidad. Los catéteres en particular con frecuencia se colonizan por bacterias, con infección resultante, sufrimiento y costes. Dichas infecciones representan aproximadamente la mitad de todas las infecciones asociadas a hospital (HAI, por sus siglas en inglés) y son especialmente costosas y difíciles de tratar.

45 Se han realizado esfuerzos para desarrollar materiales que muestren una adhesión reducida de proteínas, con el objetivo de reducir la adhesión de microbios que forman biopelículas, ya que la adhesión microbiana está mediada por proteínas de superficie.

Se ha informado que los hidrogeles formados por copolimerización de monómeros de carboxibetaína con 2- hidroxietil metacrilato (HEMA) muestran bajos niveles de contaminación del plasma sanguíneo [Kostina et al., Biomacromolecules 2012, 13:4164-4170], Se informó que la modificación de membranas de polisulfona (PSf) con
50 polímero de 2-metacriloxietil fosforilcolina (MPC) disminuye la adsorción de proteínas [Ishihara et al., Biomaterials 1999, 20:1553-1559], Otros estudios han asociado las superficies de hidrogel zwitteriónico con propiedades anticontaminantes potenciadas [Schlenoff, Langmuir 2014, 30:9625-9636; Yang et al., J Mat Chem B 2014, 2:577-584],

55 Se han descrito recubrimientos para reducir la formación de biopelículas. En un ejemplo, un recubrimiento anticontaminante polimérico se basó en la agregación de un polímero anfifílico corto de PEG-dopamina de cuatro grupos en partículas y en la unión a la superficie por la química del catecol [Mizrahi et al., Langmuir 2013, 29:10087-10094], Otro ejemplo es el injerto de superficie de un cepillo de poli(oligoetilenglicol metiléter acrilato), que se informó
60 que mejora las propiedades anticontaminantes del poli (2-hidroxietil metacrilato-co-metil metacrilato) [Bozukova et al., Langmuir 2008, 24:6649-6658],

Las lentes de contacto con frecuencia adsorben proteínas del líquido ocular, lo que limita su uso a largo plazo. La proteína acumulada puede conducir a molestias e infección ocular, como se ha informado que la adhesión bacteriana a las lentes de contacto blandas y la formación de biopelículas están asociadas con la queratitis [Bourcier et al., Br J Ophthalmol 2003, 87:834-838; Tam et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 2010, 51:3100-3106],

Tran et al. [Cont Lens Anterior Eye 2012, 35:155-162] describe un intento de modular la adhesión de *P. aeruginosa* a lentes de contacto de hidrogel de silicona potenciando la humectabilidad de la superficie de las lentes usando tensioactivos de poloxámero o de óxido de etileno-óxido de butileno. Se informó que los tensioactivos potencian la humectabilidad, pero no se encontró correlación entre la adhesión de *P. aeruginosa* y la humectabilidad de lentes de contacto.

La solicitud de patente internacional PCT/IL2014/050604 describe hidrogeles con liposomas dispersos en los mismos, que muestran un coeficiente de fricción reducido en comparación con hidrogeles puros.

La solicitud de patente provisional de Estados Unidos 62/012.379 describe soluciones acuosas que comprenden un polímero iónico y liposomas, para enjuagar y/o sumergir en las mismas una lente de contacto y/o para reducir un coeficiente de fricción de una superficie. La Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos 62/012.379 describe además métodos para reducir un coeficiente de fricción de una superficie uniendo un polímero iónico a la superficie y poniendo en contacto el polímero iónico con liposomas, recubriendo de este modo, la superficie con un lípido anfifílico.

La Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2008/038292 y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 20100098749 describen el uso de liposomas de varios fosfolípidos por encima de su temperatura de transición de fase cristalina líquida a fase en gel (T_m , por sus siglas en inglés) para la lubricación de las articulaciones.

Antecedentes en la técnica adicionales incluyen Chen et al. [Polymer 2010, 51:5283-5293],

Los documentos US 2011052656 y US 7824557 se refieren a un proceso que aumenta la eficacia y la efectividad de la introducción de compuestos antimicrobianos en matrices de biopelículas complejas mediante el uso de transportadores de liposomas, eliminando de este modo, la biocontaminación en sistemas industriales de agua, incluyendo tuberías, intercambiadores de calor, condensadores, sistemas de filtración y tanques de almacenamiento de fluidos. Se añaden compuestos antimicrobianos que contienen liposomas a los sistemas de agua propensos a la biocontaminación y la formación de biopelículas. Los liposomas, siendo similares en composición a las membranas o células microbianas, se incorporan fácilmente a la biopelícula existente. Una vez que el compuesto antimicrobiano que contiene los liposomas se arrastra con la matriz de la biopelícula, comienza la descomposición o la desintegración programada de los liposomas. A continuación, el núcleo acuoso biocida se libera para reaccionar directamente con los microorganismos encerrados en la biopelícula. Tras la muerte de los organismos, la matriz de polisacárido/proteína se descompone y da como resultado, de este modo, una reducción de la contaminación del sistema de agua industrial, dando como resultado una mayor transferencia de calor, aumento de flujo, menor depósito de sólidos coloidales y en partículas y productos orgánicos disueltos en la superficie de la membrana de microfiltración, reduciendo, de este modo, la frecuencia y la duración de la limpieza de la membrana y el reemplazo final.

El documento US6132765 se refiere a un vehículo para efectuar el suministro de fármacos a partir de un sustrato sólido. Los hidrogeles cargados con agentes terapéuticos liposómicos, tal como los antibióticos, están unidos covalentemente a la superficie de los sustratos, tal como los dispositivos médicos permanentes, tales como implantes, catéteres. Es particularmente útil en el tratamiento y prevención de la infección mediada por biopelículas con frecuencia asociada con el uso de dispositivos médicos permanentes.

PETER KINGSHOTT ET AL, divulga "Surfaces that resist bioadhesion", CURRENT OPINION IN SOLID STATE AND MATERIALS SCIENCE, REINO UNIDO, (19990801), vol. 4, n.º 4, doi:10.1016/S1359-0286(99)00018-2, ISSN 1359-0286, páginas 403-412.

El documento US 2010/239651 se refiere a un sistema de biodistribución que aumenta la efectividad y eficacia de la introducción de compuestos antimicrobianos en matrices de biopelículas complejas mediante el uso de transportadores de liposomas, eliminando de este modo, la biocontaminación en sistemas industriales de agua, incluyendo tuberías, intercambiadores de calor, condensadores, sistemas de filtración y tanques de almacenamiento de fluidos. Se añaden compuestos antimicrobianos que contienen liposomas a los sistemas de agua propensos a la biocontaminación y la formación de biopelículas. Los liposomas, siendo similares en composición a las membranas o células microbianas, se incorporan fácilmente a la biopelícula existente. Una vez que el compuesto antimicrobiano que contiene los liposomas se arrastra con la matriz de la biopelícula, comienza la descomposición o la desintegración de los liposomas. Posteriormente, se libera el núcleo biocida para reaccionar directamente con los microorganismos encerrados en la biopelícula. Tras la muerte de los organismos, la matriz se descompone y, de este modo, da como resultado la reducción de la contaminación del sistema de agua industrial, dando como resultado una mayor transferencia de calor, aumento de flujo, menor depósito de sólidos coloidales y en partículas y productos orgánicos disueltos en la superficie de la membrana de microfiltración, reduciendo, de este modo, la frecuencia y la duración de la limpieza de la membrana y el reemplazo final.

ANNE DANION ET AL, se refiere a "Antibacterial activity of contact lenses bearing surface-immobilized layers of intact liposomes loaded with levofloxacin", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, WASHINGTON, ESTADOS UNIDOS, (20070101), vol. 96, n.º 9, doi:10.1002/jps.20871, ISSN 0022-3549, páginas 2350 - 2363.

BUDAI ET AL, se refiere a "Gels and liposomes in optimized ocular drug delivery: Studies on ciprofloxacin formulations", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, (20070830), vol. 343, n.º 1-2, doi:10.1016/J.IJPHARM.2007.04.013, ISSN 0378-5173, páginas 34 - 40.

XINMING L ET AL, se refiere a "Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: A review", CONTACT LENS AND ANTERIOR EYE, STOCKTON PRESS, BASINGSTOKE, REINO UNIDO, vol. 31, n.º 2, doi:10.1016/J.CLAE.2007.09.002, ISSN 1367-0484, (20080401), páginas 57 - 64.

HU, X.; HAO, L.; WANG, H. ET AL., se refiere a "Hydrogel Contact lens for extended delivery of ophthalmic drugs", INTERNATIONAL JOURNAL OF POLYMER SCIENCES, (2011), vol. 2011, páginas 1 - 9.

El documento US4348329 se refiere a nuevos fosfolípidos que contienen un sistema di-yne conjugado, preparado por esterificación y/o eterificación de glicerol por técnicas convencionales. Los sistemas di-yne conjugados se pueden reticular por radiación actínica para dar reticulación intermolecular y, en determinados casos, también intramolecular. Las capas delgadas de los fosfolípidos pueden recubrirse sobre sustratos posteriormente para ponerse en contacto con sangre u otros fluidos corporales y reticularse después para dar superficies recubiertas de polímeros que tienen una tendencia reducida a iniciar la coagulación de la sangre, por ejemplo, en comparación con las superficies no tratadas. Las lentes artificiales para el ojo humano tratadas de esta manera tienen una tendencia reducida a causar daño endotelial. Los fosfolípidos también se pueden formar en liposomas y el sistema di-yne conjugado se reticula después. Se pueden incorporar materiales fisiológicamente activos tal como fármacos, enzimas o antígenos en los liposomas que después se pueden usar como formulaciones de liberación prolongada.

El documento EP 0319638 se refiere a una composición y a un método para restaurar la barrera natural de la piel para la pérdida de humedad, mejorando, de este modo, la capacidad de la piel para conservar su humedad. La composición comprende un liposoma, en donde el liposoma comprende un cerebrósido, un fosfolípido y un material colestérico. Se divulgan además composiciones cosméticas y métodos para tratar la piel que comprenden un sistema de suministro de barrera múltiple para aplicar un material biológicamente activo a la piel, comprendiendo el sistema de entrega un liposoma, un material biológicamente activo encapsulado y un gel de ácido poliacrílico injertado con almidón.

El documento US 6103246 se refiere a una composición que es una crema o loción para aplicación tópica a la piel humana. La composición incluye aceite de emú como componente. El aceite de emú generalmente está compuesto de ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido eláidico, ácido oleico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquídico y ácido eicosenoico. La composición también incluye un componente médicamente activo, tal como el ácido láctico o algún otro ácido alfa-hidroxi. El resto de los componentes de la composición son agua, glicerina y una base de emulsión. Los liposomas se pueden incluir en la composición. La composición proporciona una mayor penetrabilidad de la piel debido al aceite de emú.

VERBERNE G ET AL, se refiere a "Liposomes as potential biolubricant additives for wear reduction in human synovial joints", WEAR, ELSEVIER SEQUOIA, LAUSANNE, CH, vol. 268, n.º 7-8, doi:10.1016/J.WEAR.2009.12.037, ISSN 0043-1648, (20100309), páginas 1037 - 1042.

XU J ET AL, se refiere a "Cyclodextrin-containing hydrogels for contact lenses as a platform for drug incorporation and release", ACTA BIOMATERIALIA, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 6, n.º 2, ISSN 1742-7061, (20100201), páginas 486 - 493.

DANION, A.; BROCHU, H. ET AL., se refiere a "Fabrication and characterization of contact lenses bearing surface-immobilized layers of intact liposomes", J BIOMED MATER RES A, (20070130), páginas 41 - 51.

El documento US 2009/039035 se refiere a un proceso que aumenta la efectividad y eficacia de la introducción de compuestos antimicrobianos en matrices de biopelículas complejas mediante el uso de transportadores de liposomas, eliminando de este modo, la biocontaminación en sistemas industriales de agua, incluyendo tuberías, intercambiadores de calor, condensadores, sistemas de filtración y tanques de almacenamiento de fluidos. Se añaden compuestos antimicrobianos que contienen liposomas a los sistemas de agua propensos a la biocontaminación y la formación de biopelículas. Los liposomas, siendo similares en composición a las membranas o células microbianas, se incorporan fácilmente a la biopelícula existente. Una vez que el compuesto antimicrobiano que contiene los liposomas se arrastra con la matriz de la biopelícula, comienza la descomposición o la desintegración programada de los liposomas. A continuación, el núcleo acuoso biocida se libera para reaccionar directamente con los microorganismos encerrados en la biopelícula. Tras la muerte de los organismos, la matriz de polisacárido/proteína se descompone y da como resultado, de este modo, una reducción de la contaminación del sistema de agua industrial, dando como resultado una mayor transferencia de calor, aumento de flujo, menor depósito de sólidos coloidales y en partículas y productos orgánicos disueltos en la superficie de la membrana de microfiltración, reduciendo, de este modo, la frecuencia y la duración de la limpieza de la membrana y el reemplazo final.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un método para inhibir la adsorción de un agente promotor de biocontaminación en una superficie de un sustrato, estando dicho sustrato compuesto por un hidrogel, en donde el método no comprende un método de tratamiento de un cuerpo humano o animal, comprendiendo el método poner en contacto el sustrato con una composición que comprende liposomas y un polímero, en donde dichos liposomas comprenden al menos un fosfolípido, dicho al menos un fosfolípido comprende al menos una fosfatidilcolina y una concentración de fosfolípidos en dichos liposomas en dicha composición está en el intervalo de 1 mM a 150 mM, en donde dichos liposomas se caracterizan por un punto de fusión por debajo de una temperatura de dicha superficie durante dicho contacto y en donde dicho polímero se selecciona del grupo que consiste en ácido hialurónico e hidroxipropilmetilcelulosa.

La presente invención se refiere también a un método para inhibir la formación de biopelículas en una superficie de un sustrato, estando dicho sustrato compuesto por un hidrogel, en donde el método no comprende un método de tratamiento de un cuerpo humano o animal, comprendiendo el método poner en contacto el sustrato con una composición que comprende liposomas y un polímero, en donde dichos liposomas comprenden al menos un fosfolípido, dicho al menos un fosfolípido comprende al menos una fosfatidilcolina y una concentración de fosfolípidos en dichos liposomas en dicha composición está en el intervalo de 1 mM a 150 mM, en donde dichos liposomas se caracterizan por un punto de fusión por debajo de una temperatura de dicha superficie durante dicho contacto y en donde dicho polímero se selecciona del grupo que consiste en ácido hialurónico e hidroxipropilmetilcelulosa.

Preferentemente, dicho contacto comprende incorporar dicha composición que comprende liposomas dentro de dicho hidrogel.

Preferentemente, dicho sustrato se prepara formando dicho hidrogel en presencia de dichos liposomas.

Preferentemente, dicha composición comprende además un hidrogel.

Preferentemente, dicho agente promotor de biocontaminación se selecciona del grupo que consiste en una proteína promotora de biocontaminación y un polisacárido promotor de biocontaminación.

Preferentemente, dicho sustrato es una lente de contacto, comprendiendo el método enjuagar y/o sumergir la lente de contacto en una solución que comprende dichos liposomas, dicho polímero y un transportador acuoso.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

Algunos aspectos de la divulgación se describen en el presente documento, a modo de ejemplo solamente, con referencia a los dibujos adjuntos. Con referencia específica ahora a los dibujos en detalle, se enfatiza que los detalles que se muestran son a modo de ejemplo y con fines de análisis ilustrativo de aspectos de la divulgación. En este sentido, la descripción tomada junto con los dibujos hace evidente a los expertos en la materia cómo pueden ponerse en práctica aspectos de la invención.

En los dibujos:

Únicamente HA+DMPC de la figura 9 y HPMC + DMPC de la figura 10 entran dentro del alcance de la protección.

La FIG. 1 es un gráfico de barras que muestra la adsorción relativa de una proteína (anticuerpo anti-IgG) con un hidrogel de poli(2-hidroxietil metacrilato) reticulado (HEMA puro) y con hidrogeles de poli(2-hidroxietil metacrilato) reticulados cargados con Liposomas de DMPC (dimiristoil fosfatidilcolina) (+DMPC) o liposomas con HSPC (fosfatidilcolina de soja hidrogenada) (+HSPC), así como con alginato, ácido hialurónico (HA), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP) u óxido de polietileno (PEO), o sin un polímero cargado en el hidrogel (polímero WO) (normalizada a la adsorción a una superficie de poliestireno de cultivo de tejidos);

La FIG. 2 es un gráfico de barras que muestra la adsorción relativa de una proteína (anticuerpo anti-IgG) a un hidrogel de poli(2-hidroxietil metacrilato) (HEMA puro) reticulado con EDGMA (dimetacrilato de etilenglicol) al 1 %, 2 % o 4 % y a hidrogeles de poli(2-hidroxietil metacrilato) reticulados con EDGMA al 1 %, 2 % o 4 % y cargados con poli(2-hidroxietil metacrilato) no reticulado (+polímero poliHEMA), con vesículas multilamelares de DMPC (dimiristoilfosfatidilcolina) (+ MLV DMPC) y con vesículas multilamelares de DMPC mezcladas con poli(2-hidroxietil metacrilato) no reticulado (+ poliHEMA/DMPC) (normalizada a la adsorción a una superficie de poliestireno de cultivo de tejidos (TCPS por sus siglas en inglés);

La FIG. 3 es un gráfico de barras que muestra la adsorción relativa de una proteína (anticuerpo anti-IgG) a un hidrogel de poli(2-hidroxietil metacrilato) reticulado (HEMA puro) y a hidrogeles de poli(2-hidroxietil metacrilato) reticulados cargados con DMPC (dimiristoil fosfatidilcolina) (+ DMPC) en forma de vesículas multilamelares (+ MLV, por sus siglas en inglés) o de vesículas unilamelares pequeñas (+ SUV, por sus siglas en inglés) (normalizada a la adsorción a una superficie de poliestireno de cultivo de tejidos (TCPS));

La FIG. 4 es un gráfico de barras que muestra la adsorción relativa de una proteína (anticuerpo anti-IgG) a un hidrogel de ácido metacrílico-óxido de polietileno (MAA-PEO puro) y a un hidrogel de ácido metacrílico-óxido de polietileno cargado con liposomas con dimiristoil fosfatidilcolina (MAA-PEO DMPC) (normalizada a la adsorción a una superficie de poliestireno de cultivo de tejidos (TCPS));

La FIG. 5 es un gráfico de barras que muestra la adsorción relativa de una proteína (anticuerpo anti-IgG) a un

hidrogel de metacrilato de gelatina (Gelatina-MA puro) y a un hidrogel de metacrilato de gelatina cargado con liposomas con dimiristoil fosfatidilcolina (Gelatina-MA + DMPC) (normalizada a la adsorción a una superficie de poliestireno de cultivo de tejidos (TCPS));

