



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 311 555**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 33/40** (2006.01)

**A61L 12/14** (2006.01)

**A61L 12/12** (2006.01)

**A61L 12/08** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

⑫

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **01987313 .2**

⑯ Fecha de presentación : **08.11.2001**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1337262**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2003**

⑭ Título: **Soluciones para lentes de contacto y oftálmicas mejoradas con una fuente de peróxido y un conservante polimérico catiónico.**

⑩ Prioridad: **08.11.2000 US 246689 P**  
**08.11.2000 US 246707 P**  
**08.11.2000 US 246708 P**  
**08.11.2000 US 246709 P**

⑮ Fecha de publicación de la mención BOP: **16.02.2009**

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **16.02.2009**

⑬ Titular/es: **FXS Ventures, L.L.C.**  
**22 Fox Run Lane**  
**Salem, New Hampshire 03079, US**

⑭ Inventor/es: **Smith, Francis, Xavier**

⑭ Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 311 555 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

Soluciones para lentes de contacto y oftálmicas mejoradas con una fuente de peróxido y un conservante polimérico catiónico.

5

### Antecedentes

Esta invención se refiere a soluciones oftálmicas usadas para tratar los ojos, para administrar agentes farmacéuticos activos a los ojos y para tratar dispositivos oftálmicos que durante su uso entran en contacto directamente con los tejidos corneales. Las soluciones oftálmicas se usan para acondicionar y tratar de manera regular los ojos y artículos y dispositivos que se usan de manera regular en los ojos, tales como lentes de contacto. Debido al contacto íntimo que tales soluciones tienen con el tejido corneal, diversos problemas o preocupaciones se presentan de manera regular. Por ejemplo, para las soluciones que están directamente en contacto con el tejido corneal la compatibilidad de la solución con el tejido, su capacidad para no dañar o irritar, es importante. Esta cuestión de compatibilidad es también importante para las soluciones usadas para tratar dispositivos que entran en contacto con el tejido corneal, tales como lentes de contacto y similares. Además, un contacto prolongado con el tejido corneal puede conducir a la acumulación de material sobre el tejido corneal, o sobre dispositivos en contacto con la solución lo que conduce entonces a reacciones adversas.

La eficacia de conservación se mide mediante la cantidad en que una solución reduce la viabilidad de las poblaciones bacterianas o fúngicas. En general, hay un equilibrio esperado entre la eficacia de conservación y la compatibilidad con el tejido corneal, así como la "comodidad". Además, el campo de la invención se refiere a sistemas de conservación que tienen un rango amplio y que son eficaces no sólo frente a fuentes de infección bacterianas, sino también fúngicas.

25

La patente estadounidense número 4.758.595 (Ogunbiyi, *et al.*) da a conocer que la polihexametilenbiguanida (PHMB) y sus sales solubles en agua pueden satisfacer una desinfección mínima y ser inocuas para el ojo y la lente, si se usan con un tampón específico, un tensioactivo y en concentraciones específicas.

30

La publicación de patente internacional número WO 91/01763 da a conocer que las soluciones que tienen concentraciones muy bajas de peróxido, es decir, desde el 0,01 por ciento hasta el 0,5 por ciento, más preferiblemente del 0,05 por ciento al 0,2 por ciento, pueden proporcionar una desinfección sin requerir neutralización. El uso de la presente invención potencia enormemente la eficacia microbicia del peróxido en tales concentraciones bajas.

35

El documento US-A-5.449.658 da a conocer composiciones biocidas que comprenden polihexametilenbiguanida y EDTA, y procedimientos para tratar agua comercial y de recreo. El crecimiento de algas, hongos y organismos patógenos en aguas comerciales y de recreo, tales como torres de refrigeración, piscinas y spas, puede controlarse añadiendo al agua un agente desinfectante primario, preferiblemente poli(hexametilenbiguanida) ("PHMB"), y un adyuvante potenciador que comprende un agente quelante de ion calcio, preferiblemente ácido etilendiaminotetraacético ("EDTA"), en cantidades tales que el adyuvante convierte la composición alguicida y fungicida en agua. El agua puede tratarse además con una sal de peróxido como agente de apoyo, preferiblemente perborato de sodio, o el agente quelante de ion calcio y la sal de peróxido pueden combinarse como tratamiento de choque del agua que está tratándose con el agente desinfectante primario.

