



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 321 214**

(51) Int. Cl.:

C11D 3/00 (2006.01)

A61L 12/14 (2006.01)

C11D 1/835 (2006.01)

C11D 1/62 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05763160 .8**

(96) Fecha de presentación : **31.03.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1733014**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

(54) Título: **Cloruro de cetilpiridinio como agente antimicrobiano en composiciones oftálmicas.**

(30) Prioridad: **07.04.2004 US 820486**

(73) Titular/es: **Advanced Medical Optics, Inc.**
1700 East St. Andrew Place
Santa Ana, California 92705, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.06.2009

(72) Inventor/es: **Yu, Zhi-Jian y**
Huth, Stanley, W.

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.06.2009

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 321 214 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

Cloruro de cetilpiridinio como agente antimicrobiano en composiciones oftálmicas.

5 **Antecedentes de la invención****Area de la técnica**

La presente invención se refiere a composiciones y procedimientos para el cuidado de los ojos y de lentes de contacto. Más particularmente, la invención se refiere a composiciones oftálmicas que contienen cloruro de cetilpiridinio como un agente descontaminante para la conservación de la solución y/o desinfección de lentes de contacto.

Descripción de la técnica anterior

El uso de lentes de contacto induce cambios adversos en los tejidos oculares y la película lagrimal. Estos cambios incluyen acidosis láctica de la córnea y subsiguiente hinchamiento de la córnea como una consecuencia de la hipoxia inducida por baja transmisión de oxígeno gaseoso, cambios en el espesor del tejido epitelial corneal, cambios en la morfología de la célula epitelial y endotelial corneal, exfoliación de la célula de superficie epitelial, hiperemia (ojo rojo), cambios adversos en la integridad de la membrana de la célula corneal y conjuntival y desestabilización de la película lagrimal. Los cambios en la integridad de la membrana de la célula pueden medirse clínicamente mediante mediciones de la liberación de la enzima lactato deshidrogenasa, permeabilidad de la barrera a la fluoresceína u otros procedimientos. Se estima que la integridad de la membrana de la célula epitelial corneal es crítica para mantener una función barrera del tejido para prevenir la infección ocular.

Igualmente, pueden aparecer cambios adversos en los tejidos oculares durante el uso de lentes de contacto debido a la exposición de los tejidos oculares a conservantes, agentes desinfectantes, agentes de limpieza y otros componentes en las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto. Esto puede ocurrir a través del contacto del tejido con soluciones que pueden directamente entrar en contacto con los tejidos oculares durante la aplicación o entrar en contacto con el tejido con soluciones que pueden ser adsorbidas por las lentes de contacto durante el tratamiento de las lentes de contacto con la solución, y posteriormente ser desorbidas de las lentes de contacto durante el uso dentro del ojo.

Las soluciones para lentes de contacto han llegado a ser formulaciones complejas de múltiples componentes que proporcionan diversas funciones. Se han realizado intentos para mejorar los efectos adversos de las lentes de contacto y las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto sobre los tejidos oculares, con resultados variados. Los mejores ejemplos de éxito en el cambio de soluciones para el cuidado de las lentes de contacto para mejorar sus efectos adversos sobre los tejidos oculares está representado por la creación de agentes desinfectantes para las lentes de contacto polímeros, sistemas antimicrobianos que no se unen a las superficies de las lentes de contacto y la inclusión de polímeros solubles en agua y electrolitos tales como cloruro potásico, cloruro magnésico y cálcico en soluciones de rehumectación y multi-uso para lentes de contacto. Sin embargo, a pesar de estos cambios favorables en las composiciones de las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto, ninguna proporcionan una característica perfecta para el ojo sin alguna medida de efecto adverso sobre los tejidos oculares. Todavía existe algún grado de compromiso con respecto a la película lagrimal, integridad del tejido o membrana celular, tal como integridad de la membrana de la célula epitelial corneal, con todas las soluciones actuales para el cuidado de las lentes de contacto.

Hasta la fecha, los usuarios han mostrado alguna preferencia por los sistemas a base de amonio cuaternario biguanida polímeros, los cuales combinan tres etapas de limpieza, desinfección y lavado en una sola. Sin embargo, los sistemas de amonio cuaternario polímeros son usualmente débiles en su actividad anti-fúngica. Más aún, dada la naturaleza positivamente cargada de los agentes antimicrobianos de amonio cuaternario y biguanida polímeros, estos tienden a ser fuertemente adsorbidos o unidos a los materiales para las lentes de contacto (los cuales usualmente están cargados negativamente), lo cual ocasiona irritación de los ojos. En consecuencia, existe una necesidad de mejorar los productos para el cuidado de las lentes de contacto con el fin de proporcionar un uso más sencillo con una mayor potencia antimicrobiana y menor irritación de la córnea.