La FIG. 6 es un gráfico de barras que muestra la adsorción relativa de una proteína (anticuerpo anti-IgG) con un hidrogel de poli(2-hidroxietil metacrilato) reticulado (HEMA puro) y con hidrogeles de poli(2-hidroxietil metacrilato) reticulados cargados con Liposomas de DMPC (dimiristoil fosfatidilcolina) (+DMPC) o liposomas con HSPC (fosfatidilcolina de soja hidrogenada) (+HSPC), así como con alginato, ácido hialurónico (HA), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), óxido de polietileno (PEO) o gelatina, o sin un polímero cargado en el hidrogel (polímero WO) (normalizada a la adsorción a una superficie de poliestireno de cultivo de tejidos); los hidrogeles se secaron completamente a 37 °C y después se rehidrataron en PBS antes de la adsorción de proteínas);

La FIG. 7 es un gráfico de barras que muestra la adsorción relativa de una proteína (anticuerpo anti-IgG) a un hidrogel de poli(2-hidroxietil metacrilato) (HEMA puro) reticulado con EDGMA (dimetacrilato de etilenglicol) al 1 %, 2 % o 4 % y a hidrogeles de poli(2-hidroxietil metacrilato) reticulados con EDGMA al 1 %, 2 % o 4 % y cargados con poli(2-hidroxietil metacrilato) no reticulado (+polímero poliHEMA), con vesículas multilamelares de DMPC (dimiristoilfosfatidilcolina) (+ MLV DMPC) y con vesículas multilamelares de DMPC mezcladas con poli(2-hidroxietil metacrilato) no reticulado (Mezcla + poliHEMA/DMPC) (normalizada a la adsorción a una superficie de poliestireno de cultivo de tejidos (TCPS)); los hidrogeles se secaron completamente a 37 °C y después se rehidrataron en PBS antes de la adsorción de proteínas);

La FIG. 8 es un gráfico de barras que muestra la adsorción relativa de una proteína (anticuerpo anti-IgG) a un hidrogel de poli(2-hidroxietil metacrilato) reticulado (HEMA puro) y a hidrogeles de poli(2-hidroxietil metacrilato) reticulados cargados con DMPC (dimiristoil fosfatidilcolina) (+ DMPC) en forma de vesículas multilamelares (+ MLV, por sus siglas en inglés) o de vesículas unilamelares pequeñas (+ SUV, por sus siglas en inglés) (normalizada a la adsorción a una superficie de poliestireno de cultivo de tejidos (TCPS)); los hidrogeles se secaron completamente a 37 °C y después se rehidrataron en PBS antes de la adsorción de proteínas);

La FIG. 9 es un gráfico de barras que muestra la adsorción relativa de una proteína (anticuerpo anti-IgG) a las lentes de contacto narafilcon A después del tratamiento al sumergirse en PBS o en una solución de ácido hialurónico (HA), liposomas con dimiristoil fosfatidilcolina (MLV DMPC), o tanto liposomas con ácido hialurónico como con dimiristoil fosfatidilcolina (HA+DMPC); y

La FIG. 10 es un gráfico de barras que muestra la adsorción relativa de una proteína (anticuerpo anti-IgG) a lentes de contacto nelfilcon, filcon II y metafilcon A después del tratamiento al sumergirse en PBS o en una solución de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), liposomas de dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC), o hidroxipropilmetilcelulosa y liposomas de dimiristoil fosfatidilcolina (HPMC+DMPC).

Descripción de aspectos específicos de la divulgación

La presente divulgación, en algunos aspectos de la misma, se refiere a la ciencia de los materiales y, más particularmente, pero no exclusivamente, a composiciones y métodos para reducir la formación de biopelículas sobre una superficie de varios sustratos.

Como se analiza anteriormente, la formación de biopelículas presenta un desafío formidable en medicina y otras prácticas.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que la combinación de liposomas y matriz que contiene hidrogel reduce la absorción de agentes promotores de biocontaminación y, por lo tanto, transmite propiedades antibiocontaminantes (ABF, por sus siglas en inglés) a la matriz. Por lo tanto, los presentes inventores han previsto que la inclusión de liposomas en un sustrato que contiene hidrogel y/o el uso de una composición compuesta de liposomas y un hidrogel en sustratos que no son de hidrogel puede usarse para reducir la absorción de agentes promotores de biocontaminación en la superficie de dichos sustratos e inhibir la formación de biopelículas en tales superficies. Estos hallazgos representan una solución novedosa del desafío de inhibir la formación de biopelículas en una variedad de artículos, tal como artículos médicos, agrícolas y veterinarios.

Como se demuestra en la sección de Ejemplos a continuación, sorprendentemente, se descubrió que el tratamiento de sustratos con liposomas reduce considerablemente la adsorción de agentes promotores de biocontaminación tales como proteínas, de manera simple y eficaz. La adsorción de proteínas está asociada con la formación de biopelículas porque la adsorción de proteínas puede crear una película acondicionadora sobre un sustrato que facilita la fijación de células y/o porque las proteínas son un componente importante de las células.

Refiriéndose ahora a los dibujos, las FIG. 1-8 muestran que cargar varios hidrogeles con liposomas inhibe sorprendentemente la adsorción de proteínas a la superficie del hidrogel. Las FIG. 9 y 10 muestran que la simple inmersión de lentes de contacto en una solución que comprende liposomas inhibe la adsorción de proteínas a la superficie de la lente de contacto.

Además, las FIG. 1, 9 y 10 muestran además que la adición de un polímero a los liposomas en el hidrogel o solución potencia sorprendentemente la inhibición de la adsorción de proteínas. Tal efecto es particularmente sorprendente, ya que se habría esperado que una superficie que comprende lípidos liposómicos y un polímero tendría propiedades

intermedias entre las de una superficie que comprende lípidos solos y una superficie que comprende el polímero solo, en lugar de propiedades antiadsorción superiores a las de la superficie que comprende lípidos y de la superficie que comprende polímeros.

Estos resultados indican que el contacto de un sustrato con liposomas puede reducir eficazmente la adsorción a una superficie, así como la biocontaminación. Los resultados indican además que el efecto de los liposomas se puede potenciar opcionalmente mediante el uso de los liposomas en combinación con un polímero. Debe apreciarse que dicha metodología es simple de realizar y se demostró la eficacia para liposomas y polímeros que son de origen natural y/o se reconocen como no tóxicos. Por lo tanto, la metodología puede utilizarse ventajosamente en una amplia variedad de aplicaciones, incluyendo aplicaciones en las que el sustrato es implantable o de otra manera está en contacto con un cuerpo.

Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que los lípidos de los liposomas promueven la formación de capas de hidratación en la superficie, que sirve como barrera para la adsorción en la superficie. Se cree además que la inclusión de liposomas en un hidrogel da como resultado que los lípidos lleguen a la superficie por difusión y que la inmersión de un sustrato (p. ej., lentes de contacto) en una solución que comprende liposomas da como resultado que los lípidos de la solución se adhieran a la superficie.

Según los resultados presentados en el presente documento, la inhibición de la adsorción y la formación de biopelículas en una amplia variedad de sustratos puede verse afectada, de acuerdo con varios aspectos de la divulgación descritos en el presente documento.

Inhibición de la adsorción:

De acuerdo con un aspecto de la divulgación, se proporciona un método para inhibir la adsorción de un agente promotor de biocontaminación en una superficie de un sustrato. El método, de acuerdo con algunos aspectos de la presente divulgación, se efectúa poniendo en contacto el sustrato con una composición que comprende liposomas.

En el presente documento, la expresión "poner en contacto" abarca la realización de cualquier forma de contacto físico entre dos o más sustancias (p. ej., un sustrato y una composición descritos en el presente documento), incluyendo mezclar, incorporar y/o integrar una sustancia dentro de otra y poner en contacto únicamente en una interfaz entre las sustancias. La expresión "poner en contacto" abarca además la formación de una o más de las sustancias de manera que estén en contacto con la(s) otra(s) sustancia(s) tan pronto como se forme, así como poner en contacto con sustancias preformadas.

La expresión "agente promotor de biocontaminación", como se usa a lo largo del presente documento, se refiere a un agente cuya presencia facilita la formación y/o participa en la formación de una biopelícula (como se define en el presente documento) en una superficie de un sustrato. Se considera que un agente facilita la formación de una biopelícula en una superficie de un sustrato cuando la presencia del agente potencia la formación de una biopelícula en una superficie del sustrato en comparación con la formación de una biopelícula en la misma superficie de un sustrato en ausencia del agente. Se considera que un agente participa en la formación de una biopelícula en una superficie de un sustrato cuando la biopelícula formada en la superficie comprende el agente como una parte de la biopelícula.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, un agente se identifica como un agente promotor de biocontaminación comparando el crecimiento (p. ej., en el transcurso de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días) de una biopelícula (p. ej., *P. aeruginosa*) en la superficie en presencia de un líquido acuoso (p. ej., agua o caldo, opcionalmente a 37 °C) y el agente, con el crecimiento de una biopelícula (en las mismas condiciones) en la superficie en presencia del mismo líquido acuoso (p. ej., agua o caldo) sin el agente. El agente se mezcla opcionalmente dentro del líquido acuoso, o de manera alternativa, se adsorbe en la superficie antes de la exposición de la superficie al líquido acuoso. El crecimiento de la biopelícula se considera como la carga de la biopelícula al final del período de crecimiento (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días) menos la carga inicial de la biopelícula. Opcionalmente, la medición se realiza de manera que la biopelícula inicial sea cero (p. ej., ausente o al menos indetectable), por ejemplo, el microorganismo está en forma planctónica, de manera que el crecimiento de la biopelícula se considera como la carga de la biopelícula al final del período de crecimiento. En algunos aspectos descritos en el presente documento, la carga de la biopelícula se define como un área de la biopelícula.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, la carga de la biopelícula se define como una masa y/o volumen de la biopelícula.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, la carga de la biopelícula se define como un número de células en la biopelícula.

La carga de la biopelícula puede determinarse opcionalmente usando cualquier técnica conocida en la técnica para detectar y cuantificar una cantidad de células y/o microorganismos en una biopelícula.

En algunos de estos aspectos, un agente se considera un agente promotor de biocontaminación si el crecimiento de una biopelícula en su presencia es al menos un 10 % mayor que el crecimiento de una biopelícula en ausencia del agente.

5 En algunos de estos aspectos, un agente se considera un agente promotor de biocontaminación si el crecimiento de una biopelícula en su presencia es al menos un 20 % mayor que el crecimiento de una biopelícula en ausencia del agente.

10 En algunos de estos aspectos, un agente se considera un agente promotor de biocontaminación si el crecimiento de una biopelícula en su presencia es al menos un 50 % mayor que el crecimiento de una biopelícula en ausencia del agente.

15 En algunos de estos aspectos, un agente se considera un agente promotor de biocontaminación si el crecimiento de una biopelícula en su presencia es al menos un 100 % mayor que (p. ej., dos veces) el crecimiento de una biopelícula en ausencia del agente.

20 Ejemplos de agentes promotores de biocontaminación incluyen, sin limitación, una proteína promotora de biocontaminación y un polisacárido promotor de biocontaminación, es decir, cualquier proteína o polisacárido que sea un agente promotor de biocontaminación como se define en el presente documento.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el agente promotor de biocontaminación es una proteína.

25 En algunos aspectos descritos en el presente documento, se considera que el método es capaz de inhibir la adsorción de un agente promotor de biocontaminación cuando el método es capaz de inhibir la adsorción de un agente promotor de biocontaminación seleccionado (p. ej., el agente seleccionado se considera representativo de los agentes promotores de biocontaminación en general). En algunos aspectos, el agente promotor de biocontaminación seleccionado es una proteína. En algunos aspectos, la proteína seleccionada es un anticuerpo que no muestra ninguna afinidad específica con el sustrato (p. ej., un anticuerpo anti-IgG, como se ejemplifica en el presente documento).

30 El término "biopelícula", como se usa a lo largo del presente documento, se refiere a un agregado de células vivas que están pegadas entre sí y/o inmovilizadas en una superficie como colonias. Las células están embebidas con frecuencia dentro de una matriz secretada por ellas mismas de sustancia polimérica extracelular (EPS, por sus siglas en inglés), también conocida como "limo", que es una mezcla polimérica pegajosa de ácidos nucleicos, proteínas y polisacáridos.

35 En el contexto de los presentes aspectos, las células vivas que forman una biopelícula pueden ser células de un microorganismo unicelular, incluyendo procariotas (p. ej., bacterias, microorganismos arqueanos) y eucariotas tales como hongos y protistas (p. ej., algas, euglena, protozoos, dinoflagelados, apicomplexa, tripanosomas, amebas); o células de organismos multicelulares, en cuyo caso la biopelícula puede considerarse como una colonia de células (como en el caso de los organismos unicelulares) o como una forma inferior de un tejido.

40 De acuerdo con algunos aspectos de la presente divulgación, las células son de origen de microorganismos y la biopelícula es una biopelícula de microorganismos, tales como bacterias, microorganismos arqueanos, protistas y hongos. Las células de un microorganismo que crece en una biopelícula son, por lo general, fisiológicamente distintas de las células en la forma "planctónica" del mismo organismo, que, por el contrario, son células sueltas que pueden flotar o nadar en un medio líquido.

45 El término "sustrato" como se usa en el presente documento, es como se describe en el presente documento y, además, se refiere a cualquier superficie, estructura, producto o material que puede soportar, albergar o promover el crecimiento de un microorganismo. El sustrato es opcionalmente una porción de un objeto (p. ej., un artículo de fabricación) que puede soportar, albergar o promover el crecimiento de un microorganismo. Tal porción de un objeto puede abarcar solo una porción de un área del objeto, de manera que una superficie del sustrato represente solo una porción de una superficie del objeto (p. ej., una porción con mayor probabilidad de soportar, albergar o promover el crecimiento de un microorganismo); y/o abarque solo una parte del grosor del objeto (p. ej., a lo largo de un eje perpendicular a una superficie del sustrato y del objeto), de manera que el sustrato no incluya el volumen completo del objeto que se encuentra debajo de una superficie del sustrato (que puede representar la superficie completa del objeto o solo una parte de la superficie del objeto). Ejemplos no limitantes incluyen las paredes internas de un recipiente de almacenamiento (p. ej., una caja, una lata) y/o conducto (p. ej., un tubo, una tubería) para un producto orgánico susceptible al deterioro asociado con la biocontaminación, por ejemplo, comida y/o bebida (p. ej., un recipiente de comida, una tubería de agua), superficies destinadas a entrar en contacto con dicho producto orgánico (p. ej., maquinaria agrícola y/o de procesamiento de alimentos, una superficie de cocina, equipo de purificación de agua) y superficies expuestas a la humedad (p. ej., paredes de baño, componentes de sistemas de agua, superficies externas de viviendas expuestas a la lluvia, superficies en las proximidades de fugas de agua).

65 En algunos aspectos, el sustrato es un dispositivo médico o cualquier otro dispositivo destinado a estar en contacto con un tejido vivo, como se define en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, la frase "dispositivo médico" incluye cualquier material o dispositivo que se use sobre, en, o a través del cuerpo de un sujeto, por ejemplo, en el curso de un tratamiento médico (p. ej., por una enfermedad o lesión). El sujeto puede ser un ser humano o un animal no humano, de modo que la frase "dispositivo médico" abarca dispositivos veterinarios. Los dispositivos médicos incluyen, pero sin limitación, artículos como implantes médicos (incluidos implantes permanentes e implantes transitorios), dispositivos para el cuidado de heridas, dispositivos de administración de fármacos, lentes de contacto y dispositivos de protección de la cavidad corporal y personal. Los implantes médicos incluyen, pero sin limitación, catéteres (p. ej., catéteres urinarios, catéteres intravasculares), puertos de inyección, equipo de intubación, derivaciones de diálisis, tubos de drenaje de heridas, suturas de piel, injertos vasculares, mallas implantables, dispositivos intraoculares, válvulas cardíacas. Los dispositivos para el cuidado de heridas incluyen, pero sin limitación, apósitos generales para heridas, materiales biológicos de injerto, cintas de cierre y apósitos y paños de incisión quirúrgicos. Los dispositivos de administración de fármacos incluyen, pero sin limitación, agujas, parches cutáneos para el suministro de fármacos, parches de suministro de fármacos a través de la mucosa y esponjas médicas. Dispositivos de protección de la cavidad corporal y personal, incluyen, pero sin limitación, tampones, esponjas, guantes quirúrgicos y de examen y cepillos de dientes. Los dispositivos anticonceptivos incluyen, pero sin limitación, dispositivos intrauterinos (DIU), diafragmas y condones.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, la inhibición de la adsorción descrita en el presente documento es para reducir la adhesión de microorganismos patógenos (p. ej., cualquier microorganismo formador de biopelículas descrito en el presente documento que sea potencialmente patógeno) a un dispositivo médico.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, la adsorción del agente promotor de biocontaminación (cualquier agente promotor de biocontaminación descrito en el presente documento) en la superficie del sustrato sometido a un método descrito en el presente documento (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes) se reduce en al menos un 10 % en relación con la adsorción en la superficie del sustrato en ausencia de la composición que comprende liposomas. En algunos aspectos, la adsorción se reduce al menos en un 20 %. En algunos aspectos, la adsorción se reduce al menos en un 30 %. En algunos aspectos, la adsorción se reduce al menos en un 40 %. En algunos aspectos, la adsorción se reduce al menos en un 50 %. En algunos aspectos, la adsorción se reduce al menos en un 60 %. En algunos aspectos, la adsorción se reduce al menos en un 70 %. En algunos aspectos, la adsorción se reduce al menos en un 80 %. En algunos aspectos, la adsorción se reduce al menos en un 90 %.

La reducción de una cantidad de agente promotor de biocontaminación adsorbido puede determinarse opcionalmente usando cualquier técnica conocida en la técnica para detectar y cuantificar una cantidad de agente, incluyendo, sin limitación, usando un agente promotor de biocontaminación marcado (p. ej., como se ejemplifica en el presente documento en la sección de Ejemplos). La reducción se mide opcionalmente poniendo en contacto cada una de las superficies mencionadas anteriormente (p. ej., durante 2 horas) con una solución acuosa (que opcionalmente comprende tampón fosfato, p. ej., Fosfato 0,1 M) del agente promotor de biocontaminación (p. ej., A 37 °C y/o pH 7), seguido de enjuagues repetidos para eliminar el agente no adsorbido (p. ej., como se ejemplifica en la sección de ejemplos en el presente documento). La concentración del agente promotor de biocontaminación en la solución acuosa es opcionalmente 1 µg/ml o la concentración de una solución saturada del agente, cualquiera que sea la menor concentración.

De acuerdo con un aspecto de la divulgación, se proporciona una composición que comprende liposomas (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento), identificada para su uso en la inhibición de la adsorción de un agente promotor de biocontaminación en una superficie de un sustrato (p. ej., de acuerdo con cualquier aspecto de un método correspondiente descrito en el presente documento).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, la composición que comprende liposomas comprende un hidrogel (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, la composición que comprende liposomas es un líquido que comprende los liposomas. En algunos aspectos, el líquido es un líquido acuoso (p. ej., liposomas en agua o en una solución acuosa).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el contacto del sustrato con una composición que comprende liposomas se efectúa aplicando una composición que comprende un hidrogel (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento) y/o una composición que es un líquido (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento) sobre una superficie del sustrato.