45

El documento WO-A-92/11876 da a conocer un procedimiento para desinfectar una lente de contacto que comprende poner en contacto la lente con una solución acuosa isotónica que comprende del 0,6 por ciento en peso al 2 por ciento en peso de trometamina (preferiblemente del 0,8 por ciento al 1,5 por ciento) durante un tiempo suficiente para desinfectar la lente. Otros aspectos incluyen añadir a la solución desde el 0,01 por ciento en peso hasta el 1 por ciento en peso de agente quelante (preferiblemente EDTA de disodio) y/o un microbicia adicional.

50

El documento US-A-5.718.895 da a conocer enzimas con puntos isoelectricos bajos para su uso en la limpieza de lentes de contacto. Las composiciones que contienen una enzima modificada, oftálmicamente aceptable, que muestran un *pI* bajo y procedimientos que implican el uso combinado de estas composiciones con un agente antimicrobiano polimérico se dan a conocer para la limpieza y desinfección simultáneas de una lente de contacto.

55

La presente invención se refiere a soluciones mejoradas usadas en aplicaciones oftálmicas, en las que la mejora es un aumento en la eficacia de conservación y antimicrobiana. En particular se ha encontrado que las soluciones que comprenden niveles bajo de polihexametilenbiguanida (PHMB) y una fuente de peróxido, muestran un aumento en la actividad de conservación y antimicrobiana con respecto a las soluciones oftálmicas del estado de la técnica.

60

### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a soluciones oftálmicas que son de amplio rango y eficaces en concentraciones bajas con respecto a los sistemas del estado de la técnica. En particular se ha encontrado que las soluciones oftálmicas que comprenden del 0,0100 por ciento en peso al 0,0001 por ciento en peso de un agente productor de peróxido y de 0,1 partes por millón a 500 partes por millón en peso (PPM) de un conservante polimérico catiónico manifiestan una capacidad de conservación eficaz y una capacidad aumentada con respecto a los sistemas de conservación del estado de la técnica.

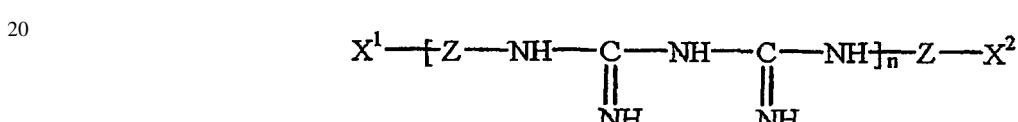
La invención se refiere también a artículos de fabricación que emplean la solución en su operación. Por ejemplo, los recipientes empleados para almacenar lentes de contacto para su venta pueden llenarse usando la disolución.

### Descripción detallada de la invención

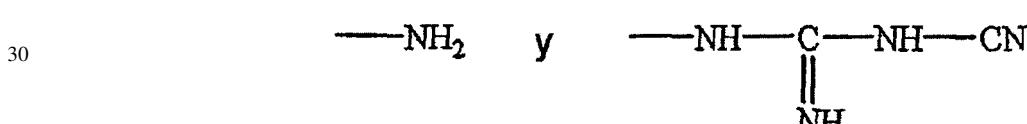
5 La presente invención se refiere a soluciones oftálmicas que son de amplio rango y eficaces en concentraciones bajas con respecto a los sistemas del estado de la técnica. En particular se ha encontrado que las soluciones oftálmicas que comprenden del 0,0100 por ciento en peso al 0,0001 por ciento en peso de un agente productor de peróxido y de 0,1 partes por millón en peso a 500 partes por millón en peso (PPM) de un conservante polimérico catiónico manifiestan 10 una capacidad de conservación eficaz mejorada y una mayor capacidad con respecto a los sistemas de conservación del estado de la técnica.

15 Las fuentes de peróxido incluyen peróxido de hidrógeno, persulfato de sodio, perborato de sodio decahidratado, peróxido de sodio y peróxido de urea, ácido peracético, un compuesto de peróxido orgánico.

15 El conservante polimérico catiónico incluye biguanidas poliméricas tales como hexametilenbiguanidas poliméricas (PHMB), y combinaciones de las mismas. Tales biguanidas poliméricas catiónicas, y las sales solubles de las mismas, tienen la siguiente fórmula:



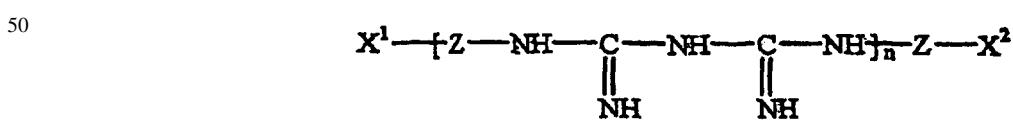
25 en la que Z es un grupo de puente divalente orgánico que puede ser igual o diferente por todo el polímero, n es en promedio al menos 3, preferiblemente en promedio de 5 a 20, y X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son



35 Un grupo de biguanidas poliméricas solubles en agua tendrá pesos moleculares promedio en número de al menos 1.000 y más preferiblemente tendrá pesos moleculares promedio en número desde 1.000 hasta 50.000. Las sales solubles en agua adecuadas de las bases libres incluyen, pero no se limitan a sales de clorhidrato, borato, acetato, gluconato, sulfonato, tartrato y citrato.