Es deseable formular un sistema que tenga propiedades anti-microbianas más fuertes que los sistemas conocidos, sin por ello incrementar los efectos adversos de las lentes de contacto y de las soluciones para el cuidado de las lentes de contacto sobre los tejidos oculares.

Anteriormente, se pensaba que el cloruro de cetilpiridinio (CPC), aunque útil como un agente anti-microbiano para la conservación de productos de cuidado personal, desinfección de dispositivos médicos y descontaminación medioambiental, era inadecuado para uso en soluciones para la limpieza de lentes de contacto blandas debido a la irritación de los ojos causada por acumulación en las lentes de contacto. Se estima que dicha irritación está causada por la estimulación del tejido del segmento ocular anterior, lo cual puede causar reacciones alérgicas, inflamación, erosión corneal y similares. Véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. No. 4.908.147, de Tsao y otros, la cual expone que los germicidas cuaternarios convencionales, tales como cloruros de benzalconio, CPC e hidrocloruro de dodecil trietanolamina, tienden a acumularse en los materiales para lentes de contacto blandas hidrófilos. De manera similar, Doi y otros, en la Patente de EE.UU. No. 5.994.405, indican que los agentes bactericidas tal como CPC son conocidos por ser fácilmente adsorbidos, particularmente sobre las lentes de contacto blandas. Una vez adsorbidos, dichos agentes bactericidas son difícilmente liberados, sino que se acumulan sobre las lentes.

El Documento de EE.UU. 3.954.644, de Krezanoski y otros, exponen que el cloruro de cetilpiridinio es un agente germicida que es compatible con lentes de silicona flexibles, y es eficaz en concentraciones que varían desde aproximadamente 0,001 hasta 0,03 por ciento de la solución total. Como es bien conocido en la técnica, las lentes de silicona flexibles están típicamente formadas a partir de caucho de silicona, y son permeables al oxígeno, de manera que pueden ser usadas por el usuario durante semanas. Esto puede contrastarse con las lentes de contacto blandas convencionales, las cuales son lentes hidrófilas típicamente formadas a partir de un polímero hidrocarburado y que forma hidrogeles en equilibrio con el agua. Dichas lentes de contacto blandas son típicamente permeables al agua, pero no permeables al oxígeno, de manera que típicamente se recomienda que el usuario se quite sus lentes blandas durante la noche. Las lentes de silicona flexibles se distinguen igualmente de las lentes de contacto blandas de hidrogel de silicona, porque además forman hidrogeles en equilibrio con el agua.

En el pasado, otros han intentado incorporar CPC en soluciones oftálmicas. Por ejemplo, Shinohara y otros, en la Patente de EE.UU. No. 5.998.488, exponen el uso de CPC como un conservante antimicrobiano. Sin embargo, Shinohara y otros exponen igualmente que debe incluirse un compuesto tal como ciclodextrina en la solución oftálmica que contiene CPC a una concentración mayor del 0,3% para inhibir la adsorción de CPC por las lentes de contacto. Esto no es deseable tanto desde el punto de vista de la fabricación como desde el punto de vista de la complejidad.

Cuando se usa asociado con lentes de contacto blandas, la alta concentración de CPC da como resultado una alta acumulación en las lentes de CPC, lo que consecuentemente causa alta irritación de la córnea. Aunque pueden usarse inhibidores de adsorción para lentes de contacto, la adición de inhibidores de adsorción para lentes de contacto, tal como ciclodextrina, compromete también la eficacia desinfectante del CPC. Para compensar la reducción de la eficacia desinfectante debido a la presencia de los inhibidores de acumulación, debe aumentarse la concentración de CPC. Esto, a su vez, da como resultado un incremento en la acumulación por las lentes de CPC e irritación de la córnea.

A la vista de las limitaciones conocidas con las composiciones para el cuidado de las lentes de contacto, sería ventajoso tener composiciones para el cuidado de las lentes de contacto, y procedimientos para uso de las mismas, que fueran más simples de usar, tuvieran mayor potencia antimicrobiana, y mostraran menos irritación corneal.