En algunos aspectos, la aplicación de una composición sobre una superficie del sustrato se efectúa enjuagando y/o sumergiendo al menos una parte del sustrato en la composición. En algunos de tales aspectos, la composición es un líquido (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento).

Durante todo el presente documento, el término "enjuagar" generalmente se refiere a un breve contacto (p. ej., durante varios segundos) con un líquido, mientras que el término "sumergir" generalmente se refiere a períodos más largos de contacto con un líquido. Sin embargo, ambos términos se refieren al contacto con un líquido, y generalmente se usan

juntos en el presente documento para abarcar todas las formas de contacto con un líquido, por ejemplo, en aspectos en los que la diferencia entre enjuagar y sumergir no tiene importancia particular.

De acuerdo con un aspecto de la divulgación, se proporciona un artículo que comprende un sustrato (como se define en el presente documento) y la composición identificada para su uso en la inhibición de la adsorción de un agente promotor de biocontaminación (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento), aplicándose la composición sobre una superficie del sustrato.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el artículo consiste en el sustrato y la composición aplicada sobre una superficie del mismo.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el sustrato y la composición aplicada sobre una superficie del mismo forman solo una parte del artículo.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el sustrato y la composición aplicada sobre una superficie del mismo forman un componente estructural del artículo. En algunos aspectos, el sustrato y la composición aplicada sobre una superficie del mismo forman solo una parte del artículo. En algunos aspectos, el sustrato y la composición aplicada sobre una superficie del mismo se fabrican como una unidad que se ensambla con otras unidades para formar el artículo.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el artículo es un dispositivo médico (siendo el sustrato es un dispositivo médico o parte de un dispositivo médico, como se describe en el presente documento). En algunos aspectos, el dispositivo médico es un dispositivo diseñado para entrar en contacto con una parte del cuerpo susceptible a la infección, como una porción interna del cuerpo, una membrana mucosa y/o una superficie del ojo. Ejemplos de tales dispositivos médicos incluyen, sin limitación, herramientas e implantes quirúrgicos (que son para entrar en contacto con una parte interna del cuerpo) y lentes de contacto (que son para estar en contacto con una superficie del ojo).

Artículos ejemplares incluyen los siguientes:

Dispositivos médicos tales como, pero sin limitación, marcapasos, válvulas cardíacas, articulaciones de reemplazo, catéteres, puertos de acceso a catéter, tubo de diálisis, bandas gástricas, derivaciones, placas de tornillos, reemplazos artificiales de discos vertebrales, desfibriladores implantables internos, dispositivos de terapia de resincronización cardíaca, monitores cardíacos implantables, dispositivos de reparación del anillo de la válvula mitral, dispositivos de asistencia ventricular izquierda (LAVD, por sus siglas en inglés), corazones artificiales, bombas de infusión implantables, bombas de insulina implantables, endoprótesis vasculares, neuroestimuladores implantables, implantes maxilofaciales, implantes dentales;

Envases o recipientes, por ejemplo, envases y recipientes de alimentos, envases y recipientes de bebidas, envases de dispositivos médicos, envases y recipientes agrícolas (de agroquímicos), envases y recipientes de muestras o de otras muestras biológicas, y cualquier otro envase o recipiente de varios artículos;

Envases de alimentos tales como envases de productos lácteos y/o recipientes para almacenamiento o transporte de productos lácteos;

Dispositivos de almacenamiento y procesamiento de leche tal como, pero sin limitación, recipientes, tanques de almacenamiento, equipos de retención de leche cruda, cintas transportadoras de operaciones de procesamiento de lácteos, paredes de tubos, juntas, juntas de goma, cupones de acero inoxidable, sistemas de tuberías, máquina de llenado, tanques de silos, intercambiadores de calor, equipo de post-pasteurización, bombas, válvulas, separadores y dispositivos de pulverización;

Dispositivo de recogida de energía, por ejemplo, un dispositivo microelectrónico, un dispositivo microelectromecánico, un dispositivo fotovoltaico;

Dispositivos microfluídicos, por ejemplo, microbombas o microválvulas;

Piezas de sellado, por ejemplo, anillos O y similares;

Artículos que tienen una superficie corroible;

Dispositivos agrícolas, como, por ejemplo, los descritos en el presente documento;

Tejidos, por ejemplo, algodones resistentes;

Dispositivos de transporte de combustible;

Elementos de construcción, tal como, pero sin limitación, pinturas, paredes, ventanas, picaportes;

Elementos de sistemas, dispositivos, recipientes, filtros, tubos, soluciones y gases de tratamiento de agua (como para contener y/o transportar y/o tratar medios acuosos o agua); y

Elementos de sistemas, dispositivos, recipientes, filtros, tubos, soluciones y gases de tratamiento de residuos orgánicos (como para contener y/o eliminar y/o transportar y/o tratar residuos orgánicos).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el artículo se caracteriza porque al entrar en contacto con el agente en condiciones promotoras de biocontaminación, una carga de la biopelícula sobre el sustrato se reduce al menos en un 10 % en comparación con una carga de la biopelícula sobre el sustrato cuando carece de la composición (al entrar en contacto con el mismo agente en las mismas condiciones). En algunos aspectos, la carga de la biopelícula se reduce al menos en un 20 %. En algunos aspectos, la carga de la biopelícula se reduce al menos en un 30 %. En

algunos aspectos, la carga de la biopelícula se reduce al menos en un 40 %. En algunos aspectos, la carga de la biopelícula se reduce al menos en un 50 %. En algunos aspectos, la carga de la biopelícula se reduce al menos en un 60 %. En algunos aspectos, la carga de la biopelícula se reduce al menos en un 70 %. En algunos aspectos, la carga de la biopelícula se reduce al menos en un 80 %. En algunos aspectos, la carga de la biopelícula se reduce al menos en un 90 %.

Durante todo el presente documento, la expresión "condiciones promotoras de biopelículas" se refiere a condiciones adecuadas para la formación y el crecimiento de una biopelícula de una célula (p. ej., *P. aeruginosa*), por ejemplo, en donde una superficie está en contacto (p. ej., en el transcurso de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días) con un líquido acuoso (p. ej., agua o caldo, opcionalmente a 37 °C) que contiene tales células.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, la carga de la biopelícula se define como un área de la biopelícula.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, la carga de la biopelícula se define como una masa y/o volumen de la biopelícula.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, la carga de la biopelícula se define como un número de células en la biopelícula.

La carga de la biopelícula puede determinarse opcionalmente usando cualquier técnica conocida en la técnica para detectar y cuantificar una cantidad de células y/o microorganismos en una biopelícula.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el período de tiempo de formación de la biopelícula, después del cual se determina la carga de la biopelícula, se determina de acuerdo con la carga de la biopelícula, por ejemplo, siendo el período de tiempo, un período de tiempo después del cual una biopelícula cubre el 100 %, 50 % o cualquier otro porcentaje predeterminado del área del sustrato en ausencia de inhibición de la formación de biopelículas por contacto con una composición que comprende liposomas. Por ejemplo, si una biopelícula crece hasta cubrir el 50 % de una superficie en ausencia de inhibición de la formación de biopelículas y durante el mismo período de tiempo, una biopelícula crece hasta cubrir el 30 % de una superficie en presencia de inhibición de la formación de biopelículas, entonces la inhibición de la formación de biopelículas puede considerarse que da como resultado una reducción del 40 % (es decir, $(50 \% - 30 \%) / 50 \%$) en la formación de biopelículas.

En el presente documento, la frase "al entrar en contacto con el agente" significa que, además de las condiciones promotoras de biopelículas, también está presente el agente (p. ej., en el líquido acuoso que contiene las células).

Inhibición de la formación de biopelículas:

De acuerdo con un aspecto de la divulgación, se proporciona un método para inhibir la formación de biopelículas en una superficie de un sustrato (como se define en el presente documento en cualquier aspecto y cualquier combinación de aspectos), comprendiendo, el método, poner en contacto (como se describe en cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento) el sustrato con una composición que comprende liposomas.

En algunos aspectos, "inhibir la formación de biopelículas" se refiere a la prevención de la formación de una biopelícula; y/o a una reducción en la tasa de acumulación de una biopelícula; y/o a una reducción en la masa de una biopelícula, el área o el volumen de la biopelícula o en el número de células que forman la biopelícula.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, la inhibición de la adsorción descrita en el presente documento es para reducir la adhesión de microorganismos patógenos (p. ej., cualquier microorganismo formador de biopelículas descrito en el presente documento que sea potencialmente patógeno) a un dispositivo médico. Tal reducción puede dar como resultado la inhibición de la formación de biopelículas, tal como se define en algunos aspectos en el presente documento.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, la formación de biopelículas en la superficie del sustrato sometida a un método descrito en el presente documento (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes) se reduce en al menos un 10 % en relación con la formación de biopelículas en la superficie del sustrato en ausencia de la composición que comprende liposomas. En algunos aspectos, la formación de biopelículas se reduce al menos en un 20 %. En algunos aspectos, la formación de biopelículas se reduce al menos en un 30 %. En algunos aspectos, la formación de biopelículas se reduce al menos en un 40 %. En algunos aspectos, la formación de biopelículas se reduce al menos en un 50 %. En algunos aspectos, la formación de biopelículas se reduce al menos en un 60 %. En algunos aspectos, la formación de biopelículas se reduce al menos en un 70 %. En algunos aspectos, la formación de biopelículas se reduce al menos en un 80 %. En algunos aspectos, la formación de biopelículas se reduce al menos en un 90 %.

La reducción en la formación de biopelículas se determina opcionalmente midiendo una carga de la biopelícula (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento) para una biopelícula

de una célula (p. ej. *P. aeruginosa*) en cada superficie después de haberse sometido a condiciones promotoras de biocontaminación, como se define en el presente (p. ej., en el transcurso de 1,2, 3, 4, 5, 6 o 7 días, o cualquier otro período de tiempo como se describe en el presente).

5 De acuerdo con un aspecto de la divulgación, se proporciona una composición que comprende liposomas (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento), identificada para su uso en la inhibición de la formación de biopelículas en una superficie de un sustrato (p. ej., de acuerdo con cualquier aspecto de un método correspondiente descrito en el presente documento).

10 En algunos aspectos descritos en el presente documento, la composición que comprende liposomas comprende un hidrogel (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, la composición que comprende liposomas es un líquido que comprende los liposomas (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento). En algunos aspectos, el líquido es un líquido acuoso (p. ej., liposomas en agua o en una solución acuosa), de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento.

15 En algunos aspectos descritos en el presente documento, el contacto del sustrato con una composición que comprende liposomas se efectúa aplicando una composición que comprende un hidrogel (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento) y/o una composición que es un líquido (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento) sobre una superficie del sustrato.

20 En algunos aspectos, la aplicación de una composición sobre una superficie del sustrato se efectúa enjuagando y/o sumergiendo al menos una parte del sustrato en la composición. En algunos de tales aspectos, la composición es un líquido (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento).

25 De acuerdo con un aspecto de la divulgación, se proporciona un artículo que comprende un sustrato (como se define en el presente documento) y la composición identificada para su uso en la inhibición de la formación de biopelículas (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento), aplicándose la composición sobre una superficie del sustrato.

30 En algunos aspectos descritos en el presente documento, el artículo consiste en el sustrato y la composición aplicada sobre una superficie del mismo.

35 En algunos aspectos descritos en el presente documento, el sustrato y la composición aplicada sobre una superficie del mismo forman un componente estructural del artículo. En algunos aspectos, el sustrato y la composición aplicada sobre una superficie del mismo se fabrican como una unidad que se ensambla con otras unidades para formar el artículo.

40 En algunos aspectos descritos en el presente documento, el artículo es un dispositivo médico. En algunos aspectos, el dispositivo médico es un dispositivo diseñado para entrar en contacto con una parte del cuerpo susceptible a la infección, como una porción interna del cuerpo, una membrana mucosa y/o una superficie del ojo. Ejemplos de tales dispositivos médicos incluyen, sin limitación, herramientas quirúrgicas, implantes y lentes de contacto.

45 En algunos aspectos descritos en el presente documento, el artículo se caracteriza porque en condiciones promotoras de biocontaminación, una carga de la biopelícula sobre el sustrato se reduce al menos en un 10 % en comparación con una carga de la biopelícula sobre el sustrato cuando carece de la composición (en las mismas condiciones). En algunos aspectos, la carga de la biopelícula se reduce al menos en un 20 %. En algunos aspectos, la carga de la biopelícula se reduce al menos en un 30 %. En algunos aspectos, la carga de la biopelícula se reduce al menos en un 40 %. En algunos aspectos, la carga de la biopelícula se reduce al menos en un 50 %. En algunos aspectos, la carga de la biopelícula se reduce al menos en un 60 %. En algunos aspectos, la carga de la biopelícula se reduce al menos en un 70 %. En algunos aspectos, la carga de la biopelícula se reduce al menos en un 80 %. En algunos aspectos, la carga de la biopelícula se reduce al menos en un 90 %.

55 *Hidrogel y liposomas en composición:*

De acuerdo con un aspecto de la divulgación, se proporciona un método para inhibir la adsorción de un agente promotor de biocontaminación en una superficie de un sustrato (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento) y/o un método para inhibir la formación de biopelículas en una superficie de un sustrato (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento), comprendiendo el método poner en contacto el sustrato con una composición que comprende liposomas y un hidrogel.

65 De acuerdo con un aspecto de la divulgación, se proporciona una composición que comprende liposomas y un hidrogel.

En algunos aspectos, la composición se identifica para su uso en la inhibición de la adsorción de un agente promotor de biocontaminación en una superficie de un sustrato (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento).

5 En algunos aspectos, la composición se identifica para su uso en la inhibición de la formación de biopelículas en una superficie de un sustrato (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento).

10 En algunos aspectos descritos en el presente documento, de acuerdo con cualquiera de los aspectos descritos en el presente documento, el hidrogel comprende liposomas. En algunos aspectos, el hidrogel comprende sustancialmente la totalidad (p. ej., al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %) de los liposomas en la composición.

15 En algunos aspectos descritos en el presente documento, de acuerdo con cualquiera de los aspectos descritos en el presente documento, la composición está en forma de un hidrogel que comprende los liposomas.

20 En algunos aspectos descritos en el presente documento, la inhibición de la adsorción y/o de la formación de biopelículas se realiza aplicando la composición que comprende un hidrogel sobre una superficie del sustrato, poniendo en contacto, de este modo, el sustrato con la composición. Tal un sustrato puede ser cualquier tipo de sustrato descrito en el presente documento.

25 En algunos aspectos descritos en el presente documento, el sustrato no está compuesto de un hidrogel. En algunos aspectos, el sustrato no comprende un hidrogel.

30 Sin quedar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que los sustratos que no están compuestos de un hidrogel y particularmente los sustratos que no comprenden un hidrogel, son particularmente adecuados para ser tratados con una composición que comprende un hidrogel y liposomas como se describe en el presente documento, ya que no pueden ponerse en contacto con los liposomas incorporando los liposomas dentro de un hidrogel en el sustrato, como se describe en el presente documento.

35 En algunos aspectos descritos en el presente documento, la composición está en forma maleable (p. ej., en forma de fluido viscoso), que opcionalmente se puede aplicar sobre una superficie, por ejemplo, al extenderse sobre la superficie. En algunos de tales aspectos, el hidrogel es maleable. En algunos de tales aspectos, la composición comprende una pluralidad de partículas de hidrogel y la composición es maleable debido a la capacidad de las partículas de hidrogel para moverse unas con respecto a otras.

40 En algunos aspectos descritos en el presente documento, la composición se aplica sobre una superficie al formarse (p. ej., de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento) en la superficie. En algunos de tales aspectos, la composición no es maleable.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, se prepara una composición que comprende un hidrogel (p. ej., como parte de un método descrito en el presente documento) formando el hidrogel en presencia de liposomas.

45 En algunos aspectos descritos en el presente documento, formar un hidrogel comprende, por ejemplo, poner en contacto un líquido acuoso con un polímero que forma un hidrogel al entrar en contacto con agua; y/o formar, en un líquido acuoso, un polímero que forma un hidrogel al entrar en contacto con agua (p. ej., mediante la reticulación de un polímero que no forma un hidrogel antes de la reticulación, para formar, de este modo, un polímero reticulado que forma un hidrogel). En algunos aspectos, el líquido acuoso comprende liposomas, formando, de este modo, un hidrogel en presencia de liposomas.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, los liposomas se dispersan por la mayor parte del hidrogel.

55 En algunos aspectos descritos en el presente documento, la formación del hidrogel es de manera que los liposomas, y opcionalmente cualquier otro componente del hidrogel descrito en el presente documento, se dispersan por la mayor parte del hidrogel. En algunos aspectos, la dispersión a través de la mayor parte de un hidrogel se efectúa mediante la reticulación de un polímero en un líquido acuoso homogéneo que comprende los liposomas (y opcionalmente otros componentes del hidrogel descritos en el presente documento), para formar, de este modo, un polímero reticulado que forma un hidrogel.

60 Se presentan ejemplos de procedimientos para formar un hidrogel en presencia de liposomas, que pueden usarse opcionalmente para formar un hidrogel en contacto con liposomas de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento, en la sección de Ejemplos a continuación, así como en la Solicitud de Patente internacional PCT/IL2014/050604.

65 En algunos aspectos descritos en el presente documento, el hidrogel es de tal manera que la inhibición de la adsorción

(cuantificada como un porcentaje en la reducción del agente adsorbido) no cambia sustancialmente después de un ciclo de deshidratación-rehidratación del hidrogel, es decir, deshidratación del hidrogel (p. ej., por liofilización) seguida de rehidratación del hidrogel al contenido de agua antes de la deshidratación. En algunos aspectos, la inhibición de la adsorción no cambia incluso después de más de un ciclo de deshidratación-rehidratación del hidrogel, por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5 e incluso 10 ciclos.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el hidrogel es de tal manera que la inhibición de la formación de biopelículas (cuantificada como un porcentaje en la reducción del tamaño de la biopelícula) no cambia sustancialmente después de un ciclo de deshidratación-rehidratación del hidrogel. En algunos aspectos, la inhibición de la formación no cambia incluso después de más de un ciclo de deshidratación-rehidratación del hidrogel, por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5 e incluso 10 ciclos.

Tal como se usa en el presente documento, la frase "no cambia sustancialmente" se refiere a un valor dentro de un intervalo del 50 % al 150 % de un valor original. Por ejemplo, si la inhibición de la adsorción antes de la deshidratación-rehidratación es del 50 % (es decir, la inhibición logra una reducción del 50 % en la adsorción en relación con un sustrato que no está en contacto con una composición que comprende liposomas) y la inhibición de la adsorción posterior a la deshidratación-rehidratación es del 40 % (es decir, la inhibición logra una reducción del 40 % en la adsorción), la inhibición posterior a la deshidratación-rehidratación es el 80 % de la inhibición original (es decir, el 40 % dividido por el 50 %) y, por lo tanto, se considera que no ha cambiado en el presente documento.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, un valor sin cambios descrito en el presente documento (p. ej., inhibición de la adsorción y/o formación de biopelículas) está en un intervalo del 70 % al 130 % de un valor original. En algunos aspectos, un valor sin cambios está en un intervalo del 80 % al 120 % de un valor original. En algunos aspectos, un valor sin cambios está en un intervalo del 90 % al 110 % de un valor original.