40 Las biguanidas y los procedimientos de preparación tratados anteriormente se describen en la bibliografía. Por ejemplo, la patente estadounidense número 3.428.576 describe la preparación de biguanidas poliméricas a partir de una diamina y sales de la misma y una sal de diamina de dicianimida.

45 Las más preferidas son las hexametilenbiguanidas poliméricas, disponibles comercialmente, por ejemplo, como la sal de clorhidrato de Zeneca (Wilmington, Del.) bajo la marca comercial Cosmocil<sup>TM</sup> CQ. Tales polímeros y sales solubles en agua se denominan polihexametilen- (PHMB) o poliaminopropilbiguanida (PAPB). El término polihexametilenbiguanida, tal como se usa en el presente documento, pretende abarcar una o más biguanidas que tienen la siguiente fórmula:



55 en la que Z, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son tal como se definieron anteriormente y n es desde 1 hasta 500.

60 Dependiendo de la manera en la que se preparen las biguanidas, el compuesto predominante que cae dentro de la fórmula anterior puede tener diferentes grupos X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> o los mismos grupos, con menores cantidades de otros compuestos dentro de la fórmula. Tales compuestos se conocen y se dan a conocer en la patente estadounidense número 4.758.595 y la patente británica 1.432.345. Preferiblemente, las sales solubles en agua son compuestos en los que n tiene un valor promedio de 2 a 15, lo más preferiblemente de 3 a 12.

65 En otra realización, se usa un biguanida polimérica en combinación con un compuesto de bis(biguanida). Las biguanidas poliméricas, en combinación con bisbiguanidas tales como alexidina, son eficaces en concentraciones de tan sólo el 0,00001 por ciento en peso (0,1 ppm). También se ha encontrado que puede potenciarse la actividad bactericida de las soluciones o ampliarse el espectro de actividad a través del uso de una combinación de tales biguanidas poliméricas con alexidina o biguanidas similares.

Un germicida/desinfectante distinto de biguanida opcional puede emplearse como conservante de la solución, pero también pueden funcionar para potenciar, complementar o ampliar el espectro de actividad microbicia de otro germicida. Esto incluye cantidades eficaces desde el punto de vista microbicia de germicidas que son compatibles con y no precipitan en la solución, en concentraciones que oscilan entre aproximadamente el 0,00001 por ciento en peso y aproximadamente el 0,5 por ciento en peso, y más preferiblemente, desde aproximadamente el 0,0001 por ciento en peso hasta aproximadamente el 0,1 por ciento en peso. Los agentes germicidas complementarios adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros o compuestos de amonio cuaternario, timerosal u otras sales fenilmercúricas, ácido sórbico, alquiltrienolaminas y mezclas de los mismos. Los ejemplos representativos de los compuestos de amonio cuaternario son composiciones compuestas por halogenuros de benzalconio o, por ejemplo, mezclas equilibradas de cloruros de n-alquildimetilbencilamonio. Otros ejemplos incluyen sales de amonio cuaternario poliméricas usadas en aplicaciones oftálmicas tales como poli[cloruro de (dimetilimino)-2-buteno-1,4-diilo], dicloruro de [4-tris (2-hidroxietil)amonio]-2-buteno-w-[tris(2-hidroxietil)amonio] (número de registro químico 75345-27-6) disponibles generalmente como policuaternio 1 (r) de ONYX Corporation, o las descritas en la patente estadounidense número 6.153.568.

Las sales de adición de ácido de los germicidas usados en la presente composición pueden suministrarse a partir de un ácido inorgánico u orgánico. En la mayoría de las circunstancias, es preferible que las sales se suministren a partir de un ácido que sea fácilmente soluble en agua y que proporcione un anión que sea adecuado para el uso en seres humanos, por ejemplo un anión farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de tales ácidos son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, acético, D-glucónico, 2-pirrolidino-5-carboxílico, metansulfónico, carbónico, láctico y glutámico.