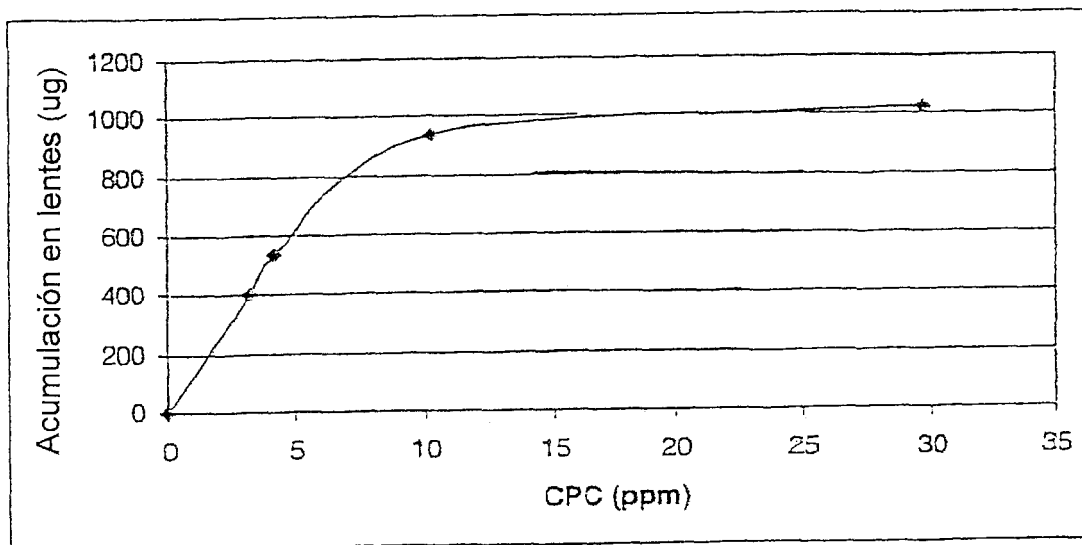
Descripción detallada

Se han descubierto nuevas composiciones para el tratamiento de lentes de contacto. Los detalles pueden encontrarse en las reivindicaciones. Específicamente, de manera inesperada se ha descubierto que, aunque unas lentes de contacto puedan llegar a estar completamente saturadas con CPC cuando se exponen a soluciones que contienen más de 10 ppm de CPC, la cantidad de acumulación de CPC procedente de las soluciones que tienen una concentración de CPC que está por debajo de 10 ppm por las lentes de contacto se reduce de manera significativa sin pérdida de eficacia antimicrobiana. Tal como se ha expuesto anteriormente, antes de la presente invención se estimaba usualmente que el CPC a o por debajo de 10 ppm no era eficaz como un agente desinfectante. La débil eficacia antimicrobiana anteriormente observada era debida probablemente a la interacción entre el CPC y otros ingredientes tales como tensioactivos que usualmente se agregan a un producto si se requieren funciones humectantes, solubilizantes y de limpieza. Esto está apoyado por los datos mostrados en la Tabla 1, la cual muestra que la actividad antimicrobiana se redujo a un nivel ineficaz cuando 238 ppm de tocoferol polietileno glicol succinato ("TPGS"), un tensioactivo no iónico, co-existen con 9,5 ppm de CPC, aunque la solución es aún eficaz a 76 ppm de TPGS.

Se ha descubierto que el cloruro de cetilpiridinio (CPC) a bajas concentraciones de 0,1 ppm hasta 10 ppm, en combinación con un tensioactivo no iónico, el cual es un copolímero de bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno), puede ser eficaz como un agente desinfectante para lentes de contacto. La solución no contiene un tensioactivo no iónico constituido por una parte alquilo hidrófoba sobre un lado de la molécula y una parte hidrófila sobre el otro lado de la molécula. Dicha eficacia puede observarse en concentraciones que varían desde tan bajas como 0,1 ppm ó 0,3 ppm hasta aproximadamente 8 ppm, 9 ppm ó 10 ppm.

La Figura 1 muestra la cantidad de acumulación de CPC por lentes Purevision® (Bausch & Lomb Incorporated, Rochester New York) como una función de la concentración de CPC en el punto de equilibrio de adsorción. Las soluciones iniciales son las mismas que las de la Tabla 5 (más adelante), con la excepción de que la concentración de CPC, la cual varía desde 5-40 ppm en las soluciones ensayadas para obtener los datos mostrados en la Figura 1. Se usaron 100-200 ml de cada una de las soluciones para lentes para remojar las lentes y la concentración de CPC en cada solución se controló durante un período de 12 días. Los equilibrios entre la concentración de CPC en solución y la cantidad de CPC adsorbido sobre cada lente se alcanzaron después de 6 días en remojo. A continuación, se representan gráficamente los datos de equilibrio en la Figura 1.