Sustrato de hidrogel con liposomas:

De acuerdo con un aspecto de la divulgación, se proporciona un método para inhibir la adsorción de un agente promotor de biocontaminación en una superficie de un sustrato (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento) y/o un método para inhibir la formación de biopelículas en una superficie de un sustrato (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento), comprendiendo el método poner en contacto un sustrato compuesto por un hidrogel con una composición que comprende liposomas.

En el presente documento, la frase "compuesto de un hidrogel" se refiere a una sustancia (p. ej., un sustrato descrito en el presente documento) en la que al menos una parte de la sustancia consiste en un hidrogel. En algunos de cualquiera de los aspectos correspondientes, la sustancia compuesta por un hidrogel (p. ej., un sustrato compuesto por un hidrogel como se describe en el presente documento) consiste principalmente en un hidrogel, es decir, más del 50 % del volumen del sustrato es un hidrogel. En algunos aspectos descritos en el presente documento, el sustrato consiste en un hidrogel.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, al menos el 50 % de un área de una superficie del sustrato (para la cual se inhibe la adsorción y/o la formación de biopelículas de acuerdo con cualquiera de los aspectos descritos en el presente documento) es una superficie de un hidrogel. En algunos aspectos, al menos el 60 % de un área de la superficie del sustrato es una superficie de un hidrogel. En algunos aspectos, al menos el 70 % de un área de la superficie del sustrato es una superficie de un hidrogel. En algunos aspectos, al menos el 80 % de un área de la superficie del sustrato es una superficie de un hidrogel. En algunos aspectos, al menos el 90 % de un área de la superficie del sustrato es una superficie de un hidrogel. En algunos aspectos, al menos el 99 % de un área de la superficie del sustrato es una superficie de un hidrogel.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el contacto del sustrato con la composición que comprende liposomas comprende incorporar la composición dentro del hidrogel. En algunos de tales aspectos, la composición consiste en los liposomas. En algunos de tales aspectos, la composición consiste en los liposomas y un transportador líquido (p. ej., agua o una solución acuosa).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el sustrato se prepara (p. ej., como parte de un método descrito en el presente documento) formando un hidrogel que comprende liposomas incorporados en y/o sobre el hidrogel, poniendo en contacto, de este modo, el sustrato con los liposomas.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el sustrato compuesto por un hidrogel (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento) se prepara (p. ej., como parte de un método descrito en el presente documento) formando el hidrogel en presencia de liposomas.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, formar un hidrogel comprende, por ejemplo, poner en contacto un líquido acuoso con un polímero que forma un hidrogel al entrar en contacto con agua; y/o formar, en un líquido acuoso, un polímero que forma un hidrogel al entrar en contacto con agua (p. ej., mediante la reticulación de

un polímero que no forma un hidrogel antes de la reticulación, para formar, de este modo, un polímero reticulado que forma un hidrogel). En algunos aspectos, el líquido acuoso comprende liposomas, formando, de este modo, un hidrogel en presencia de liposomas.

5 En algunos aspectos descritos en el presente documento, los liposomas se dispersan por la mayor parte del hidrogel.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, la formación del hidrogel es de manera que los liposomas, y opcionalmente cualquier otro componente del hidrogel descrito en el presente documento, se dispersan por la mayor parte del hidrogel. En algunos aspectos, la dispersión a través de la mayor parte de un hidrogel se efectúa mediante la reticulación de un polímero en un líquido acuoso homogéneo que comprende los liposomas (y opcionalmente otros componentes del hidrogel descritos en el presente documento), para formar, de este modo, un polímero reticulado que forma un hidrogel.

15 Ejemplos de procedimientos para formar un hidrogel en presencia de liposomas, que pueden usarse opcionalmente para formar un hidrogel en contacto con liposomas de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento, se presentan en la sección de Ejemplos en el presente documento, a continuación, así como en la Solicitud de Patente internacional PCT/IL2014/050604.

20 En algunos aspectos descritos en el presente documento, el sustrato se prepara formando el hidrogel del sustrato en presencia de una solución de polímero (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento), opcionalmente además de los liposomas. En algunos aspectos, el polímero no es un polímero que forma un hidrogel, sino más bien un aditivo, por ejemplo, un polímero (p. ej., un polímero hidrófilo y/o no reticulado descrito en el presente documento) que potencia la inhibición de la adsorción y/o de la formación de biopelículas (p. ej., como se describe en el presente documento).

25 En algunos aspectos descritos en el presente documento, un polímero (que no es un polímero que forma un hidrogel) se dispersa por la mayor parte del hidrogel. En algunos aspectos, el polímero que forma un hidrogel se entremezcla con un polímero (p. ej., un polímero reticulado) que forma el hidrogel.

30 En algunos aspectos descritos en el presente documento, la formación del hidrogel es de manera que un polímero (que no es un polímero que forma un hidrogel) se dispersa por la mayor parte del hidrogel. En algunos aspectos, la dispersión a través de la mayor parte de un hidrogel se efectúa mediante la reticulación de un polímero (que forma un polímero tras la reticulación), para formar, de este modo, un polímero reticulado que forma un hidrogel, en un líquido acuoso homogéneo que comprende el polímero que no forma un hidrogel (p. ej., una solución del polímero que no forma un hidrogel), para proporcionar, de este modo, un polímero dispersado en la mayor parte del hidrogel.

Liposomas y lípidos:

40 Los liposomas y/o lípidos de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos descritos en esta sección pueden usarse en el contexto de las divulgaciones descritas en el presente documento.

45 Como se usa en el presente documento y en la técnica, el término "liposoma" se refiere a una vesícula preparada artificialmente que comprende una bicapa compuesta de moléculas de un lípido anfifílico. En un medio acuoso, la bicapa está configurada generalmente de manera que los restos hidrófilos del lípido anfifílico están expuestos al medio en ambas superficies de la bicapa, mientras que los restos lipófilos del lípido se encuentran en la parte interna de la bicapa y, por lo tanto, están menos expuestos al medio. Ejemplos de liposomas que pueden usarse en uno cualquiera de los aspectos descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares.

50 En algunos aspectos descritos en el presente documento, los liposomas comprenden vesículas multilamelares. En algunos aspectos, los liposomas son principalmente (más del 50 por ciento en peso) vesículas multilamelares.

55 En algunos aspectos descritos en el presente documento, los liposomas comprenden vesículas unilamelares pequeñas. En algunos aspectos, los liposomas son principalmente (más del 50 por ciento en peso) vesículas unilamelares pequeñas.

60 En algunos aspectos descritos en el presente documento, los liposomas comprenden vesículas unilamelares grandes. En algunos aspectos, los liposomas son principalmente (más del 50 por ciento en peso) vesículas unilamelares grandes.

Tal como se usa en el presente documento, el término "unilamelar" se refiere a liposomas caracterizados por una única bicapa lipídica. Considerando que el término "multilamelar" se refiere a liposomas caracterizados por múltiples bicapas lipídicas, por ejemplo, bicapas concéntricas.

65 Tal como se usa en el presente documento, la frase "vesícula unilamelar pequeña" se refiere a liposomas unilamelares de menos de 100 nm de diámetro, mientras que la frase "vesícula unilamelar grande" se refiere a liposomas

unilamelares de al menos 100 nm de diámetro.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "lípidos anfífilicos" se refiere a compuestos que comprenden al menos un resto hidrófilo y al menos un resto lipófilo. Los ejemplos de lípidos anfífilicos incluyen, sin limitación, ácidos grasos (p. ej., al menos de 6 átomos de carbono de longitud) tales como fosfolípidos y glicolípidos; esteroides (p. ej., colesterol) y esteroides ácidos.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, poner en contacto un sustrato con la composición que comprende liposomas comprende recubrir la superficie con un lípido anfífilico de los liposomas. Opcionalmente, la superficie está recubierta por una capa de liposomas.

Al entrar en contacto con el sustrato, los lípidos anfífilicos en forma de liposomas pueden reorganizarse opcionalmente en una forma que no sea un liposoma, tal como una capa (p. ej., monocapa lipídica y/o bicapa lipídica) que recubre al menos una parte de una superficie del sustrato.

Tal como se usa en el presente documento, las frases "lípidos anfífilicos de los liposomas", "lípidos anfífilicos de dichos liposomas" se refiere a cualquier lípido anfífilico que esté presente en los liposomas de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento, y abarca tales lípidos incluso si ya no están en un liposoma (p. ej., si el liposoma se destruye).

En el presente documento, el término "fosfolípido" se refiere a un compuesto que comprende un grupo fosfato sustituido o no sustituido y al menos una cadena alquílica (opcionalmente al menos dos cadenas alquílicas) que tiene opcionalmente al menos 5 átomos de carbono de longitud, opcionalmente al menos 7 átomos de longitud y opcionalmente al menos 9 átomos de longitud. La al menos una cadena alquílica es opcionalmente una parte de un grupo acilo (p. ej., un resto de ácido graso) o un grupo alquilo *per se* (p. ej., un resto de alcohol graso). En algunos aspectos, el grupo fosfato y una o dos (opcionalmente dos) cadenas alquílicas (p. ej., acilo o alquilo) están fijadas a un resto de glicerol a través de los átomos de oxígeno de glicerol. El término "fosfolípido" abarca lípidos que tienen una cadena principal de glicerol (fosforilada) (p. ej., fosfolípidos de monoacilglicéridos y/o diacilglicéridos), denominados glicerofosfolípidos; y lípidos que tienen una cadena principal de esfingosina (fosforilada), denominados fosfoesfingolípidos (p. ej., esfingomielinas).

Tal como se usa en el presente documento, el término "glicolípido" abarca lípidos que tienen una cadena principal de glicerol (glicosilada) (p. ej., glicolípidos de monoacilglicéridos y/o de diacilglicéridos), denominados gliceroglicolípidos; y lípidos que tienen una cadena principal de esfingosina (glicosilada), denominados glicoesfingolípidos (p. ej., cerebrósidos, gangliósidos).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el lípido anfífilico comprende un resto hidrófilo que es un resto iónico.

En el presente documento, la frase "resto iónico" se refiere a un resto que comprende al menos un grupo cargado (como se define en el presente documento) e incluye restos aniónicos (que tienen una carga neta negativa), restos catiónicos (que tienen una carga neta positiva) y restos zwitteriónicos (que tienen el mismo número de cargas positivas y negativas, y, por lo tanto, sin carga neta).

Sin quedar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que los restos iónicos son particularmente eficaces para unirse a las moléculas de agua, lo que hace que las moléculas de lípidos que comprenden dichos restos sean particularmente eficaces para promover capas de hidratación cerca de la superficie que pueden servir como barrera para la adsorción sobre la superficie.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el lípido anfífilico de los liposomas comprende al menos un fosfolípido. Los fosfolípidos se caracterizan generalmente por la presencia de un resto iónico que incluye una carga negativa asociado con un átomo de oxígeno en un resto de fosfato (PO^-), aunque pueden existir cargas adicionales.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el fosfolípido es un glicerofosfolípido. En algunos aspectos, el glicerofosfolípido es un diacilglicérido, que comprende dos grupos acilo grasos y un grupo fosfato fijados a una cadena principal de glicerol.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, una concentración de fosfolípidos en liposomas en una composición descrita en el presente documento (p. ej., una solución descrita en el presente documento) está en el intervalo de 0,1 mM a 500 mM. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 0,3 mM a 150 mM. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 1 mM a 50 mM. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 2 mM a 15 mM.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, una concentración de fosfolípidos en liposomas en una composición descrita en el presente documento (p. ej., una solución descrita en el presente documento) está en el intervalo de 0,1 mM a 50 mM. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 0,3 mM a 15 mM.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, una concentración de fosfolípidos en liposomas en una composición descrita en el presente documento (p. ej., una solución descrita en el presente documento) está en el intervalo de 0,3 mM a 500 mM. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 1 mM a 150 mM. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 2 mM a 50 mM.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el lípido anfifílico de los liposomas comprende al menos un átomo cargado negativamente y al menos un átomo cargado positivamente. En algunos aspectos, el lípido anfifílico es zwitteriónico, es decir, la una o más cargas negativas en la molécula están equilibradas por un número igual de carga(s) positiva(s) en la molécula. En algunos aspectos, el lípido anfifílico comprende exactamente una carga negativa y una carga positiva.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el lípido anfifílico de los liposomas comprende al menos un fosfolípido que comprende un grupo fosfoetanolamina o un derivado de N-alquilo del mismo. En algunos aspectos, el fosfolípido es un glicerofosfolípido.

La frase "grupo fosfoetanolamina o derivado de N-alquilo del mismo" se refiere a un grupo $-O-P(=O)(-O^-)-OCH_2CH_2NR'R''R'''$ (o una sal del mismo), en donde R, R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, preferentemente alquilo. En algunos aspectos descritos en el presente documento, los grupos alquilo fijados al átomo de nitrógeno son cada uno independientemente metilo o etilo. En algunos aspectos, el o los alquilos son metilo. El término "fosfoetanolamina" se refiere a un grupo en donde R', R'' y R''' son cada uno hidrógeno. El término "fosfocolina" se refiere a un grupo en donde R', R'' and R''' son cada uno metilo.

Sin quedar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que la distancia entre las cargas positivas y negativas en un grupo fosfoetanolamina o un derivado de N-alquilo del mismo es particularmente adecuada para unir moléculas de agua y/o promover la hidratación.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, un porcentaje molar del fosfolípido descrito en el presente documento (p. ej., en los liposomas descritos en el presente documento) que comprende un grupo fosfoetanolamina o un derivado de N-alquilo del mismo es al menos un 20 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 40 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 50 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 60 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 70 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 80 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 90 %. En algunos aspectos, el fosfolípido consiste en al menos un fosfolípido que comprende un grupo fosfoetanolamina o un derivado de N-alquilo del mismo.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, un porcentaje molar del lípido anfifílico de los liposomas descritos en el presente documento que consiste en al menos un fosfolípido que comprende un grupo fosfoetanolamina o un derivado de N-alquilo del mismo es al menos un 20 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 40 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 50 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 60 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 70 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 80 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 90 %. En algunos aspectos, el lípido anfifílico consiste en al menos un fosfolípido que comprende un grupo fosfoetanolamina o un derivado de N-alquilo del mismo.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el al menos un fosfolípido comprende al menos una fosfatidilcolina.

En el presente documento y en la técnica, el término "fosfatidilcolina" se refiere a un glicerofosfolípido que comprende un grupo fosfocolina y dos grupos acilo grasos unidos a una cadena principal de glicerol (es decir, un diacilglicérido).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el fosfolípido descrito en el presente documento (p. ej., en los liposomas descritos en el presente documento) se caracteriza por un porcentaje molar de fosfatidilcolina (la al menos una fosfatidilcolina descrita en el presente documento) que es al menos un 20 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 40 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 50 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 60 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 70 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 80 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 90 %. En algunos aspectos, el fosfolípido consiste en al menos una fosfatidilcolina.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el lípido anfifílico de los liposomas descrito en el presente documento se caracteriza por un porcentaje molar de fosfatidilcolina (la al menos una fosfatidilcolina descrita en el presente documento) que es al menos un 20 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 40 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 50 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 60 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 70 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 80 %. En algunos aspectos, el porcentaje molar es al menos un 90 %. En algunos aspectos, el lípido anfifílico consiste en al menos una fosfatidilcolina.

- Los grupos acilo grasos en un lípido descrito en el presente documento pueden comprender grupos acilo grasos saturados, grupos acilo grasos monoinsaturados (que tienen un único enlace insaturado) y/o grupos acilo grasos poliinsaturados (que tienen dos o más enlaces insaturados). En algunos aspectos, los enlaces insaturados son dobles enlaces *cis*.
- Ejemplos de grupos acilo grasos saturados adecuados incluyen, sin limitación, lauroilo, miristoilo, palmitoilo y estearoilo.
- Ejemplos de grupos acilo grasos monoinsaturados adecuados incluyen, sin limitación, oleoilo, palmitoleoilo, eicosenoilo, erucoilo, nervonoilo y vaccenoilo.
- Ejemplos de grupos acilo grasos poliinsaturados adecuados incluyen, sin limitación, linoleoilo, α -linolenoilo, γ -linolenoilo, dihomo- γ -linolenoilo, estearidonoilo, eicosatetraenoilo, eicosapentaenoilo, docosapentaenoilo, docosahexaenoilo, araquidonoilo y adrenoilo.
- En algunos aspectos descritos en el presente documento, los grupos acilo grasos se seleccionan del grupo que consiste en grupos acilo grasos saturados y monoinsaturados. En algunos aspectos, los grupos acilo grasos son grupos acilo grasos saturados.
- Sin quedar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que los grupos acilo grasos saturados y monoinsaturados, particularmente los grupos acilo grasos saturados, son relativamente resistentes a las reacciones químicas tal como la oxidación y, por lo tanto, proporcionan un sistema más resiliente.
- En algunos aspectos descritos en el presente documento, al menos el 50 % de los grupos acilo grasos son la misma especie de grupo acilo graso (p. ej., miristoilo, palmitoilo). En algunos aspectos, al menos el 75 % de los grupos acilo grasos son la misma especie de grupo acilo graso. En algunos aspectos, al menos el 90 % de los grupos acilo grasos son la misma especie de grupo acilo graso.
- La 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina es un ejemplo de un fosfolípido que comprende una única especie de grupo acilo graso.
- Es de apreciar que los expertos en la materia pueden determinar las transiciones de fase, p. ej., los puntos de fusión (T_m), de las bicapas lipídicas y los liposomas descritos en el presente documento seleccionando grupos acilo grasos adecuados para su inclusión en los lípidos, por ejemplo, seleccionando grupos acilo grasos relativamente cortos y/o insaturados (p. ej., miristoilo) para obtener un punto de fusión relativamente bajo; y/o seleccionando grupos acilo grasos relativamente largos y/o saturados (p. ej., palmitoilo y/o estearoilo) para obtener un punto de fusión relativamente alto.
- En algunos aspectos descritos en el presente documento, los liposomas descritos en el presente documento se caracterizan por un punto de fusión de transición de fase por debajo de la temperatura ambiente esperada de una superficie a la que se aplican los liposomas (p. ej., como se describe en el presente documento en uno cualquiera de los aspectos correspondientes), de manera que una superficie recubierta por lípidos a la temperatura ambiente esperada (p. ej., aproximadamente 36 °C en una superficie de lente de contacto en contacto con un ojo, aproximadamente 20 °C o 25 °C en un entorno no fisiológico) estarán recubiertos predominantemente por lípidos en una fase líquida.
- En algunos aspectos descritos en el presente documento, los liposomas se caracterizan por un punto de fusión de transición de fase (T_m) por debajo de 37 °C. En algunos aspectos, la T_m está por debajo de 30 °C. En algunos aspectos, la T_m está por debajo de 25 °C. En algunos aspectos, la T_m está por debajo de 20 °C.
- La 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina (T_m = 24 °C) es un ejemplo de un fosfolípido caracterizado por una T_m inferior a 25 °C. Por lo tanto, los liposomas que consisten en dicho fosfolípido se caracterizarán por una T_m de 24 °C. La determinación de una T_m de liposomas que contienen 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina en combinación con uno o más lípidos diferentes está dentro de las capacidades de un experto en la materia.
- En algunos aspectos relacionados con un método descrito en el presente documento, los liposomas descritos en el presente documento se caracterizan por un punto de fusión de transición de fase por debajo de la temperatura de una superficie (p. ej., una temperatura descrita en el presente documento) durante el contacto de los liposomas con la superficie (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento).
- En algunos aspectos descritos en el presente documento, los liposomas en fase líquida muestran un efecto anticontaminante superior en comparación con los liposomas en fase sólida.
- Se ha informado previamente que los recubrimientos lipídicos en una fase líquida proporcionan la hidratación y/o lubricación más eficaz.