También pueden incluirse fuentes de peróxido en las formulaciones de la presente invención y se ejemplifican mediante peróxido de hidrógeno, y compuestos tales que proporcionan una cantidad resultante eficaz de peróxido de hidrógeno, tales como perborato de sodio decahidratado, peróxido de sodio, peróxido de urea y ácido peracético, un compuesto de peróxido orgánico.

El pH de las presentes soluciones debe mantenerse dentro del intervalo 5,0 a 8,0, más preferiblemente de aproximadamente 6,0 a 8,0, lo más preferiblemente de aproximadamente 6,5 a 7,8. Pueden añadirse tampones adecuados, tales como ácido bórico, borato de sodio, citrato de potasio, ácido cítrico, bicarbonato de sodio, Bis-Tris propano, TRIS y diversos tampones fosfato mixtos (incluyendo combinaciones de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) y mezclas de los mismos. Los tampones borato son útiles para potenciar la eficacia de PAPB. Generalmente, los tampones se usarán en cantidades que oscilan entre aproximadamente el 0,05 por ciento en peso y el 2,5 por ciento en peso, y preferiblemente, entre el 0,1 por ciento y el 1,5 por ciento.

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

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

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

Las soluciones de la invención son compatibles con ambas lentes de contacto, hidrófilas y permeables a los gases rígidas, y otros instrumentos y dispositivos oftálmicos durante el almacenamiento, la limpieza, la humectación, la conservación, el aclarado y la desinfección.

Una solución acuosa típica de la presente invención puede contener ingredientes adicionales que no afectarán a las características básicas y novedosas de los principios activos descritos anteriormente, tales como agentes de tonicidad, tensioactivos y agentes inductores de viscosidad, que pueden ayudar en la limpieza de la lente o bien en proporcionar lubricación al ojo. Los agentes de tonicidad adecuados incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerol o mezclas de los mismos. La tonicidad de la solución se ajusta normalmente hasta aproximadamente 240-310 miliosmoles por kilogramo de solución (mOsm/kg) para convertir la solución en compatible con el tejido ocular y con las lentes de contacto hidrófilas. En una realización, la solución contiene del 0,01 por ciento en peso al 0,5 por ciento en peso de cloruro de sodio.

Las soluciones empleadas en la presente invención también pueden incluir tensioactivos tales como un tensioactivo no iónico de polioxietileno-polioxipropileno que, por ejemplo, puede seleccionarse del grupo de tensioactivos

disponibles comercialmente que tienen el nombre poloxamina o poloxámero, tal como adoptó el Diccionario de Ingredientes Cosméticos Internacional de la CTFA. Los tensioactivos de poloxamina están constituidos por un aducto de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) de etilendiamina que tiene un peso molecular desde aproximadamente 7.500 hasta aproximadamente 27.000, en el que al menos el 40 por ciento en peso de dicho aducto es poli(oxietileno), se ha encontrado que es particularmente ventajoso para su uso en lentes de contacto de acondicionamiento cuando se usa en cantidades desde aproximadamente el 0,01 por ciento en peso hasta aproximadamente el 15 por ciento en peso. Tales tensioactivos están disponibles de BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Mich., bajo la marca comercial registrada "Tetronic". Los poloxámeros son una serie análoga de tensioactivos y son polímeros de bloque de polioxipropileno, polioxietileno, disponibles de BASF Wyandotte Corp., Parsippany, N.J. 07054 bajo la marca comercial "Pluronic".

Se sabe que el HLB de un tensioactivo es un factor en la determinación de las características de emulsionamiento de un tensioactivo no iónico. En general, los tensioactivos con valores de HLB menores son más lipófilos, mientras que los tensioactivos con valores de HLB mayores son más hidrófilos. Los valores de HLB de diversas poloxaminas y poloxámeros se proporcionan por BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Mich. Preferiblemente, el HLB del tensioactivo en la presente invención es al menos de 18, más preferiblemente de 18 a 32, basándose en los valores notificados por BASF.

Los tensioactivos compatibles adicionales que se sabe que son útiles en contacto con soluciones de humectación o de rehumectación pueden usarse en las soluciones de esta invención. El tensioactivo debe ser soluble en la solución de cuidado para las lentes y no irritante para los tejidos oculares. Los tensioactivos no iónicos satisfactorios incluyen ésteres de polietenglicol de ácidos grasos, por ejemplo éteres de coco, polisorbato, polioxietileno o polioxipropileno de alcanos superiores (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>). Los ejemplos de la clase incluyen polisorbato 20 (disponible de ICI Americas Inc., Wilmington, Del. 19897 bajo la marca comercial Tween<sup>®</sup> 20), lauril éter de polioxietileno (23) (Brij<sup>®</sup> 35), estearato de polioxietileno (40) (Myrij<sup>®</sup> 52), estearato de propilenglicol de polioxietileno (25) (Atlas<sup>®</sup> G 2612). Brij<sup>®</sup> 35, Myrij<sup>®</sup> 52 y Atlas<sup>®</sup> G 2612 son marcas comerciales de, y están disponibles comercialmente de, ICI Americas Inc., Wilmington, Del. 19897.