FIGURA 1



Una realización de la presente invención es una solución multi-uso que comprende un medio líquido acuoso, 0,1-10 ppm de cloruro de cetilpiridinio y 0,0003-1,0% (p/v) de un tensioactivo no iónico de copolímero de bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno); en la que la solución no contiene un tensioactivo no iónico constituido por una parte alquilo hidrófoba sobre un lado de la molécula y una parte hidrófila sobre el otro lado de la molécula. La solución puede incluir igualmente uno o más de lo siguiente: componentes antimicrobianos adicionales, preferiblemente reducidos en concentración a partir de la concentración que típicamente se usa con únicamente un componente antimicrobiano; un componente tampón en una cantidad eficaz para mantener el pH de la solución dentro de un intervalo aceptable fisiológicamente; una cantidad eficaz de un componente inductor de viscosidad; un tensioactivo en una cantidad eficaz para limpiar unas lentes de contacto puestas en contacto con la solución; y un componente de tonicidad en una cantidad eficaz para proporcionar la tonicidad deseada a la solución. Las soluciones pueden incluir igualmente taurina. Los beneficios de incluir taurina se describen en la Solicitud de Patente de EE.UU. No. de Serie 10/328.641, de S. Huth, titulada "Contact Lens Care Compositions, Methods of Use, and Preparation which Protect Ocular Tissue". Las soluciones de la presente invención proporcionan la eficacia de rendimiento y actividad antimicrobiana deseada y, de manera importante, substanciales beneficios de aceptabilidad y confort a los portadores/usuarios de lentes, potenciados de manera preferible.

Existen diversos obstáculos que previene del uso del cloruro de cetilpiridinio en una aplicación para limpieza y desinfección de lentes de contacto. En primer lugar, las soluciones para limpieza y desinfección de lentes de contacto contienen cantidades significativas de tensioactivos con el fin de limpiar la superficie de las lentes de contacto que están contaminadas principalmente por lípidos y proteína del lagrimal. De los tres tipos de tensioactivos, los tensioactivos no iónicos son los comúnmente usados para la limpieza de las lentes de contacto. Sin embargo, los tensioactivos no iónicos son igualmente usados comúnmente para neutralizar agentes antimicrobianos con base cuaternaria en laboratorios de ensayo de microbiología. En consecuencia, la concentración debe controlarse de manera cuidadosa.

Los tensioactivos aniónicos tales como jabón no son generalmente compatibles con antimicrobianos a base de amina cuaternaria que estén cargados positivamente. En otras palabras, es de sentido común que la aplicación de tensioactivos aniónicos contravendría a la actividad microbiana de los compuestos de amonio policuaternarios con base no polímera. La interacción electrostática entre el ión del tensioactivo y el catión del amonio cuaternario neutralizaría la carga neta, eliminando la actividad antimicrobiana y formando un precipitado debido a la pérdida de capacidad hidrófila por neutralización de la carga.

Los tensioactivos catiónicos son compatibles con alquil aminas, pero por sí mismas son agentes antimicrobianos y, por ello, no pueden agregarse en grandes cantidades sin irritación del ojo.

Los presentes inventores han descubierto de manera inesperada que el CPC es altamente activo en intervalos de concentraciones específicos y puede usarse en la desinfección de lentes de contacto. Es decir, el CPC puede usarse para la desinfección de lentes de contacto sin acumulación de manera significativa en una lente de contacto, siempre y cuando que se use con un cierto tipo de tensioactivo que funcione como un agente de limpieza y/o solubilización, y que los dos se usen de acuerdo con una relación de mezcla especial. Los presentes inventores han descubierto además que un cierto tipo de tensioactivo no iónico, usado en cierta relación de mezcla, puede reducir la acumulación de CPC por parte de las lentes al tiempo que se mantiene la eficacia antimicrobiana para la desinfección.

Las presentes composiciones, las cuales pueden ser soluciones multi-uso, tienen una multitud de aplicaciones, por ejemplo, como composiciones desinfectantes, de limpieza, remojo, humectación, rehumectación, lavado, almacenamiento, limpieza en el propio ojo, y acondicionamiento, para el cuidado de las lentes de contacto, al tiempo que proporcionan un substancial confort y aceptabilidad para el portador/usuario de lentes. Las presentes composiciones incrementan igualmente la adaptabilidad del usuario, es decir, promueven un cuidado de las lentes de contacto regular y conveniente, y, por último, inducen a o facilitan una mejor salud ocular. Cualquier lente de contacto, por ejemplo, lentes de contacto duras convencionales, lentes de contacto permeables a gases rígidas y lentes de contacto hidrófilas o de hidrogel, blandas, incluyendo lentes de contacto de hidrogel de silicona, pueden tratarse de acuerdo con la presente invención.