Sin embargo, en algunos aspectos descritos en el presente documento en donde los liposomas en fase líquida son superiores a los liposomas en fase sólida en proporcionar un efecto anticontaminante, dicha superioridad es considerablemente mayor que las diferencias en la eficacia de hidratación y/o lubricación entre los liposomas en fase líquida y en fase sólida, por ejemplo, debido a una capacidad superior de los liposomas en fase líquida para recubrir una superficie con un lípido con huecos mínimos en una capa de lípidos en una superficie.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, en donde los liposomas se caracterizan por un punto de fusión de transición de fase (T_m) relativamente alto (p. ej., al menos 37 °C, al menos 30 °C, al menos 25 °C) y/o en donde los liposomas descritos en el presente documento se caracterizan por un punto de fusión de transición de fase por encima de la temperatura de una superficie durante el contacto de los liposomas con la superficie (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento), los liposomas se usan en combinación con un polímero de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento. En algunos de tales aspectos, el polímero comprende regiones hidrófobas en el mismo (p. ej., como se describe en el presente documento).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, los liposomas descritos en el presente documento se caracterizan por una carga superficial, que puede ser una carga superficial positiva o una carga superficial negativa.

Tal como se usa en el presente documento, la frase "carga superficial" se refiere a una carga eléctrica en o cerca de una superficie, como una interfaz de un liposoma con una solución. La frase "carga superficial" abarca una carga eléctrica asociada con un potencial eléctrico en una superficie (p. ej., de manera que un potencial eléctrico positivo en una superficie es indicativo de una carga superficial positiva, mientras que un potencial eléctrico negativo en una superficie es indicativo de una carga superficial negativa); así como una carga eléctrica que está más cerca de una superficie que una carga eléctrica de un signo opuesto (p. ej., como en un zwitterión en el que la carga positiva está más cerca de la superficie que la carga negativa, o *viceversa*), de manera que un ion cerca de la superficie interactuará principalmente con la carga eléctrica cerca de la superficie (debido a la proximidad) en oposición a la carga eléctrica de un signo opuesto. Por ejemplo, los liposomas de fosfatidilcolina muestran generalmente una carga superficial positiva porque la carga positiva del grupo colina está más cerca de la superficie del liposoma que la carga negativa del grupo fosfato.

Opcionalmente, una carga superficial de un liposoma está asociada con una carga neta de las moléculas de lípidos en el liposoma, por ejemplo, un liposoma que comprende lípidos aniónicos tiene una carga superficial negativa y/o un liposoma que comprende lípidos catiónicos tiene una carga superficial positiva.

Como alternativa o de modo adicional, una carga superficial de un liposoma está asociada con un dipolo de moléculas de lípidos (p. ej., moléculas de lípidos zwitteriónicos) en el liposoma, por ejemplo, un liposoma que comprende un lípido zwitteriónico que comprende un grupo fosfocolina puede tener una carga superficial positiva debido a que los grupos amonio cargados positivamente en los grupos fosfocolina están (en promedio) más cerca de la superficie de los liposomas que los grupos fosfato cargados negativamente en los grupos fosfocolina.

El experto será capaz de determinar fácilmente una carga superficial. Por ejemplo, el signo de una carga superficial puede determinarse comparando la propensión de una superficie (p. ej., de un liposoma) a unirse a compuestos aniónicos frente a compuestos catiónicos (p. ej., compuestos de marcado).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, los liposomas se rompen al entrar en contacto con el sustrato (p. ej., en aspectos en los que los liposomas se ponen en contacto con una superficie del sustrato). La ruptura de los liposomas puede dar como resultado, opcionalmente, una bicapa lipídica en los liposomas que se convierte de una geometría curva (p. ej., como en los liposomas relativamente esféricos) a una geometría más plana que complementa la geometría de la superficie del sustrato y/o las moléculas fijadas a la superficie (p. ej., potenciando de este modo la afinidad de los lípidos a la superficie), facilitando de este modo el recubrimiento de la superficie con un lípido (p. ej., como se describe en el presente documento); y/o que da como resultado una superficie recubierta de lípidos más plana y más lisa, lo que puede inhibir adicionalmente la adsorción y/o la formación de biopelículas en la superficie.

Sin quedar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que la ruptura de los liposomas se puede inducir por la afinidad del polímero descrito en el presente documento a los lípidos en el liposoma, de modo que la ruptura de los liposomas permite que una mayor área del polímero entre en contacto con los lípidos, aumentando de este modo una cantidad de interacciones energéticamente favorables entre el polímero y los lípidos.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, los liposomas y el polímero se seleccionan de manera que el polímero seleccionado sea eficaz para romper los liposomas seleccionados.

Polímero:

En algunos aspectos de la divulgación descritos en el presente documento, se utiliza un polímero en combinación con los liposomas descritos en el presente documento.

Durante todo el presente documento, el término "polímero" se refiere a un polímero utilizado en combinación con los liposomas (en oposición, por ejemplo, a un componente de un sustrato y/o hidrogel descrito en el presente documento), a menos que se indique lo contrario.

5 El polímero de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos descritos en esta sección puede usarse en el contexto de las divulgaciones descritas en el presente documento y en combinación con liposomas de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos descritos en el presente documento con respecto a los liposomas.

10 En algunos aspectos descritos en el presente documento relacionados con un método, el método comprende además poner en contacto el sustrato con el polímero.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el contacto del sustrato con el polímero se efectúa antes de poner en contacto el sustrato con la composición que comprende liposomas.

15 En algunos aspectos descritos en el presente documento, el contacto del sustrato con el polímero se efectúa después de poner en contacto el sustrato con la composición que comprende liposomas.

20 En algunos aspectos descritos en el presente documento, el contacto del sustrato con el polímero se efectúa simultáneamente con el contacto del sustrato con la composición que comprende liposomas.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, de acuerdo con cualquiera de los aspectos descritos en el presente documento, la composición que comprende liposomas comprende además el polímero. Dicha composición puede usarse opcionalmente para efectuar el contacto simultáneo del sustrato con la composición y el polímero.

25 En algunos aspectos descritos en el presente documento, la composición que comprende el polímero y los liposomas es un líquido (p. ej., como se describe en el presente documento) y el polímero se disuelve y/o dispersa en el líquido. En algunos aspectos, el polímero se disuelve en el líquido.

30 En algunos aspectos descritos en el presente documento, la composición que comprende el polímero y los liposomas comprende un hidrogel (p. ej., como se describe en el presente documento) y el polímero se dispersa por la mayor parte del hidrogel.

35 En algunos aspectos descritos en el presente documento relacionados con una composición que comprende un hidrogel, la composición se prepara formando el hidrogel en presencia de una solución del polímero. En algunos aspectos, la formación del hidrogel es de tal manera que el polímero se dispersa por la mayor parte del hidrogel.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el polímero utilizado en combinación con los liposomas no es un polímero que forme un hidrogel descrito en el presente documento.

40 En algunos aspectos descritos en el presente documento, el polímero es un polímero no reticulado. En algunos de tales aspectos, el hidrogel se forma a partir de un polímero reticulado y el polímero no reticulado es, por lo tanto, diferente del polímero que forma un hidrogel.

45 En el presente documento, la frase "polímero no reticulado" abarca polímeros en los que un grado de reticulación (p. ej., reticulación covalente) es lo suficientemente bajo como para que las moléculas del polímero (que opcionalmente comprenden una pluralidad de cadenas de polímeros reticulados)) tengan un peso molecular promedio (peso molecular promedio promediado en peso) que no sea más de 10 MDa (10.000.000 Da).

50 En algunos aspectos descritos en el presente documento, un peso molecular promedio (peso molecular promedio promediado en peso) del polímero es 3 MDa (3.000.000 Da) o menos. En algunos aspectos, el peso molecular promedio del polímero es de 1 MDa o menos. En algunos aspectos, el peso molecular promedio del polímero es de 300 kDa o menos. En algunos aspectos, el peso molecular promedio del polímero es de 100 kDa o menos. En algunos aspectos, el peso molecular promedio del polímero es de 30 kDa o menos.

55 En algunos aspectos descritos en el presente documento, el polímero es un polímero hidrófilo.

En el presente documento, la frase "polímero hidrófilo" abarca polímeros que son solubles en agua y/o hinchables en agua.

60 En algunos aspectos descritos en el presente documento, el polímero hidrófilo es soluble en agua.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el polímero hidrófilo es hinchable en agua.

65 En el presente documento, la expresión "soluble en agua" se refiere a una solubilidad de al menos 1 gramo por litro en agua a un pH de 7.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, un polímero soluble en agua tiene una solubilidad de al menos 3 gramos por litro en agua a un pH de 7. En algunos aspectos, la solubilidad es de al menos 10 gramos por litro. En algunos aspectos, la solubilidad es de al menos 30 gramos por litro. En algunos aspectos, la solubilidad es de al menos 100 gramos por litro.

En el presente documento, la expresión "hinchable en agua" se refiere a una capacidad de una sustancia sólida para absorber al menos un 10 por ciento en peso de agua (peso de agua por peso de sólido) al entrar en contacto con agua a un pH de 7.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, un polímero hinchable en agua tiene una capacidad de absorber al menos un 30 por ciento en peso de agua (peso de agua por peso de sólido) al entrar en contacto con agua a un pH de 7. En algunos aspectos, el polímero hinchable en agua tiene una capacidad de absorber al menos un 20 por ciento en peso de agua. En algunos aspectos, el polímero hinchable en agua tiene una capacidad de absorber al menos un 50 por ciento en peso de agua. En algunos aspectos, el polímero hinchable en agua tiene una capacidad de absorber al menos un 100 por ciento en peso de agua. En algunos aspectos, el polímero hinchable en agua tiene una capacidad de absorber al menos un 200 por ciento en peso de agua (el doble del peso del polímero *per se*).

Ejemplos de polímeros hidrófilos incluyen, sin limitación, polipéptidos, tales como gelatina; polímeros hidrófilos no iónicos, tal como poli(2-hidroxietil metacrilato), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (también denominado, en el presente documento, indistintamente "óxido de polietileno" o "PEO, por sus siglas en inglés") y alcohol polivinílico; polímeros iónicos, tal como el ácido polimetacrílico, carboximetil celulosa, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, ácido algínico, goma xantana, quitosano y N-alquil quitosano; y copolímeros de los mismos. El poli(2-hidroxietil metacrilato), la polivinilpirrolidona, el óxido de polietileno y la hidroxipropilmetilcelulosa son polímeros hidrófilos no iónicos ejemplares.

En algunos aspectos descritos en el presente documento relacionados con un polímero, el polímero es un polímero no iónico, por ejemplo, un polímero seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, óxido de polietileno e hidroxipropilmetilcelulosa.

En algunos aspectos descritos en el presente documento relacionados con un polímero, el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa. Como se ejemplifica en el presente documento, tanto los liposomas en fase sólida como en fase líquida en combinación con hidroxipropilmetilcelulosa son eficaces para reducir la adhesión.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el polímero comprende regiones hidrófobas (p. ej., en aspectos en donde los liposomas tienen un punto de fusión relativamente alto y/o tienen un punto de fusión por encima de la temperatura de una superficie con la que se ponen en contacto, como se describe en el presente documento).

Ejemplos de polímeros (p. ej., polímeros hidrófilos) que comprenden regiones hidrófobas incluyen, sin limitación, celulosa (p. ej., HPMC, HPC, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa), poli(vinil metil éter), ácido polimetacrílico y ésteres (p. ej., ésteres metílicos) de los mismos, ésteres de polimetacrilato y/o poli(acrilato) (p. ej., poli(2-hidroxietil metacrilato)).

Tal como se usa en el presente documento, la frase "polímero iónico" se refiere a un polímero que se caracteriza por una densidad de carga de al menos 1 grupo cargado (grupo iónico) por 1 kDa de peso molecular del polímero en un entorno acuoso (p. ej., agua) a pH 7. La frase "polímero iónico" abarca polímeros que tienen una carga neta negativa (también denominados en el presente documento "polímeros aniónicos"), polímeros que tienen una carga neta positiva (también denominados en el presente documento "polímeros catiónicos") y polímeros que no tienen carga neta (también denominados en el presente documento "polímeros zwitteriónicos"), en un ambiente acuoso (p. ej., agua) a pH 7.

Tal como se usa en el presente documento, la frase "polímero hidrófilo no iónico" abarca cualquier polímero hidrófilo (como se define en el presente documento) que no es un polímero iónico (como se define en el presente documento).

Durante todo el presente documento, la frase "grupo cargado" se refiere a cualquier grupo funcional (p. ej., un grupo funcional descrito en el presente documento) que es iónico (como se define en el presente documento), incluyendo, por ejemplo, amina, ácido carboxílico, sulfato, sulfonato, fosfato y fosfonato. Por lo tanto, cada carga eléctrica en un resto o molécula está asociada con un grupo cargado, aunque un único grupo cargado (p. ej., fosfato no sustituido) puede estar asociado con más de una carga eléctrica del mismo signo (p. ej., un dianión, una dicación).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, al menos el 75 % de los grupos iónicos en el polímero iónico tienen la misma carga, es decir, al menos el 75 % de los grupos iónicos son grupos catiónicos o son grupos aniónicos, de manera que el polímero iónico es catiónico o aniónico, respectivamente. En algunos aspectos, al menos el 90 % de los grupos iónicos en el polímero iónico tienen la misma carga. En algunos aspectos, al menos el 95 % de los grupos iónicos en el polímero iónico tienen la misma carga. En algunos aspectos, al menos el 98 % de los grupos iónicos en el polímero iónico tienen la misma carga. En algunos aspectos, al menos el 99 % de los grupos iónicos en

el polímero iónico tienen la misma carga.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, aproximadamente el 50 % de los grupos iónicos en el polímero iónico tienen una carga positiva y aproximadamente el 50 % de los grupos iónicos en el polímero iónico tienen una carga negativa, de manera que el polímero iónico es zwitteriónico.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el polímero iónico tiene de 1 a 6 grupos cargados por 1 kDa. En algunos aspectos, el polímero iónico tiene de 1,5 a 4 grupos cargados por 1 kDa. En algunos aspectos, el polímero iónico tiene de 2 a 3 grupos cargados por 1 kDa.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el polímero iónico se caracteriza por una carga neta (es decir, la diferencia entre el número de grupos aniónicos y el número de grupos catiónicos) de 1 a 6 cargas eléctricas por 1 kDa de peso molecular del polímero. En algunos aspectos, el polímero iónico tiene una carga neta de 1,5 a 4 cargas por 1 kDa. En algunos aspectos, el polímero iónico tiene una carga neta de 2 a 3 cargas por 1 kDa.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el polímero iónico es un polímero aniónico, por ejemplo, un polímero caracterizado por una carga neta negativa de 1 a 6 cargas eléctricas por 1 kDa de peso molecular del polímero.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el polímero iónico es un polímero catiónico, por ejemplo, un polímero caracterizado por una carga neta positiva de 1 a 6 cargas eléctricas por 1 kDa de peso molecular del polímero.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el polímero es un polisacárido. En algunos de tales aspectos, el polisacárido es un polímero iónico. En algunos de tales aspectos, el polisacárido es un polímero no iónico.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "polisacárido" se refiere a un polímero compuesto principalmente (al menos 50 por ciento en peso) de unidades de monosacárido unidas por enlaces glucosídicos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "monosacárido" abarca carbohidratos *per se* (que tienen la fórmula $C_n(H_2O)_n$, en donde n es al menos 3, generalmente de 3 a 10), tal como amino azúcares, en donde al menos un grupo hidroxilo está reemplazado por un grupo amina o amida; azúcares ácidos, en los que uno o dos átomos de carbono se oxidan para formar un grupo carboxilato; monosacáridos acilados, en los que al menos un grupo hidroxilo y/o grupo amina está sustituido por un grupo acilo (p. ej., acetilo); éteres de monosacáridos (p. ej., éteres de celulosa), en los que al menos un grupo hidroxilo está sustituido por un grupo alquilo (p. ej., metilo, carboximetilo, hidroxipropilo); y monosacáridos sulfatados, en los que al menos un grupo hidroxilo está reemplazado por un grupo sulfato.

Ejemplos de monosacáridos incluyen, sin limitación, hexosas (p. ej., D-hexosas y/o L-hexosas) tales como alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, psicosa, fructosa, sorbosa y tagatosa; pentosas (p. ej., D-pentosas y/o L-pentosas) tales como arabinosa, lixosa, xilosa, ribosa, ribulosa y xilulosa; y hexosas tales como ácido glucurónico, ácido irudónico, ácido manurónico, ácido gulurónico, glucosamina y N-alquilo, galactosamina y N-alquilo, N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina y N-acetilgalactosamina, ácido glucurónico y ácido idurónico monosulfatados y disulfatados.

Tal como se usa en el presente documento, la frase "enlace glucosídico" se refiere a un enlace entre un grupo hemiacetal de un compuesto (p. ej., un monómero de monosacárido) y un grupo hidroxilo de otro compuesto (p. ej., otro monómero de monosacárido).

Ejemplos de polisacáridos que son polímeros no iónicos incluyen, sin limitación, dextrano y celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa.

Ejemplos de polisacáridos que son polímeros iónicos incluyen, sin limitación, carboximetil celulosa, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, ácido algínico, goma xantana, quitosano y N-alquil quitosano.

El ácido hialurónico es un polisacárido aniónico que comprende unidades monoméricas de ácido glucurónico aniónicas junto con unidades monoméricas de N-acetilglucosamina no iónicas. El ácido hialurónico es un polímero aniónico ejemplar.

El sulfato de condroitina es un polisacárido aniónico que comprende N-acetilgalactosamina sulfatada aniónica (p. ej., monosulfatada y/o disulfatada), unidades monoméricas de ácido glucurónico y/o ácido idurónico y unidades monoméricas de ácido glucurónico y/o ácido idurónico aniónicas, junto con unidades monoméricas de N-acetilgalactosamina no iónicas.

El ácido algínico es un polisacárido aniónico que comprende unidades monoméricas de ácido anurónico manurónico y ácido gulurónico aniónicas.

La goma xantana es un polisacárido aniónico que comprende unidades monoméricas de ácido glucurónico aniónicas,

junto con unidades monoméricas de glucosa y manosa no iónicas (incluyendo acetilo y/o piruvilo).