Pueden determinarse fácilmente diversos otros tensioactivos adecuados para la invención, en vista de la descripción anterior, a partir de McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, Edición Norteamericana, McCutcheon Division, MC Publishing Co., Glen Rock, N.J. 07452 y el Manual de Ingredientes Cosméticos Internacional de la CTFA, publicado por la Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, Washington, D.C. sin embargo, los tensioactivos preferidos son tensioactivos disponibles comercialmente vendidos bajo la marca comercial Cremaphor<sup>™</sup> por BASF y que son aceites de ricino polioxietoxilados.

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

#### 40 Ejemplo 1

Se preparó un conjunto de soluciones acuosas que contenían Pluronic F127 (0,1%) y glicerina (2%), se ajustó el pH hasta pH 7,65. Se añadió polihexametilenbiguanida (PHMB) a la mitad de esta solución dando una concentración final de 1 ppm. Se preparó otro conjunto de soluciones acuosas que contenían peróxido de hidrógeno (60 ppm), Pluronic<sup>®</sup> F127 (0,1%) y glicerina (2,3%), se ajustó pH hasta pH 7,35. Se añadió polihexametilenbiguanida (PHMB) a la mitad de esta solución dando una concentración final de 1 ppm.

Cada una de estas soluciones se sometió a prueba para determinar su actividad frente a *S. aureus* y *C. albicans*. Los datos se resumen en la siguiente tabla.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

		<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
	<b>Formulación</b>	<b>4 horas</b>	<b>4 horas</b>
5	Sin conservante	0,05	-0,09
	PHMB	4,03	2,40
10	Peróxido de hidrógeno	1,95	1,06
	Peróxido de hidrógeno, PHMB	> 4,73	3,08
	Producto comercializado 1 *	> 4,73	0,54
15	Producto comercializado 2 **	> 4,73	2,57

\* producto comercializado 1 que tiene la composición general:  
Una solución acuosa isotónica estéril que contiene cloruro de sodio, copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico y conservado con edetato de disodio dihidratado al 0,025% y polihexanida al 0,0001 %.

\*\* producto comercializado 2 que tiene la composición general: Una solución isotónica estéril que contiene HYDRANATE® (hidroxialquilfosfonato), ácido bórico, edetato de disodio, poloxamina, borato de sodio y cloruro de sodio; conservado con DYMED® (poliaminopropilbiguanida) al 0,0001%.

Los resultados demuestran la eficacia mejorada de la combinación de polihexametilenbiguanida - peróxido de hidrógeno frente a *S. aureus* y *C. albicans*. La efectividad era superior a la encontrada en cualquier producto comercializado comercialmente.

#### Ejemplo 2

##### *PHMB - Peróxido*

Se prepararon formulaciones disolviendo L-histidina o Bis-Tris propano en agua. Se ajustó el pH de las soluciones hasta 7,3 con ácido clorhídrico 1 N. Se añadieron peróxido de hidrógeno, Dequest® 2010 y polihexametilenbiguanida HCl (PHMB) a estas soluciones. Se diluyeron las formulaciones hasta volumen con agua. Cada una de estas soluciones se sometió a prueba para determinar su actividad frente a *C. albicans* (ATCC 10231) tras una exposición de dos horas. La actividad se expresa como una reducción logarítmica a partir del inóculo inicial. Las composiciones, concentraciones y la actividad de cada una de las soluciones se resumen en la siguiente tabla.

	<b>Reducción Logarítmica</b>	<b>Conservante</b>	<b>Tampón</b>	<b>Peróxido de hidrógeno</b>	<b>Dequest 2010</b>
55	1,59	Bis-Tris propano al 0,2%	ninguno	ninguno	0,006%
	2,05	Bis-Tris propano al 0,2%	ninguno	0,006%	0,006%
60	1,25	L-histidina al 0,2%	ninguno	ninguno	0,006%
	1,85	L-histidina al 0,2%	ninguno	0,006%	0,006%

Los resultados demuestran la eficacia antifúngica mejorada de la combinación de polihexametilenbiguanida - peróxido de hidrógeno frente a *C. albicans*.