Anteriormente, se estimaba que, si iba a usarse CPC en una solución para el cuidado de las lentes de contacto, este debería estar presente en una concentración que es mucho más alta que la de la presente invención con el fin de demostrar sus efectos beneficiosos. A dichas concentraciones, el CPC puede ser adsorbido o absorbido de manera no deseable por las lentes de contacto durante el tratamiento de las lentes de contacto por la solución, y posteriormente ser desorbido de las lentes de contacto durante su uso dentro del ojo. De acuerdo con ello, el CPC era de uso no deseable para soluciones para el cuidado de las lentes de contacto. Los presentes inventores han descubierto de manera inesperada que el CPC, en presencia de un tensioactivo no iónico seleccionado, puede ser eficaz como agente para la desinfección de las lentes de contacto a baja concentración (<10 ppm).

Los ejemplos de algunos tensioactivos no fónicos para uso en la presente invención se describen, por ejemplo, en Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, 3rd Edition, Vol. 22 (John Wiley & Sons, 1983), Sislet & Wood, *Encyclopedia of Surface Active Agents* (Chemical Publishing Co. Inc. 1964), McCutcheon's *Emulsifiers & Detergents*, North American and International Edition (McCutcheon Division, The MC Publishing Co., 1991), Ash, *The Condensed Encyclopedia of Surfactants* (Chemical Publishing Co., Inc., 1989), Ash, *What Every Chemical Technologist Wants to Know About Emulsifiers and Wetting Agents*, Vol. 1 (Chemical Publishing Co., Inc., 1988), Tadros, *Surfactants* (Academic Press, 1984), Napper, *Polymeric Stabilization of Colloidal Dispersion* (Academic Press, 1983) y Rosen, *Surfactants & Interfacial Phenomena*, 2nd Edition (John Wiley & Sons, 1989). Los ejemplos del copolímero de bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) incluyen Tetronic® 1307, Tetronic® 904, Tetronic® 1304, Tetronic® 1107 (BASF Corporation, Mount Olive, New Jersey) y Pluronic® F87 (BASF Corporation, Mount Olive, New Jersey).

El componente antimicrobiano adicional puede ser cualquier material adecuado, preferiblemente aceptable oftálmicamente, eficaz para desinfectar unas lentes de contacto puestas en contacto con las soluciones presentes o, como alternativa, preservar adecuadamente una solución tal como una solución para la rehumidificación de lentes de contacto. Preferiblemente, el componente antimicrobiano adicional está seleccionado entre biguanidas, polímeros biguanidas, sales de las mismas y mezclas de las mismas, y está presente en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 ppm hasta aproximadamente 3 ppm o menos de 5 ppm (p/v). A modo de ejemplo, y no de limitación, el componente antimicrobiano adicional puede ser un compuesto biguanida o de amonio cuaternario monómero tal como digluconato de clorhexidrina, diacetato de diclorhexidina, cloruro de benzetonio y miristamidopropilmetilamina. El componente antimicrobiano adicional puede ser igualmente un compuesto de amonio cuaternario polímero tal como Polyquad.RTM (poliquaternium-1) o poli[dicloruro de oxietileno(dimetilimino) etileno-(dimetilimino)etileno] (comercializado bajo la marca comercial WSCP por Buckman Laboratories, Inc). La concentración relativamente reducida preferida del componente antimicrobiano adicional se ha encontrado que es muy eficaz, en las presentes composiciones, en la desinfección de lentes de contacto puestas en contacto con las composiciones, al mismo tiempo que promueve el confort y la aceptabilidad del portador/usuario de las lentes.

Cualquier agente adecuado espesante o que induzca la viscosidad, preferiblemente aceptable oftálmicamente, puede incluirse en las presentes composiciones. Preferiblemente, el componente inductor de la viscosidad está seleccionado entre derivados celulósicos y mezclas de los mismos y está presente en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,05% o aproximadamente 1,5% hasta aproximadamente 3% o aproximadamente 5,0% (plv). Sin desear limitar la invención a ninguna teoría particular de operación, se estima que la presencia de un componente inductor de la viscosidad ayuda por lo menos a proporcionar los beneficios de confort y aceptabilidad para el portador/usuario de las lentes de la presente invención, lo que promueve el contacto regular y estable de las lentes de contacto y, finalmente, conduce a o facilita una mejor salud ocular. Las presentes combinaciones de componentes, por ejemplo, incluyendo dichos componentes que inducen la viscosidad, son eficaces en proporcionar el grado de beneficios de confort y aceptabilidad aquí descritos para el portador/usuario de las lentes de contacto.