El quitosano es un polisacárido catiónico que comprende unidades monoméricas de glucosamina catiónicas, opcionalmente junto con unidades monoméricas de N-acetilglucosamina no iónicas. En el N-alquil quitosano, al menos una parte de las unidades de glucosamina comprende 1, 2 o 3 grupos alquilo, preferentemente alquilo C₁₋₄, fijado al átomo de nitrógeno. En algunos aspectos descritos en el presente documento, los grupos alquilo fijados a los átomos de nitrógeno son cada uno independientemente metilo o etilo. En algunos aspectos, los alquilos son metilo. En algunos aspectos, la unidad monomérica N-alquilada es N-trimetilglucosamina.

En el presente documento, las expresiones "ácido hialurónico", "sulfato de condroitina", "ácido algínico", "goma xantana", "quitosano", "N-alquil quitosano" y cualquier otro compuesto iónico nombrado en el presente documento, abarcan todas las sales de los compuestos nombrados junto con las formas no iónicas (p. ej., formas ácidas de los polisacáridos aniónicos y las formas de base libre de los polisacáridos catiónicos).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el polímero iónico (p. ej., polisacárido iónico) está en forma de sal. En algunos aspectos, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable (p. ej., una sal oftálmicamente aceptable para una aplicación oftálmica descrita en el presente documento).

En algunos aspectos descritos en el presente documento relacionados con un polímero iónico que es un polisacárido, el polisacárido tiene de 0,2 a 1 grupos cargados por resto de monosacárido. En algunos aspectos, el polisacárido tiene de 0,2 a 0,9 grupos cargados por resto de monosacárido. En algunos aspectos, el polisacárido tiene de 0,3 a 0,7 grupos cargados por resto de monosacárido. En algunos aspectos, el polisacárido tiene de 0,4 a 0,6 grupos cargados por resto de monosacárido. En algunos aspectos, el polisacárido tiene aproximadamente 0,5 grupos cargados por resto de monosacárido.

Debe apreciarse que un resto de monosacárido puede comprender más de un grupo cargado (p. ej., un grupo sulfato y un grupo carboxilato).

En algunos aspectos descritos en el presente documento relacionados con un polímero iónico que es un polisacárido, los restos de monosacáridos comprenden no más de un grupo cargado, es decir, 0 o 1 grupo cargado.

En algunos aspectos descritos en el presente documento relacionados con un polímero iónico que es un polisacárido, el polisacárido se caracteriza por una carga neta (es decir, la diferencia entre el número de grupos aniónicos y el número de grupos catiónicos) de 0,2 a 1 cargas eléctricas por resto de monosacárido. En algunos aspectos, la carga neta es de 0,2 a 0,9 cargas eléctricas por resto de monosacárido. En algunos aspectos, la carga neta es de 0,3 a 0,7 cargas eléctricas por resto de monosacárido. En algunos aspectos, la carga neta es de 0,4 a 0,6 cargas eléctricas por resto de monosacárido. En algunos aspectos, la carga neta es de aproximadamente 0,5 cargas eléctricas por resto de monosacárido.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, un peso molecular (p. ej., peso molecular promedio en peso) del polímero está en un intervalo de 5 kDa a 10 MDa. En algunos aspectos, un peso molecular es de 10 kDa a 5 MDa. En algunos aspectos, un peso molecular es de 20 kDa a 2 MDa. En algunos aspectos, un peso molecular es de 50 kDa a 1 MDa.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el peso molecular (peso molecular promedio en peso) es de 5 kDa a 5 MDa. En algunos aspectos, un peso molecular es de 5 kDa a 2 MDa. En algunos aspectos, un peso molecular es de 5 kDa a 1 MDa. En algunos aspectos, un peso molecular es de 5 kDa a 500 kDa. En algunos aspectos, un peso molecular es de 5 kDa a 200 kDa. En algunos aspectos, un peso molecular es de 5 kDa a 100 kDa.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el peso molecular (peso molecular promedio en peso) es de 10 kDa a 10 MDa. En algunos aspectos, un peso molecular es de 20 kDa a 10 MDa. En algunos aspectos, un peso molecular es de 50 kDa a 10 MDa. En algunos aspectos, un peso molecular es de 100 kDa a 10 MDa. En algunos aspectos, un peso molecular es de 200 kDa a 10 MDa. En algunos aspectos, un peso molecular es de 500 kDa a 10 MDa.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el polímero se selecciona para potenciar la afinidad de los liposomas a una superficie del sustrato, es decir, los lípidos liposómicos tienen una mayor afinidad con la superficie en contacto con (p. ej., recubierta por) el polímero que con la superficie en ausencia del polímero.

En algunos aspectos descritos en el presente documento relacionados con un polímero iónico, el polímero iónico se selecciona de manera que los liposomas se caractericen por una carga superficial que tiene un signo opuesto al signo de una carga neta del polímero iónico.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, los liposomas se caracterizan por una carga superficial negativa (p. ej., como se describe en el presente documento en uno cualquiera de los aspectos correspondientes) y el polímero iónico tiene una carga neta positiva (p. ej., como se describe en el presente documento en uno cualquiera

de los aspectos correspondientes). En algunos aspectos, el polímero iónico es un polisacárido que tiene una carga neta positiva (p. ej., un polisacárido catiónico descrito en el presente documento en uno cualquiera de los aspectos correspondientes).

5 En algunos aspectos descritos en el presente documento, los liposomas se caracterizan por una carga superficial positiva (p. ej., como se describe en el presente documento en uno cualquiera de los aspectos correspondientes) y el polímero iónico tiene una carga neta negativa (p. ej., como se describe en el presente documento en uno cualquiera de los aspectos correspondientes). En algunos aspectos, el polímero iónico es un polisacárido que tiene una carga neta negativa (p. ej., un polisacárido aniónico descrito en el presente documento en uno cualquiera de los aspectos correspondientes). En algunos aspectos, el polímero iónico es ácido hialurónico o ácido algínico (opcionalmente sales de hialuronato o alginato, de acuerdo con las definiciones de "ácido hialurónico" y "ácido algínico" utilizadas en el presente documento).

15 En algunos aspectos descritos en el presente documento, el lípido anfifílico de los liposomas comprende al menos un fosfolípido que comprende un grupo fosfoetanolamina o un derivado de N-alquilo del mismo (p. ej., en uno cualquiera de los aspectos correspondientes) y el polímero iónico tiene una carga neta negativa (p. ej., como se describe en el presente documento en uno cualquiera de los aspectos correspondientes). En algunos aspectos, el lípido es una fosfatidilcolina (p. ej., como se describe en el presente documento en uno cualquiera de los aspectos correspondientes). En algunos aspectos, el polímero iónico es un polisacárido que tiene una carga neta negativa (p. ej., un polisacárido aniónico descrito en el presente documento). En algunos aspectos, el polímero iónico es ácido hialurónico o ácido algínico.

25 En algunos aspectos descritos en el presente documento, una concentración de polímero en una composición descrita en el presente documento está en un intervalo de 0,01 a 100 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 0,03 a 100 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 0,1 a 100 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 0,3 a 100 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 1 a 100 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 3 a 100 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 10 a 100 mg/ml.

30 En algunos aspectos descritos en el presente documento, una concentración de polímero en una composición descrita en el presente documento está en un intervalo de 0,01 a 30 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 0,03 a 30 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 0,1 a 30 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 0,3 a 30 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 1 a 30 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 3 a 30 mg/ml.

35 En algunos aspectos descritos en el presente documento, una concentración de polímero en una composición descrita en el presente documento está en un intervalo de 0,01 a 10 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 0,03 a 10 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 0,1 a 10 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 0,3 a 10 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 1 a 10 mg/ml.

45 En algunos aspectos descritos en el presente documento, una concentración de polímero en una composición descrita en el presente documento es inferior a 3 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,01 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,03 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,1 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,3 mg/ml.

50 En algunos aspectos descritos en el presente documento, una concentración de polímero en una composición descrita en el presente documento es inferior a 1 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,01 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,03 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,1 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,3 mg/ml.

55 En algunos aspectos descritos en el presente documento, una concentración de polímero en una composición descrita en el presente documento es inferior a 0,5 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,01 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,03 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,1 mg/ml.

En el presente documento, para uno cualquiera de los aspectos y para cualquier combinación de los mismos, una composición que comprende liposomas (opcionalmente combinada con un hidrogel y/o un polímero) debe considerarse como "composición antibiocontaminante (ABF)".

60 *Lentes de contacto y queratitis:*

65 De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para inhibir la formación de biopelículas en una lente de contacto, comprendiendo el método enjuagar y/o sumergir la lente de contacto en una solución que comprende liposomas y un transportador acuoso. El método está opcionalmente de acuerdo con un método para inhibir la formación de biopelículas en una superficie de un sustrato (de acuerdo con cualquiera de los aspectos

correspondientes descritos en el presente documento), en donde el sustrato es una lente de contacto.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el método es para inhibir la formación de una biopelícula de un microorganismo patógeno asociado con la queratitis.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para tratar la queratitis en un sujeto que usa lentes de contacto que lo necesite, comprendiendo el método enjuagar y/o sumergir una lente de contacto en una solución que comprende liposomas y un transportador acuoso (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento), antes de la colocación de la lente de contacto en un ojo del sujeto.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona un uso de una solución que comprende liposomas y un transportador acuoso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la queratitis en un sujeto que usa lentes de contacto que lo necesite, comprendiendo el tratamiento enjuagar y/o sumergir una lente de contacto en una solución que comprende liposomas y un transportador acuoso (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento), antes de la colocación de la lente de contacto en un ojo del sujeto.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona una solución que comprende liposomas y un transportador acuoso (de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento), para su uso en el tratamiento de la queratitis en un sujeto que usa lentes de contacto que lo necesite, comprendiendo el tratamiento enjuagar y/o sumergir la lente de contacto en una solución que comprende liposomas y un transportador acuoso, antes de la colocación de la lente de contacto en un ojo del sujeto.

Sin quedar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que una solución que inhibe la formación de biopelículas (p. ej., de acuerdo con cualquiera de los aspectos correspondientes descritos en el presente documento) es útil en el tratamiento de la queratitis, incluso si la solución no tiene un efecto directo sobre el patógeno responsable en el sitio de la infección en el ojo, ya que la inhibición de la formación de biopelículas en las lentes de contacto reduce la probabilidad y/o el grado de reinfección, facilitando, de este modo, la recuperación y/o reduce el riesgo de inicio de queratitis (p. ej., como tratamiento profiláctico). Además, se cree que el patógeno en el sitio de la infección puede eliminarse por el flujo de líquido lagrimal, por una respuesta inmunitaria y/o por terapia, por ejemplo, por la acción de un fármaco (p. ej., la administración de un agente antimicrobiano adecuado) y que la eficacia terapéutica de dicha eliminación del patógeno se potencia mediante la inhibición de la formación de biopelículas en la lente de contacto.

En algunos aspectos descritos en el presente documento relacionados con la queratitis, de acuerdo con cualquiera de los aspectos descritos en el presente documento, la queratitis está asociada con el uso de lentes de contacto (p. ej., diagnosticada por un médico como asociada con el uso de lentes de contacto, por ejemplo, basándose en los síntomas de un usuario de lentes de contacto y/o en el patógeno infeccioso).

Ejemplos de microorganismos patógenos asociados con la queratitis (así como la queratitis asociada con las lentes de contacto) incluyen, sin limitación, amebas (p. ej., *Acanthamoeba*), bacterias (p. ej., *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) y hongos (p. ej., *Fusarium*).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, de acuerdo con cualquiera de los aspectos descritos en el presente documento, la solución comprende además al menos un polímero. En algunos aspectos, el polímero es un polímero hidrófilo. En algunos aspectos, el polímero hidrófilo es un polímero soluble en agua. En algunos aspectos, el polímero soluble en agua está completamente disuelto, es decir, la concentración de polímero es igual o inferior al punto de saturación.

Sin quedar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que la inclusión de vesículas unilamelares pequeñas y/o polímero disuelto (a diferencia de otra forma de liposoma y/o polímero) permite efectos mínimos sobre la transparencia de la lente de contacto, debido a la dispersión de luz relativamente baja por vesículas unilamelares pequeñas y/o moléculas de polímero disueltas en comparación con partículas más grandes.

En algunos aspectos descritos en el presente documento relacionados con una lente de contacto y/o queratitis, los liposomas se caracterizan por un punto de fusión de transición de fase (T_m) por debajo de 37 °C. En algunos aspectos, la T_m está por debajo de 36 °C. En algunos aspectos, la T_m está por debajo de 35 °C. En algunos aspectos, la T_m está por debajo de 34 °C. En algunos aspectos, la T_m está por debajo de 32 °C. En algunos aspectos, la T_m está por debajo de 30 °C. En algunos aspectos, la T_m está por debajo de 25 °C. En algunos aspectos, la T_m está por debajo de 20 °C.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, una concentración de polímero en la solución está en un intervalo de 0,01 a 10 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 0,03 a 10 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 0,1 a 10 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración está en un intervalo de 0,3 a 10 mg/ml.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, una concentración de polímero en la solución es inferior a 3 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,01 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,03 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,1 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,3 mg/ml.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, una concentración de polímero en la solución es inferior a 1 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,01 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,03 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,1 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,3 mg/ml.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, una concentración de polímero en la solución es inferior a 0,5 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,01 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,03 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,1 mg/ml. En algunos aspectos, la concentración es al menos 0,3 mg/ml.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, una viscosidad de la solución no es más de 1 Pa.s ((1000 cP) (centipoise)). En algunos aspectos, la viscosidad no es más de 0,5 Pa.s (500 cP). En algunos aspectos, la viscosidad no es más de 0,2 Pa.s (200 cP). En algunos aspectos, la viscosidad no es más de 0,1 Pa.s (100 cP). En algunos aspectos, la viscosidad no es más de 0,05 Pa.s (50 cP). En algunos aspectos, la viscosidad no es más de 0,02 Pa.s (20 cP). En algunos aspectos, la viscosidad no es más de 0,01 Pa.s (10 cP). En algunos aspectos, la viscosidad no es más de 0,005 Pa.s (5 cP). En algunos aspectos, la viscosidad no es más de 0,003 Pa.s (3 cP). En algunos aspectos, la viscosidad no es más de 0,002 Pa.s (2 cP).

En el presente documento, las viscosidades de una solución se determinan a una temperatura de 20 °C y a una velocidad de corte de 1 segundo⁻¹ (a menos que se indique lo contrario).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el transportador es un transportador oftálmicamente aceptable. En algunos de tales aspectos, se puede dejar que la solución permanezca en la lente de contacto después del enjuague y/o inmersión en la solución, ya que la solución residual no dañará el ojo cuando se coloque la lente de contacto en el ojo.

En el presente documento, la frase "transportador oftálmicamente aceptable" se refiere a un transportador o diluyente que no causa irritación significativa a un sujeto cuando se pone en contacto con un ojo (p. ej., córnea y/o esclerótica) del sujeto y no anula la actividad y propiedades de los liposomas (y el polímero, si está presente) en la solución (p. ej., su capacidad para inhibir la formación de biopelículas en la superficie de una lente de contacto).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, El transportador no es un transportador oftálmicamente aceptable. Ejemplos de transportadores adecuados incluyen, sin limitación, transportadores que comprenden un conservante y/o una concentración de conservante que no es oftálmicamente aceptable. Tales portadores pueden ser adecuados, por ejemplo, para sumergir una lente de contacto durante un período de tiempo prolongado y/o para almacenarla durante un período de tiempo prolongado, mientras limita el riesgo de crecimiento bacteriano en la solución. Generalmente, una solución que comprende dicho transportador se enjuaga con una solución de líquido oftálmicamente aceptable (p. ej., agua, solución salina) antes de colocar la lente de contacto en el ojo.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, la solución comprende un tampón, (p. ej., borato y/o fosfato), por ejemplo, tal que la solución tenga un pH de aproximadamente 6,5 a 7,6).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, la solución está formulada como una solución adecuada para el almacenamiento de lentes de contacto (p. ej., lentes de contacto de hidrogel), por ejemplo, como se conoce en la técnica.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, una lente de contacto se envasa en un material de envasado (p. ej., un blíster) y se sumerge en la solución contenida en un material de envasado. En algunos aspectos, la lente de contacto es una lente de contacto de hidrogel y la solución es una solución adecuada para el almacenamiento de lentes de contacto de hidrogel, por ejemplo, como se conoce en la técnica.

Sin quedar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que el envasado de una lente de contacto sumergida en la solución que comprende liposomas (opcionalmente con un polímero, como se describe en el presente documento) proporciona tiempo suficiente para que los lípidos liposómicos (y opcionalmente también el polímero) cubran la superficie de la lente de contacto, como se describe en el presente documento en uno cualquiera de los aspectos correspondientes y evita la necesidad de que un usuario de la lente de contacto ponga en contacto la lente de contacto con la solución.

El hidrogel puede comprender cualquier material conocido en la técnica para su uso en hidrogeles de lentes de contacto. Ejemplos de tales materiales de hidrogel incluyen, sin limitación, alphafilcon (p. ej., alphafilcon A), asmocon (p. ej., asmocon A), balafilcon (p. ej., balafilcon A), bufilcon (p. ej., bufilcon A), comfilcon (p. ej., comfilcon A), crofilcon,

deltafilcon (p. ej., deltafilcon A), dimefilcon, droxilfilcon (p. ej., droxilfilcon A), enfilcon (p. ej., enfilcon A), etafilcon (p. ej., etafilcon A), filcon II, galyfilcon (p. ej., galyfilcon A), hefilcon (p. ej., hefilcon A, hefilcon B), hilafilcon (p. ej., hilafilcon A, hilafilcon B), hioxifilcon (p. ej., hioxifilcon A, hioxifilcon D), isofilcon, lidofilcon (p. ej., lidofilcon A, lidofilcon B), lotrafilcon (p. ej., lotrafilcon B), mafilcon, methafilcon (p. ej., methafilcon A, methafilcon B), narafilcon (p. ej., narafilcon A, narafilcon B), nelfilcon (p. ej., nelfilcon A), ocufilcon (p. ej., ocufilcon A, ocufilcon B), ofilcon (p. ej., ofilcon A), omafilcon (p. ej., omafilcon A), perfilcon, phemfilcon (p. ej., phemfilcon A), polymacon, scafilcon (p. ej., scafilcon A), senofilcon (p. ej., senofilcon A), surfilcon, tefilcon, tetrafilcon (p. ej., tetrafilcon A, tetrafilcon B), vifilcon (p. ej., vifilcon A) y xylofilcon (p. ej., xylofilcon A).