# ES 2 311 555 T3

## Ejemplo 3

### *PHMB -*

- 5 Se prepararon formulaciones disolviendo L-histidina, Bis-Tris propano o tricina en agua. Se ajustó el pH de las soluciones hasta 7,3 con ácido clorhídrico 1 N. Se añadieron glicerina, peróxido de hidrógeno, Dequest 2010 y polihexametilenbiguanida HCl (PHMB) a estas soluciones. Se diluyeron las formulaciones hasta volumen con agua. Cada una de estas soluciones se sometió a prueba para determinar su actividad frente a *C. albicans* (ATCC 10231) tras una exposición de dos horas. La actividad se expresa como una reducción logarítmica a partir del inóculo inicial. Las 10 composiciones, concentraciones y la actividad de cada una de las soluciones se resumen en la siguiente tabla.

	<b>Reducción logarítmica</b>	<b>Conservante</b>	<b>Tampón</b>	<b>Glicerina</b>	<b>Peróxido de hidrógeno</b>	<b>Dequest 2010</b>
15	1,60 2,38	PHMB al 0,0001% PHMB al 0,0001%	L-Histidina al 0,2% L-Histidina al 0,2%	ninguno ninguno	ninguno 0,006%	ninguno ninguno
20	1,27 2,25	PHMB al 0,0001% PHMB al 0,0001%	L-Histidina al 0,2% L-Histidina al 0,2%	ninguno ninguno	ninguno 0,006%	0,006% 0,006%
25	1,08 2,04	PHMB al 0,0001% PHMB al 0,0001%	L-Histidina al 0,2% L-Histidina al 0,2%	ninguno ninguno	ninguno 0,006%	0,003% 0,003%
30	1,57 2,15	PHMB al 0,0001% PHMB al 0,0001%	L-Histidina al 0,2% L-Histidina al 0,2%	0,50% 0,50%	ninguno 0,006%	ninguno ninguno
35	1,25 2,04	PHMB al 0,0001% PHMB al 0,0001%	L-Histidina al 0,2% L-Histidina al 0,2%	0,50% 0,50%	ninguno 0,006%	0,006% 0,006%
40	1,08 1,93	PHMB al 0,0001% PHMB al 0,0001%	L-Histidina al 0,2% L-Histidina al 0,2%	0,50% 0,50%	ninguno 0,006%	0,003% 0,003%
45	2,80 3,69 2,20 3,18	PHMB al 0,0001% PHMB al 0,0001% PHMB al 0,0001% PHMB al 0,0001%	Bis-Tris propano al 0,2% Bis-Tris propano al 0,2% Bis-Tris propano al 0,2% Bis-Tris propano al 0,2%	ninguno ninguno ninguno ninguno	ninguno 0,006% ninguno 0,006%	ninguno ninguno 0,006% 0,006%
50	2,18 3,05	PHMB al 0,0001% PHMB al 0,0001%	Bis-Tris propano al 0,2% Bis-Tris propano al 0,2%	ninguno ninguno	ninguno 0,006%	0,003% 0,003%
55	2,78 3,32	PHMB al 0,0001% PHMB al 0,0001%	Bis-Tris propano al 0,2% Bis-Tris propano al 0,2%	0,50% 0,50%	ninguno 0,006%	ninguno ninguno
60	2,29 3,29	PHMB al 0,0001% PHMB al 0,0001%	Bis-Tris propano al 0,2% Bis-Tris propano al 0,2%	0,50% 0,50%	ninguno 0,006%	0,006% 0,006%
65	2,13	PHMB al 0,0001%	Bis-Tris propano al 0,2%	0,50%	ninguno	0,003%

## ES 2 311 555 T3

	<b>Reducción logarítmica</b>	<b>Conservante</b>	<b>Tampón</b>	<b>Glicerina</b>	<b>Peróxido de hidrógeno</b>	<b>Dequest 2010</b>
5	3,31	PHMB al 0,0001%	Bis-Tris propano al 0,2%	0,50%	0,006%	0,003%
10	1,64	PHMB al 0,0001%	Tricina al 0,2%	ninguno	ninguno	ninguno
15	2,05	PHMB al 0,0001%	Tricina al 0,2%	ninguno	0,006%	ninguno
20	1,16	PHMB al 0,0001%	Tricina al 0,2%	ninguno	ninguno	0,006%
25	1,76	PHMB al 0,0001%	Tricina al 0,2%	ninguno	0,006%	0,006%
30	1,17	PHMB al 0,0001%	Tricina al 0,2%	ninguno	ninguno	0,003%
35	1,78	PHMB al 0,0001%	Tricina al 0,2%	ninguno	0,006%	0,003%

Los resultados demuestran la eficacia antifúngica mejorada frente a *C. albicans* en cada formulación emparejada, cuando se añade el 0,006% de peróxido de hidrógeno. Los datos demuestran que el aumento de la actividad es independiente de la presencia de Dequest 2010.