Aunque puede usarse cualquier componente de tonicidad adecuado, necesariamente aceptable oftálmicamente, un componente de tonicidad extremadamente útil es una combinación de cloruro sódico y cloruro potásico.

Las presentes composiciones incluyen, preferiblemente, una cantidad eficaz de un componente quelante. Cualquier componente quelante adecuado, preferiblemente aceptable oftálmicamente, puede incluirse en las presentes composiciones, aunque el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sales del mismo y mezclas del mismo son particularmente eficaces. Más preferiblemente, las presentes composiciones incluyen componentes quelantes en cantidades eficaces menores de aproximadamente 0,05% (p/v) y aún más preferiblemente 0,02% (p/v) o menores. Dichas cantidades reducidas de componente quelante en las presentes composiciones se mantienen eficaces en proporcionar las funciones secuestrantes y/o quelantes deseadas en tanto que, al mismo tiempo, son mejor toleradas en el ojo, reduciéndose, de esta forma, el riesgo del usuario de falta de molestia y/o irritación ocular.

Cualquier componente tampón adecuado, preferiblemente aceptable oftálmicamente, puede incluirse en la presente composición. Los tampones de fosfato, amina orgánica (por ejemplo, trometamina) o ácido bórico son los preferidos, en una cantidad eficaz en el mantenimiento del pH de la composición dentro de un intervalo aceptable fisiológicamente.

- 5 Pueden usarse diversas combinaciones de dos o más de los componentes anteriormente indicados para proporcionar al menos uno de los beneficios aquí descritos. En consecuencia, cada una y todas dichas combinaciones están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

10 En una realización, las presentes composiciones comprenden: un medio acuoso líquido, CPC, en una cantidad eficaz para, conjuntamente con el resto de la solución, desinfectar una lente de contacto puesta en contacto con la composición; un componente tensioactivo no fónico tal como se define en las reivindicaciones, en una cantidad eficaz en la limpieza de una lente de contacto puesta en contacto con la composición; un componente tampón de fosfato en una cantidad eficaz en el mantenimiento del pH de la composición dentro de un intervalo aceptable fisiológicamente; una cantidad eficaz de un componente inductor de viscosidad; y una cantidad eficaz de un componente de tonicidad.

15 Las presentes composiciones pueden incluir igualmente una cantidad eficaz de un componente quelante o secuestrante, más preferiblemente dentro de un intervalo de menos de 0,05% (p/v). Cada uno de los componentes, en las concentraciones usadas, incluidos en las soluciones y las soluciones formuladas de la presente invención son, generalmente, aceptables oftálmicamente. Además, cada uno de los componentes (en el caso del CPC, en combinación con el tensioactivo no iónico tal como se describe anteriormente), en la concentración usada incluida en las presentes soluciones

20 usualmente es soluble en el medio líquido acuoso. La solución puede igualmente incluir opcionalmente un componente antimicrobiano adicional en una cantidad eficaz para, conjuntamente con el resto de la solución, desinfectar unas lentes de contacto puestas en contacto con la composición.

25 Una solución o componente de la misma es "aceptable oftálmicamente" cuando es compatible con el tejido ocular, es decir, no causa efectos perjudiciales significativos o indebidos cuando se pone en contacto con el tejido ocular. Preferiblemente, cada componente de la presente composición es igualmente compatible con los otros componentes de las presentes composiciones. Las presentes composiciones están más preferiblemente optimizadas oftálmicamente de manera substancial. Una composición optimizada oftálmicamente es una que, dentro de las limitaciones de la química de los componentes, minimiza la respuesta ocular, o de manera inversa, suministra un beneficio oftálmico al

30 ojo que porta las lentes.