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el hidrogel comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(2-hidroxietil metacrilato) (p. ej., poli(2-hidroxietil metacrilato) reticulado, alcohol polivinílico (p. ej., alcohol polivinílico reticulado) y una silicona. En algunos aspectos, el polímero comprende una silicona. Tales polímeros pueden comprender opcionalmente pequeñas cantidades de monómeros adicionales (p. ej., monómeros de reticulación) copolimerizados con el 2-hidroxietil metacrilato, alcohol polivinílico o monómero de silicona. Por ejemplo, el 2-hidroxietil metacrilato puede copolimerizarse opcionalmente con vinilpirrolidona, metil metacrilato, ácido metacrílico (un monómero aniónico), etilenglicol dimetacrilato (un monómero de reticulación) y/o 3- (etildimetilamonio)propil metacrilamida (un monómero catiónico) en un hidrogel de lentes de contacto.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, el hidrogel de la lente de contacto consiste en un polímero que forma un hidrogel (p. ej., un polímero reticulado) y un líquido acuoso (opcionalmente agua).

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a $\pm$ el 10 %.

Las expresiones "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "que tiene" y sus conjugados significan "que incluye, pero sin limitación".

La expresión "que consiste en" significa "que incluye y se limita a".

La expresión "que consiste en" significa que la composición, método o estructura puede incluir ingredientes, etapas y/o partes adicionales, pero solo si los ingredientes, etapas y/o partes adicionales no alteran materialmente las características básicas y novedosas de la composición, método o estructura reivindicados.

Tal como se usa en el presente documento, la forma singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Por ejemplo, la expresión "un polímero" o "al menos un polímero" puede incluir una pluralidad de polímeros, incluyendo mezclas de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "método" se refiere a maneras, medios, técnicas y procedimientos para lograr una tarea dada que incluyen, pero sin limitación, esas maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos o desarrollados fácilmente a partir de maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos por profesionales de las técnicas química, farmacológica, biológica, bioquímica y médica.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" incluye anular, inhibir, ralentizar o invertir la progresión de una afección, mejorar los síntomas clínicos o estéticos de una afección o prevenir la aparición de síntomas clínicos o estéticos de una afección.

Ejemplos

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales:

Se obtuvo ácido algínico (de algas pardas; sal de sodio; viscosidad media) de Sigma-Aldrich.

Se obtuvo dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC) de Lipoid GmbH.

Se obtuvo gelatina (tipo A de piel porcina) de Sigma-Aldrich.

Se obtuvo ácido hialurónico (de cresta de gallo; sal de sodio) de Sigma-Aldrich.

Se obtuvo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), 2.600-5.600 cP a una concentración del 2 % en agua a 20 °C) de Sigma.

Se obtuvo óxido de polietileno (PEO; peso molecular promedio de 200 kDa) de Sigma-Aldrich.

Se obtuvo dimetacrilato de óxido de polietileno (PEODMA; peso molecular 550 Da) de Sigma-Aldrich.

Se obtuvo poli(2-hidroxietil metacrilato) (poliHEMA; peso molecular promedio de 20 kDa) de Sigma-Aldrich.

Se obtuvo polivinilpirrolidona (PVP; peso molecular promedio de 40 kDa) de Sigma-Aldrich. El agua destilada se purificó en un sistema Barnsted NanoPure a una resistencia de 18,2 MΩ cm con niveles de contenido orgánico total de menos de aproximadamente 1 parte por mil millones.

5

Todos los demás compuestos se obtuvieron de Sigma-Aldrich.

Preparación de hidrogel:

Se prepararon hidrogeles de HEMA puro (2-hidroxietil metacrilato), que contiene reticulante EGDMA (etilenglicol dimetacrilato) al 2 % (por relación molar de monómeros)(a menos que se indique una concentración diferente de reticulante), de la siguiente manera: HEMA (3,2 gramos), EGDMA (100 mg para preparar una concentración del 2 %) y solución acuosa de APS (persulfato de amonio) (2 ml, 53 mM) se agitaron vigorosamente durante 30 minutos hasta que se mezclaron completamente. Se añadieron 50 µl de TMEDA (N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina) a la mezcla, se agitó durante 20 segundos y se vertió en una placa de Petri de 6 cm de diámetro. Se permitió que los geles se entrecruzaran durante 4-5 horas, seguido de enjuagar en agua destilada durante 3 días para eliminar los materiales no reaccionados. Los geles obtenidos se cortaron en trozos para las pruebas de adsorción de proteínas.

Se prepararon hidrogeles de HEMA cargados de liposomas, hidrogeles cargados de polímeros e hidrogeles cargados de liposomas/polímeros reemplazando la solución acuosa de APS con un liposoma o una suspensión de liposomas/polímeros con el mismo contenido de APS.

Los hidrogeles de MAA-PEO (óxido de metacrilamida-polietileno) con una concentración inicial de 31 por ciento en peso de metacrilamida y 15,7 por ciento en peso de PEOdMA (dimetacrilato de óxido de polietileno) se prepararon mediante reticulación de radicales libres fotoiniciados en presencia del fotoiniciador soluble en agua Irga 2959 (0,3 por ciento en peso). Las soluciones de hidrogel se agitaron hasta que la solución se volvió transparente y después se vertieron en una placa de Petri de vidrio de 6 cm de diámetro. Las muestras se curaron mediante exposición a luz UV durante 15 minutos. Para la preparación de hidrogeles que contienen liposomas, el agua pura se reemplazó por una solución de vesículas multilamelares (MLV) de DMPC (dimiristoil fosfatidilcolina) con una concentración de 39 mM.

El metacrilato de gelatina (GM) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos como se describe previamente [van den Bulcke et al., Biomacromolecules 2000,1:31-38; Hoch et al., J MatChem B2013,1:5675-5685]. La gelatina (4 gramos) se disolvió en tampón fosfato (40 ml, pH 7,4) a 40 °C. El pH de la solución se ajustó después a 7,5 usando una solución de NaOH. Se añadieron gota a gota 2 ml de anhídrido metacrílico después de que la gelatina se disolviera por completo. Durante la reacción de metacrilación, la mezcla se agitó y el pH de la solución se mantuvo dentro del intervalo de 7,0 a 7,5 durante dos horas de tiempo de reacción a 50 °C. Después, la mezcla se diluyó con PBS y se dializó durante 2 días contra agua destilada a 40 °C. El producto de reacción se liofilizó y se almacenó a -20 °C hasta su uso.

Lentes de contacto:

Se utilizaron las siguientes lentes de contacto blandas de hidrogel comerciales y se resumen, a continuación, su composición, contenido de agua y módulo se resumen a continuación. Las lentes de contacto narafilcon A (Johnson & Johnson, 1 Day TruEye®), nelfilcon A (Ciba Vision, Focus® Dailies®) y filcon II (Sauflon UK) se sumergieron originalmente en solución salina en su blíster adquirido.

Componente	Composición (monómeros)	Contenido de agua	Módulo de lente
Narafilcon A	Silicona	46 %	0,66 MPa
Methafilcon	HEMA, MA	55 %	
Nelfilcon A	Alcohol vinílico	69 %	
Filcon II	Silicona	56 %	0,5 MPa
HEMA = 2-hidroxietil metacrilato; MA = ácido metacrílico			

Preparación de liposomas y mezclas de liposomas/polímeros:

Se prepararon vesículas multilamelares (MLV) compuestas de dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC; 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina) hidratando los lípidos al menos 5 °C por encima del punto de fusión de los lípidos (T_m), seguido de sonicación en PBS (solución salina tamponada con fosfato).

Se formaron vesículas unilamelares pequeñas (SUV) de aproximadamente 70 nm de diámetro reduciendo el tamaño de las MLV mediante extrusión gradual a través de membranas de policarbonato comenzando con una membrana con un tamaño de poro de 400 nm y terminando con uno de 50 nm, utilizando un sistema extrusor Lipex de 10 ml (Northern Lipids, Vancouver, Canadá).

Cuando los liposomas se mezclaron con el polímero, la solución de polímero se preparó previamente en PBS y

después de la disolución completa del polímero, la solución se calentó a al menos 5 °C por encima de la T_M de los lípidos y se añadió a los lípidos, seguido de mezcla por agitación.

Mediciones de adsorción de proteínas:

La adsorción inespecífica de proteínas a los hidrogeles se evaluó usando adsorción de anti-IgG conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP), utilizando poliestireno de cultivo de tejidos (TCPS) y lentes de contacto empapadas en PBS como controles. Las muestras se incubaron con 1 µg/ml de anti-IgG conjugada con HRP durante 2 horas en una placa de 24 pocillos a 37 °C y una velocidad de agitación de 200 rotaciones por minuto, seguido de cinco enjuagues con solución salina tamponada con fosfato (PBS). Las muestras se transfirieron después a nuevos pocillos. Se añadió 1 ml de 1 mg/ml de o-fenilendiamina (OPD, por sus siglas en inglés) en tampón de citrato-fosfato 0,1 M (pH 5,0) que contenía peróxido de hidrógeno al 0,03 %. La actividad enzimática se detuvo añadiendo un volumen igual de H_2SO_4 4 M después de 15 minutos. El color mandarina resultante se midió a una longitud de onda de 492 nm en una placa de 96 pocillos.

EJEMPLO COMPARATIVO 1

Adsorción de proteínas por hidrogeles cargados con liposomas y/o polímeros

Los hidrogeles se prepararon a partir de HEMA (2-hidroxietil metacrilato), MAA-PEO (óxido de metacrilamida-polietileno) o metacrilato de gelatina, con o sin liposomas de DMPC o HSPC, como se describe en la sección Materiales y métodos anteriormente en el presente documento. La adsorción de proteínas en los hidrogeles se midió usando anticuerpos anti-IgG como la proteína, como se describe anteriormente en el presente documento, siendo los resultados normalizados en relación con la adsorción en superficies de poliestireno de cultivo de tejidos (TCPS).

Para evaluar el efecto de diferentes polímeros sobre la adsorción de proteínas, los hidrogeles de HEMA se prepararon cargados con ácido hialurónico (HA), alginato, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), óxido de polietileno (PEO) o poli(2-hidroxietil metacrilato) no reticulado (poliHEMA), con o sin liposomas de DMPC. Debe apreciarse que el poliHEMA no reticulado cargado difiere del poliHEMA reticulado con EGDMA (etilenglicol dimetacrilato) a partir del cual se forma el hidrogel de HEMA.

Como se muestra en la FIG. 1, la adsorción de proteínas en un hidrogel de HEMA con liposomas de DMPC fue aproximadamente 4 veces menor que la adsorción de proteínas en un hidrogel de HEMA puro (sin liposomas) y más de 10 veces menor que la adsorción de proteínas en una superficie de poliestireno de cultivo de tejidos.

Como se muestra más adelante en el presente documento, la incorporación de los polímeros alginato, HA, HPMC, PVP o PEO en un hidrogel de HEMA con liposomas de DMPC también dio como resultado una adsorción reducida de proteínas, reduciendo la incorporación de HPMC, PVP o PEO aún más la adsorción de proteínas en aproximadamente un 50 % en comparación con HEMA con liposomas de DMPC solos.

Como se muestra adicionalmente en la FIG. 1, los hidrogeles de HEMA cargados con liposomas de HSPC y HPMC redujeron la adsorción de proteínas en comparación tanto con el hidrogel de HEMA sin carga como con el hidrogel de HEMA cargado con HPMC sin liposomas. Este resultado indica que los liposomas de HSPC, que estaban en una fase sólida, pueden reducir la adsorción de proteínas, aunque la reducción en la adsorción de proteínas puede ser en menor grado que la obtenida con los liposomas de DMPC, que estaban en una fase líquida.

Para evaluar el efecto de la reticulación del hidrogel en la adsorción de proteínas, se prepararon hidrogeles de HEMA con EGDMA reticulante al 1 %, 2 % o 4 % y se cargaron con MLV de DMPC y/o poliHEMA no reticulado.

Como se muestra en la FIG. 2, los liposomas de DMPC cargados en hidrogeles de HEMA (solo o junto con poliHEMA no reticulado) reducen considerablemente la adhesión de proteínas a hidrogeles con reticulante al 1 %, 2 % o 4 %. Estos resultados indican que el efecto de los liposomas sobre la adhesión a hidrogeles se produce en una variedad de grados de reticulación de hidrogel.

Para evaluar el efecto del tipo de liposoma en la adsorción de proteínas, los hidrogeles de HEMA cargados con vesículas multilamelares (MLV) de DMPC se compararon con los hidrogeles de HEMA cargados con vesículas unilamelares pequeñas (SUV) de DMPC.

Como se muestra en la FIG. 3, las MLV de DMPC y SUV de DMPC redujeron considerablemente la adhesión de proteínas a los hidrogeles de HEMA. Estos resultados indican que los diferentes tipos de liposomas son eficaces para reducir la adhesión.

Como se muestra en la FIG. 4, la adsorción de proteínas en un hidrogel de MAA-PEO con liposomas de DMPC fue menor en aproximadamente un 50 % que la adsorción de proteínas en un hidrogel de MAA-PEO puro (sin liposomas) y aproximadamente 6 veces menor que la adsorción de proteínas en una superficie de poliestireno de cultivo de tejidos.

Como se muestra en la FIG. 5, la adsorción de proteínas en un hidrogel de metacrilato de gelatina con liposomas de DMPC fue menor en aproximadamente un 50 % que la adsorción de proteínas en un hidrogel de metacrilato de gelatina puro (sin liposomas) y aproximadamente 8 veces menor que la adsorción de proteínas en una superficie de poliestireno de cultivo de tejidos.

Estos resultados indican que la incorporación de liposomas en hidrogeles reduce la adsorción de proteínas en los hidrogeles y que este efecto de los liposomas puede potenciarse sinérgicamente mediante la incorporación de polímeros tales como HPMC, PVP y PEO.

Los resultados anteriores indican además que los efectos mencionados anteriormente se producen en una variedad de tipos de hidrogel, incluyendo diferentes especies de polímeros y diferentes grados de reticulación de los hidrogeles.

Se cree que la reducción en la adsorción de proteínas por parte de los liposomas está asociada con una capa de hidratación formada sobre la superficie del gel por grupos de fosfocolina expuestos de los liposomas.

Para evaluar la resistencia del efecto inhibitor sobre la adsorción, se sometieron los hidrogeles de HEMA con diversos grados de reticulación, con y sin liposomas y/o polímeros cargados, a un secado completo, seguido de rehidratación en PBS. La adsorción de proteínas en los hidrogeles rehidratados se evaluó después como se describe anteriormente.

Como se muestra en la FIG. 6, la adsorción de proteínas en un hidrogel de HEMA seco y rehidratado cargado con liposomas de DMPC (con o sin alginato, HA, HPMC, PVP, PEO o gelatina) o con liposomas de HSPC y HPMC fue aproximadamente 4 veces menor que la adsorción de proteínas en un hidrogel de HEMA puro rehidratado (sin liposomas) y aproximadamente 10 veces menor que la adsorción de proteínas en una superficie de poliestireno de cultivo de tejidos. Estos resultados son similares a los obtenidos sin secado y rehidratación del hidrogel (véase la FIG. 1).

Como se muestra en la FIG. 7, la adsorción de proteínas en un hidrogel de HEMA seco y rehidratado con reticulante al 1 %, 2 % o 4 %, cargado con liposomas de DMPC (con o sin poliHEMA no reticulado), fue considerablemente menor que la adsorción de proteínas en un hidrogel de HEMA puro rehidratado (sin liposomas).

Como se muestra en la FIG. 8, las MLV de DMPC y las SUV de DMPC redujeron, ambas, considerablemente la adhesión de proteínas a hidrogeles de HEMA secos y rehidratados.

Estos resultados indican que se puede obtener una inhibición considerable de la adsorción incluso después de la deshidratación y rehidratación de hidrogeles cargados con liposomas.

EJEMPLO 2

Adsorción de proteínas por lentes de contacto tratadas con solución de liposomas y polímero

Únicamente HA+DMPC de la figura 9 y HPMC + DMPC de la figura 10 entran dentro del alcance de la protección.

Se eliminaron las lentes de contacto blandas hechas de varios materiales (narafilcon A, nelfilcon, filcon II y metafilcon A) de la solución salina (en sus recipientes originales) y se colocaron durante 72 horas en una solución de un polímero (ácido hialurónico o hidroxipropilmetilcelulosa) y/o liposomas de dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC) o en una solución control de PBS (solución salina tamponada con fosfato). La adsorción de proteínas en las lentes de contacto se midió utilizando anticuerpos anti-IgG como la proteína, como se describe en la sección Materiales y métodos anteriormente en el presente documento.

En un experimento, las lentes de contacto hechas de narafilcon A, un hidrogel de silicona, se sumergieron en una solución de 0,1 mg/ml de ácido hialurónico (HA) y liposomas de DMPC en forma de vesículas multilamelares (MLV), a una concentración de DMPC de 2,5 mM.

Como se muestra en la FIG. 9, la adsorción de proteínas en las lentes de contacto narafilcon A sumergidas en ácido hialurónico y liposomas de DMPC se redujo en un 40 % en relación con las lentes de contacto sumergidas en PBS, mientras que la inmersión en una solución de liposomas de DMPC solos redujo la adsorción de proteínas en un 28 % y la inmersión en una solución de ácido hialurónico redujo la adsorción de proteínas en un 13 %.

En otro experimento, las lentes de contacto nelfilcon, Filcon II y Metafilcon A se sumergieron en una solución de 0,2 mg/ml de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y liposomas de DMPC en forma de vesículas unilamelares pequeñas (SUV), a una concentración de DMPC de 10 mM.

Como se muestra en la FIG. 10, la adsorción de proteínas en lentes de contacto nelfilcon y filcon II sumergidas en HPMC y liposomas de DMPC se redujo en aproximadamente un 30 % en relación con las lentes de contacto sumergidas en PBS, y la adsorción de proteínas en lentes de contacto methafilcon A sumergidas en HPMC y liposomas de DMPC se redujo en aproximadamente un 60 % en relación con las lentes de contacto sumergidas en PBS.

Estos resultados indican que el contacto de una superficie, tal como una superficie de lente de contacto, con un polímero y liposomas puede reducir la adsorción de proteínas en la superficie.

REIVINDICACIONES

1. Un método para inhibir la adsorción de un agente promotor de biocontaminación en la superficie de un sustrato, estando dicho sustrato compuesto por un hidrogel, en donde el método no comprende un método de tratamiento de un cuerpo humano o animal, comprendiendo el método poner en contacto el sustrato con una composición que comprende liposomas y un polímero, en donde dichos liposomas comprenden al menos un fosfolípido, dicho al menos un fosfolípido comprende al menos una fosfatidilcolina y una concentración de fosfolípidos en dichos liposomas en dicha composición está en el intervalo de 1 mM a 150 mM, en donde dichos liposomas se caracterizan por un punto de fusión por debajo de una temperatura de dicha superficie durante dicho contacto y en donde dicho polímero se selecciona del grupo que consiste en ácido hialurónico e hidroxipropilmetilcelulosa.
2. Un método para inhibir la formación de biopelículas en una superficie de un sustrato, estando dicho sustrato compuesto por un hidrogel, en donde el método no comprende un método de tratamiento de un cuerpo humano o animal, comprendiendo el método poner en contacto el sustrato con una composición que comprende liposomas y un polímero, en donde dichos liposomas comprenden al menos un fosfolípido, dicho al menos un fosfolípido comprende al menos una fosfatidilcolina y una concentración de fosfolípidos en dichos liposomas en dicha composición está en el intervalo de 1 mM a 150 mM, en donde dichos liposomas se caracterizan por un punto de fusión por debajo de una temperatura de dicha superficie durante dicho contacto y en donde dicho polímero se selecciona del grupo que consiste en ácido hialurónico e hidroxipropilmetilcelulosa.
3. El método de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde dicho contacto comprende incorporar dicha composición que comprende liposomas dentro de dicho hidrogel.
4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho sustrato se prepara formando dicho hidrogel en presencia de dichos liposomas.
5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde dicha composición comprende además un hidrogel.
6. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agente promotor de biocontaminación se selecciona del grupo que consiste en una proteína promotora de biocontaminación y un polisacárido promotor de biocontaminación.
7. El método de la reivindicación 2, en donde dicho sustrato es una lente de contacto, comprendiendo el método enjuagar y/o sumergir la lente de contacto en una solución que comprende dichos liposomas, dicho polímero y un transportador acuoso.