### Ejemplo 4

#### *PHMB - Peróxido*

Se prepararon formulaciones disolviendo tricina, ácido cítrico, bicina, L-histidina, glicina o lisina en agua. Se ajustó el pH de las soluciones hasta 7,3 con ácido clorhídrico 1 N. Se añadieron peróxido de hidrógeno, Dequest® 2010 y polihexametilenbiguanida HCl (PHMB) a estas soluciones. Se diluyeron las formulaciones hasta volumen con agua. Cada una de estas soluciones se sometió a prueba para determinar su actividad frente a *C. albicans* (ATCC 10231) tras una exposición de dos horas. La actividad se expresa como una reducción logarítmica a partir del inóculo inicial. Las composiciones, concentraciones y la actividad de cada una de las soluciones se resumen en la siguiente tabla.

	<b>Reducción logarítmica</b>	<b>Conservante</b>	<b>Tampón</b>	<b>Peróxido de hidrógeno</b>	<b>Dequest 2010</b>
40	1,90	PHMB al 0,0001%	Tricina al 0,2%	ninguno	ninguno
45	2,09	PHMB al 0,0001%	Tricina al 0,2%	0,006%	0,003%
50	0,25	PHMB al 0,0001%	Ácido cítrico al 0,2%	ninguno	ninguno
55	0,70	PHMB al 0,0001%	Ácido cítrico al 0,2%	0,006%	0,003%
60	2,01	PHMB al 0,0001%	Bicina al 0,2%	ninguno	ninguno
65	2,47	PHMB al 0,0001%	Bicina al 0,2%	0,006%	0,003%
70	2,01	PHMB al 0,0001%	Histidina al 0,2%	ninguno	ninguno
75	2,42	PHMB al 0,0001%	Histidina al 0,2%	0,006%	0,003%
80	1,94	PHMB al 0,0001%	Glicina al 0,2%	ninguno	ninguno
85	2,89	PHMB al 0,0001%	Glicina al 0,2%	0,006%	0,003%
90	2,69	PHMB al 0,0001%	Lisina al 0,2%	ninguno	ninguno
95	2,84	PHMB al 0,0001%	Lisina al 0,2%	0,006%	0,003%

Los resultados demuestran la eficacia antifúngica mejorada de la combinación de polihexametilenbiguanida - peróxido de hidrógeno.

### Ejemplo 5

#### *PHMB - Peróxido*

Se prepararon formulaciones disolviendo Bis-Tris propano, L-histidina o tricina en agua. Se ajustó el pH de las soluciones hasta 7,3 con ácido clorhídrico 1 N. Se añadieron el agente de tonicidad, peróxido de hidrógeno, Dequest 2010 y polihexametilenbiguanida HCl (PHMB) a estas soluciones. Se diluyeron las formulaciones hasta volumen con

## ES 2 311 555 T3

agua. Cada una de estas soluciones se sometió a prueba para determinar su actividad frente a *C. albicans* (ATCC 10231) tras una exposición de dos horas. La actividad se expresa como una reducción logarítmica a partir del inóculo inicial. Las composiciones, concentraciones y la actividad de cada una de las soluciones se resumen en la siguiente tabla.