Los componentes antimicrobianos adicionales actualmente útiles, incluyen productos químicos que obtienen su actividad antimicrobiana mediante una interacción química o fisicoquímica con microbios o microorganismos, tales como los que contaminan unas lentes de contacto. Los componentes antimicrobianos adicionales adecuados son los

35 generalmente usados en aplicaciones oftálmicas e incluyen, pero no se limitan a ellos, sales de amonio cuaternario usadas en aplicaciones oftálmicas tales como dicloruro de poli[cloruro de (dimetilimino)-2-buten-1,4-diilo], [4-[tris(2-hidroxietil)amonio]-2-butenil]- ω -[tris(2-hidroxietil)amonio] (número de registro químico 75345-27-6, disponible bajo la marca comercial de Polyquaternium 1[®] de Onyx Corporation), haluros de benzalconio, y biguanidas, tales como sales de alexidina, bases libres de alexidina, sales de clorhexidina, hexametileno biguanidas y sus polímeros, y

40 sales de las mismas, polipéptidos antimicrobianos, precursores de dióxido de cloro, y similares, y mezclas de los mismos. Generalmente, los polímeros de hexametileno biguanida (PHMB), también denominados como poliaminopropil biguanida (PAPB), tienen pesos moleculares de hasta aproximadamente 100.000. Dichos compuestos son conocidos en la técnica y están descritos por Ogunbiyi y otros, en la Patente de EE.UU. No. 4.759.595.

45 Generalmente, el componente antimicrobiano está presente en el medio acuoso líquido a una concentración segura o aceptable oftálmicamente tal que el usuario puede retirar las lentes desinfectadas del medio acuoso líquido y, a continuación, colocarse directamente las lentes en el ojo para usarlas de modo seguro y confortable. Como alternativa, el componente antimicrobiano está presente en el medio acuoso líquido a una concentración segura o aceptable oftálmicamente y suficiente para mantenimiento de la eficacia de conservación. Los componentes antimicrobianos

50 adicionales útiles en la presente invención están presentes, preferiblemente, en el medio acuoso líquido en concentraciones dentro del intervalo de aproximadamente 0,00001% hasta aproximadamente 0,01% (p/v), y más preferiblemente en concentraciones dentro del intervalo de aproximadamente 0,00005% hasta aproximadamente 0,001% (p/v) y lo más preferiblemente en concentraciones dentro del intervalo de aproximadamente 0,00005% hasta aproximadamente 0,0005% (p/v).

55

Los componentes antimicrobianos adicionales adecuados para inclusión en la presente invención incluyen precursores de dióxido de cloro. Los ejemplos específicos de precursores de dióxido de cloro incluyen dióxido de cloro estabilizado (SCD), cloritos de metal, tales como cloritos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, y similares y mezclas de los mismos. El clorito sódico de grado técnico es un precursor de dióxido de cloro muy útil. Los complejos que

60 contienen dióxido de cloro tales como complejos de dióxido de cloro con carbonato, dióxido de cloro con bicarbonato y mezclas de los mismos se encuentran igualmente incluidos como precursores de dióxido de cloro. La composición química exacta de muchos precursores de dióxido de cloro, por ejemplo, SCD y los complejos de dióxido de cloro, no se conoce de manera completa. La fabricación o producción de ciertos precursores de dióxido de cloro se describe por McNicholas en la Patente de EE.UU. No. 3.278.447. Los ejemplos específicos de productos SCD útiles incluyen

65 los vendidos bajo la marca comercial Dura Klor[®] por Rio Linda Chemical Company, Inc., y los vendidos bajo la marca comercial Anthium Dioxide[®] por International Dioxide, Inc.

ES 2 321 214 T3

Si un precursor de dióxido de cloro está incluido en las presentes composiciones, generalmente este está presente en una cantidad eficaz para la desinfección o conservación de las lentes de contacto. Dichas concentraciones eficaces para la desinfección o conservación usualmente están dentro del intervalo de aproximadamente 0,002 hasta aproximadamente 0,06% (p/v) de las presentes composiciones. Los precursores de dióxido de cloro pueden usarse en combinación con otros componentes antimicrobianos, tales como biguanidas, polímeros biguanida, sales de los mismos y mezclas de los mismos.

En el caso de que los precursores de dióxido de cloro se usen como componentes antimicrobianos, las composiciones usualmente tienen una osmolalidad de al menos aproximadamente 200 mOsm/kg y están tamponadas para mantener el pH dentro de un intervalo fisiológico aceptable, por ejemplo, un intervalo de aproximadamente 6 hasta aproximadamente 10.