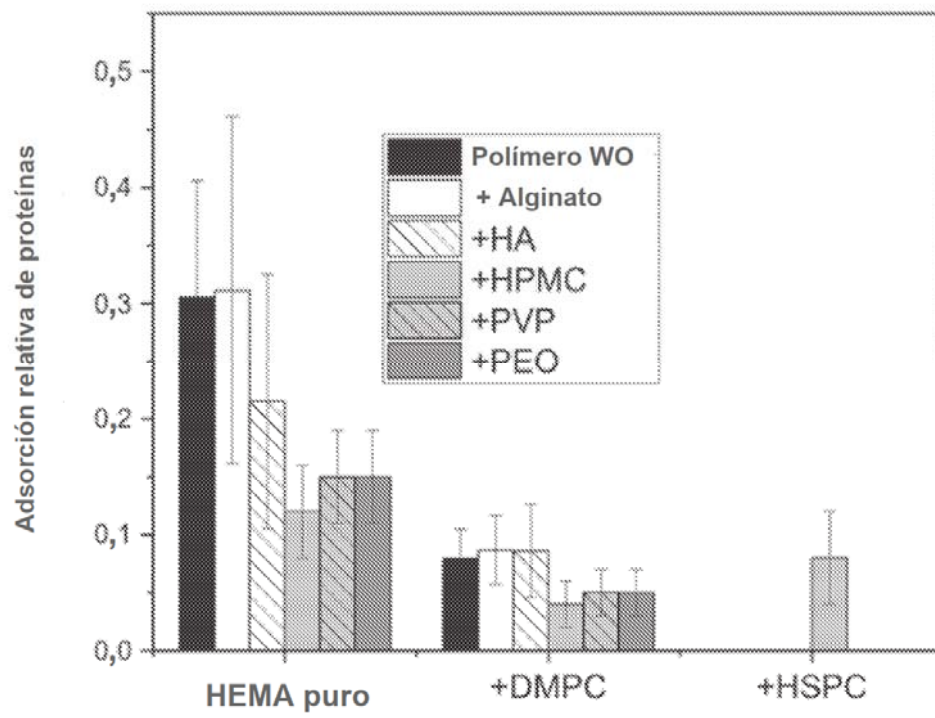


FIG. 1

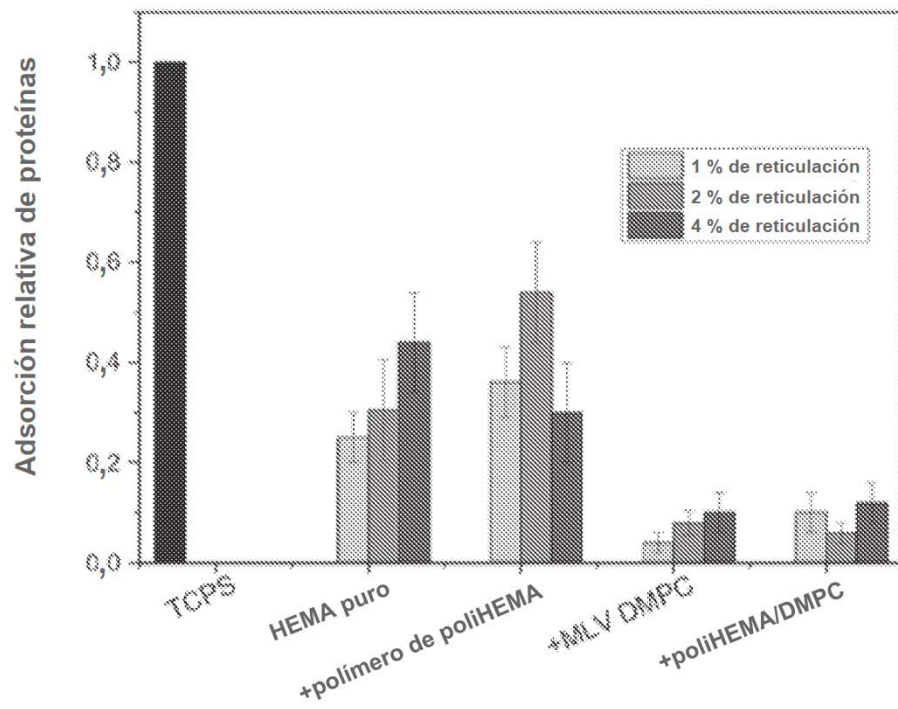


FIG. 2

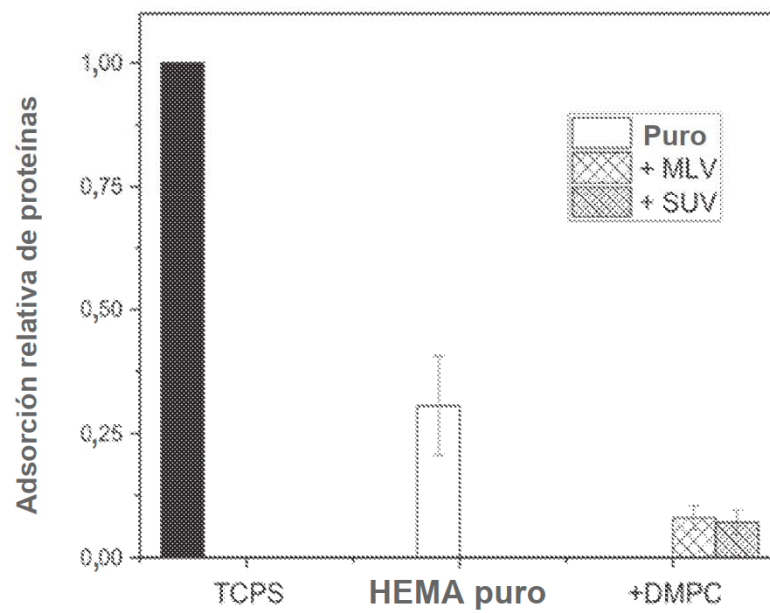


FIG. 3

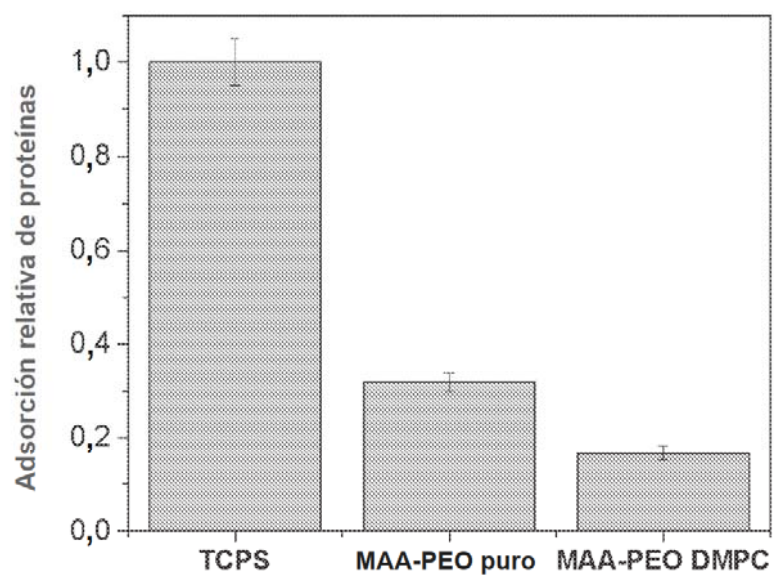


FIG. 4

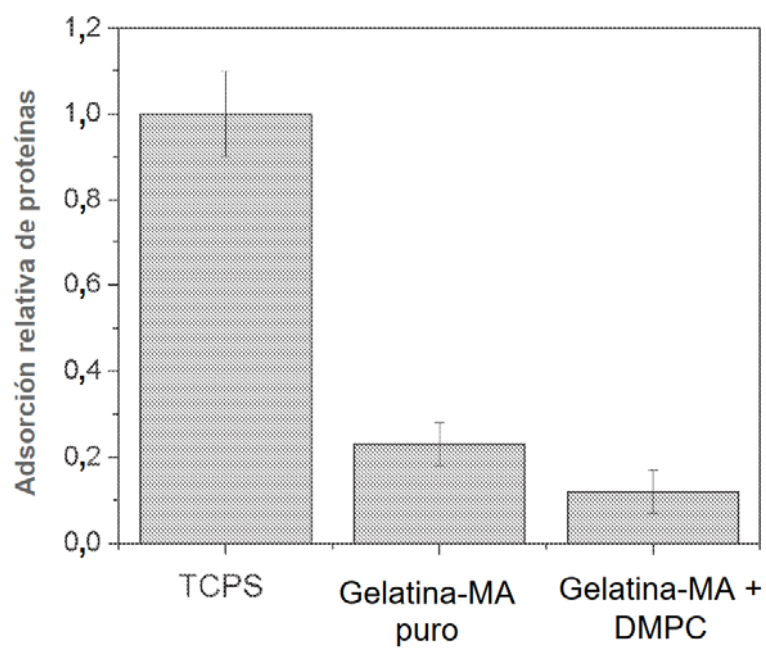


FIG. 5

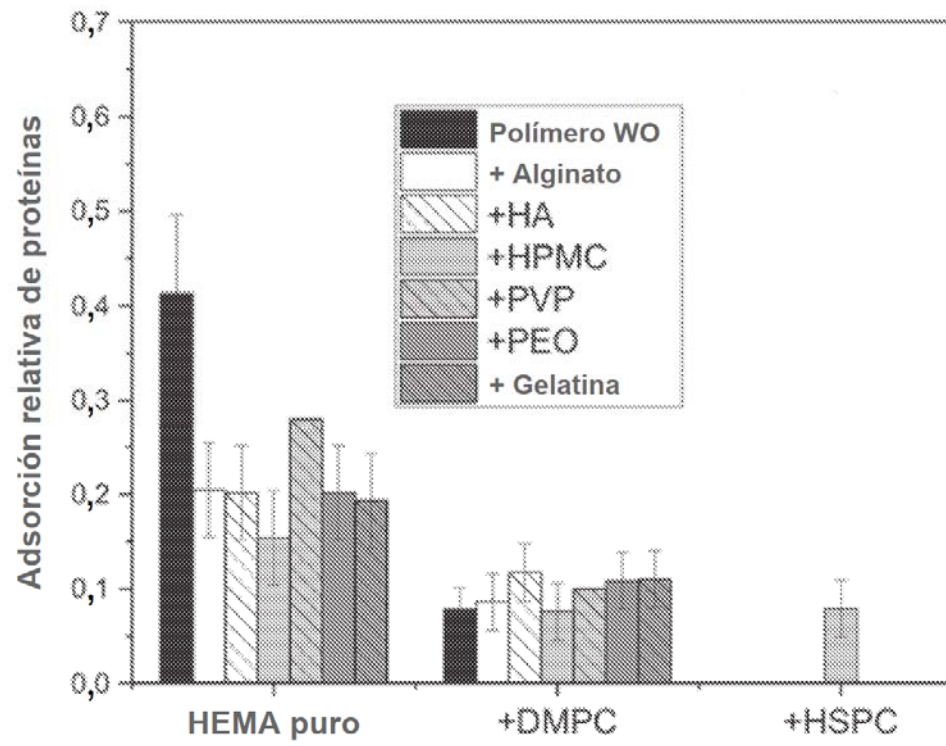


FIG. 6

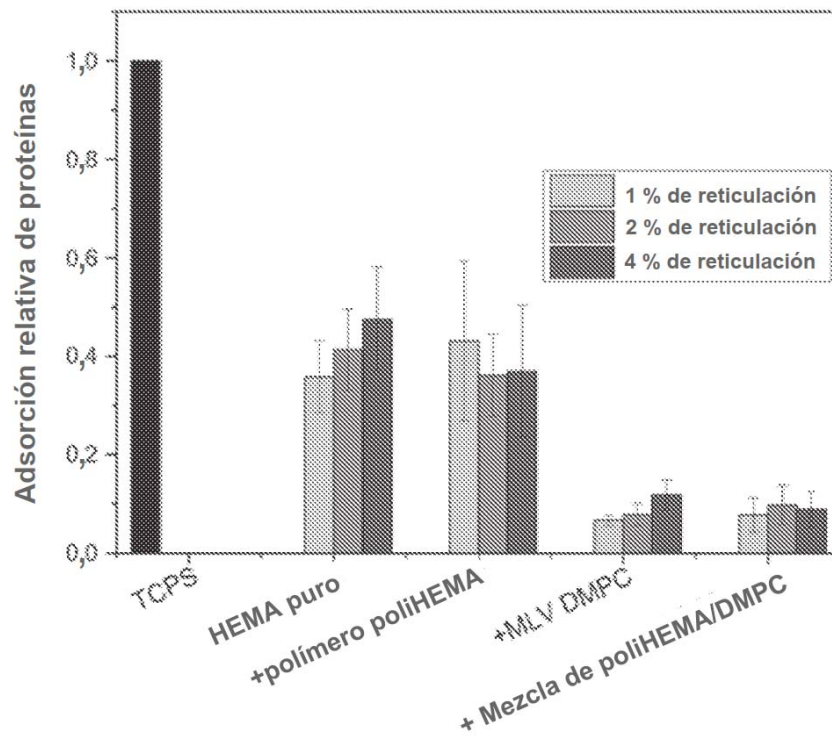


FIG. 7

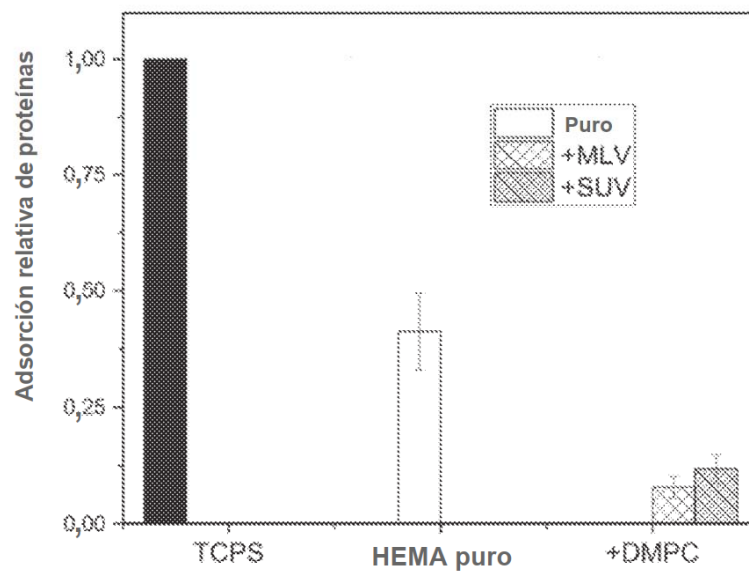


FIG. 8

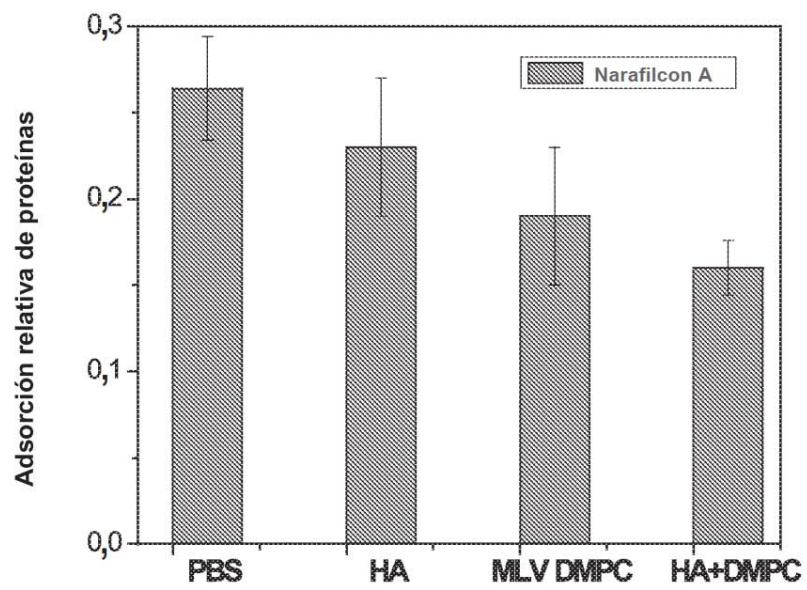


FIG. 9

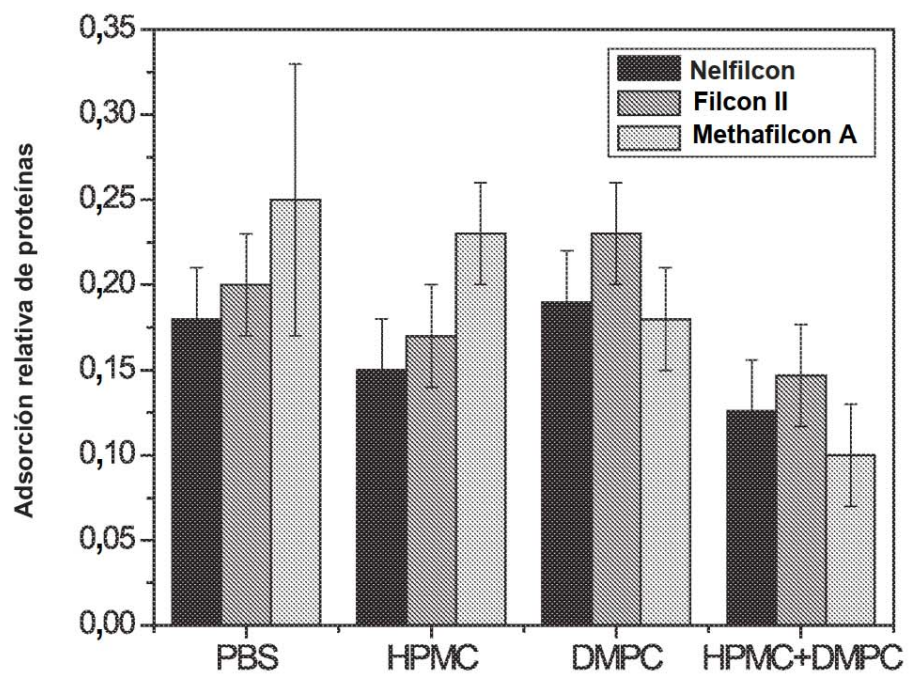


FIG. 10