5	Reducción logarítmica	Conservante	Tampón	Agente de tonicidad	Agente humectante	Peróxido de hidrógeno	Dequest 2010
10	3,85	PHMB al 0,0001%	Bis-Tris propano al 0,2%	ninguno	Cremophor RH 40	ninguno	ninguno
15	4,70	PHMB al 0,0001%	Bis-Tris propano al 0,2%	ninguno	Cremophor RH 40	0,006%	0,003%
20	2,42	PHMB al 0,0001%	L-Histidina al 0,2%	ninguno	Cremophor RH 40	ninguno	ninguno
25	3,34	PHMB al 0,0001%	L-Histidina al 0,2%	ninguno	Cremophor RH 40	0,006%	0,003%
30	2,17	PHMB al 0,0001%	Tricina	ninguno	Cremophor RH 40	ninguno	ninguno
35	2,69	PHMB al 0,0001%	Tricina	ninguno	Cremophor RH 40	0,006%	0,003%
40	3,70	PHMB al 0,0001%	Bis-Tris propano al 0,2%	Glicerina al 3%	Cremophor RH 40	ninguno	ninguno
45	4,40	PHMB al 0,0001%	Bis-Tris propano al 0,2%	Glicerina al 3%	Cremophor RH 40	0,006%	0,003%
50	2,19	PHMB al 0,0001%	L-Histidina al 0,2%	Glicerina al 3%	Cremophor RH 40	ninguno	ninguno
55	2,94	PHMB al 0,0001%	L-Histidina al 0,2%	Glicerina al 3%	Cremophor RH 40	0,006%	0,003%
60	2,19	PHMB al 0,0001%	Tricina	Glicerina al 3%	Cremophor RH 40	ninguno	ninguno
65	2,45	PHMB al 0,0001%	Tricina	Glicerina al 3%	Cremophor RH 40	0,006%	0,003%
				Propilenglicol al 3%	Cremophor RH 40	ninguno	ninguno
				Propilenglicol al 3%	Cremophor RH 40	0,006%	0,003%
				Sorbitol al 5%	Cremophor RH 40	ninguno	ninguno
				Sorbitol al 5%	Cremophor RH 40	0,006%	0,003%

# ES 2 311 555 T3

	<b>Reducción logarítmica</b>	<b>Conservante</b>	<b>Tampón</b>	<b>Agente de tonicidad</b>	<b>Agente humectante</b>	<b>Peróxido de hidrógeno</b>	<b>Dequest 2010</b>
5			0,2%				
	3,36	PHMB al 0,0001%	L-Histidina al 0,2%	Sorbitol al 5%	Cremophor RH 40	ninguno	ninguno
10	3,92	PHMB al 0,0001%	L-Histidina al 0,2%	Sorbitol al 5%	Cremophor RH 40	0,006%	0,003%
15	2,54	PHMB al 0,0001%	L-Histidina al 0,2%	Inositol al 5%	Cremophor RH 40	ninguno	ninguno
20	3,08	PHMB al 0,0001%	L-Histidina al 0,2%	Inositol al 5%	Cremophor RH 40	0,006%	0,003%

25 Los datos muestran que la adición del 0,006% de peróxido de hidrógeno a polihexametilenbiguanida proporciona un aumento de la actividad antifúngica frente a *C. albicans*. Se encontraron resultados compatibles en presencia de Cremophor RH40 con histidina, tricina, Bis-Tris propano, glicerina, propilenglicol y sorbitol.

30

35

40

45

50

55

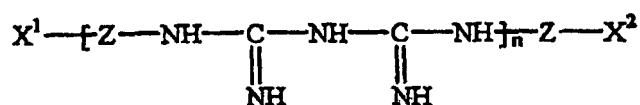
60

65

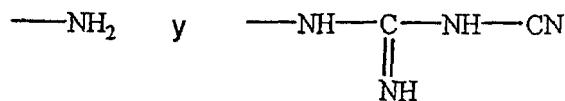
## REIVINDICACIONES

5 1. Una solución oftálmica que comprende del 0,01 al 0,0001 por ciento en peso de un agente productor de peróxido elegido del grupo constituido por peróxido de hidrógeno, peróxido de sodio, peróxido de urea y ácido peracético, y de 0,1 a 500 partes por millón de un conservante polimérico catiónico.

10 2. La solución según la reivindicación 1, en la que dicho conservante polimérico catiónico está representado por la fórmula química:



en la que Z es un grupo de puente divalente orgánico que puede ser igual o diferente por todo el polímero, n es en promedio al menos 3, y  $\text{X}^1$  y  $\text{X}^2$  se eligen del grupo constituido por:



25 3. La solución según la reivindicación 2, en la que n es igual a, en promedio, de 5 a 20.

4. La solución según la reivindicación 1, que comprende además del 0,05 al 2,5 por ciento en peso de un tampón elegido del grupo constituido por ácido bórico, borato de sodio, citrato de potasio, ácido cítrico, bicarbonato de sodio, TRIS,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , y mezclas de los mismos.

30 5. La solución según la reivindicación 4, que comprende además un tensioactivo.

6. Un vial para lentes de contacto que comprende:

35 Un vial;

una lente de contacto; y una cantidad suficiente de una solución para sumergir dicha lente de contacto, en la que dicha solución comprende del 0,01 al 0,0001 por ciento en peso de un agente productor de peróxido y de 0,1 ppm a 500 ppm de un conservante polimérico catiónico.

40

45

50

55

60

65