En una realización, el componente antimicrobiano adicional es no oxidante. Se ha encontrado que cantidades reducidas de componentes antimicrobianos no oxidantes, por ejemplo, dentro de un intervalo de aproximadamente 0,1 ppm hasta aproximadamente 3 ppm o menos de 5 ppm (p/v), en las presentes composiciones, son eficaces en la desinfección de lentes de contacto y reduce el riesgo de que dichos componentes antimicrobianos causen molestias y/o irritación ocular. Dicha concentración reducida de componente antimicrobiano es muy útil cuando el componente antimicrobiano usado está seleccionado entre biguanidas, polímeros biguanida, sales de los mismos y mezclas de los mismos.

Cuando se desea desinfectar unas lentes de contacto mediante las presentes composiciones, se usa una cantidad total de componente(s) antimicrobiano eficaz para desinfectar las lentes. Generalmente, dicha cantidad eficaz del componente antimicrobiano reduce el peso o carga microbiana sobre las lentes de contacto del orden de un log en tres horas. Más preferiblemente, una cantidad eficaz del desinfectante reduce la carga microbiana del orden de un log en una hora.

El componente tampón está presente en una cantidad eficaz para mantener el pH de la composición o solución dentro del intervalo deseado, por ejemplo, en un intervalo aceptable fisiológicamente de aproximadamente 6 hasta aproximadamente 7,5 o aproximadamente 8,5. En particular, la solución tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7 hasta aproximadamente 8. Preferiblemente, el componente tampón incluye uno o más tampones fosfato o trometamina (TRIS, 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) o bórico, por ejemplo, combinaciones de fosfatos monobásicos, fosfatos dibásicos y similares, o trometamina y clorhidrato de trometamina. Los tampones fosfato particularmente útiles son los seleccionados a partir de sales fosfato de metales alcalinos y/o alcalinotérreos. Los ejemplos de tampones fosfato adecuados incluyen uno o más de fosfato sódico dibásico (Na_2HPO_4), fosfato sódico monobásico (NaH_2PO_4) y fosfato potásico monobásico (KH_2PO_4). El tampón puede ser un tampón de ácido bórico/hidróxido sódico o un tampón de ácido bórico/borato sódico. El componente tampón puede incluir igualmente un aminoácido tal como taurina. Los presentes componentes tampón frecuentemente se usan en cantidades dentro de un intervalo de aproximadamente 0,01% o aproximadamente 0,02% hasta aproximadamente 0,5% o aproximadamente 1% (p/v).

Las presentes composiciones usualmente comprenden además cantidades eficaces de uno o más componentes adicionales, tales como un detergente o componente tensioactivo; un componente espesante o inductor de la viscosidad; un componente secuestrante o quelante; un componente de tonicidad, y similares y mezclas de los mismos. El componente o componentes adicionales pueden seleccionarse a partir de materiales que son conocidos por ser útiles en composiciones para el cuidado de las lentes de contacto y están incluidos en cantidades eficaces para proporcionar el efecto o beneficio deseado. Cuando se incluye un componente adicional, este es generalmente compatible bajo las condiciones de uso y almacenamiento típicas con los otros componentes de la composición. Por ejemplo, el componente o componentes adicionales anteriormente mencionados son substancialmente estables en la presencia de los componentes antimicrobianos y de tampón aquí descritos.

Los componentes inductores de la viscosidad usados en las presentes soluciones son, preferiblemente, eficaces a concentraciones bajas o reducidas, compatibles con los otros componentes de las presentes soluciones, y aniónicos y no iónicos. Dichos componentes inductores de la viscosidad son eficaces para potenciar y/o prolongar la actividad de limpieza y humectación del componente tensioactivo y/o el estado de la superficie de las lentes haciendo que sean más hidrófilas (menos lipófilas) y/o actuando como un emoliente sobre el ojo. El incremento de viscosidad de la solución proporciona una película sobre las lentes que puede facilitar el uso confortable de las lentes de contacto tratadas. El componente inductor de la viscosidad actúa igualmente amortiguando el impacto sobre la superficie del ojo durante la inserción y sirve igualmente para aliviar la irritación del ojo.

Los componentes inductores de la viscosidad adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, gomas naturales solubles en agua, polímeros obtenidos a partir de celulosa y similares. Las gomas naturales útiles incluyen goma guar, goma tragacanto y similares. Los componentes inductores de la viscosidad útiles obtenidos a partir de celulosa incluyen polímeros obtenidos a partir de celulosa, tales como hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa, metil celulosa, hidroxietil celulosa y similares. Más preferiblemente, el agente inductor de la viscosidad está seleccionado entre productos obtenidos a partir de celulosa (polímeros) y mezclas de los mismos. Un componente inductor de la viscosidad muy útil es hidroxipropilmetil celulosa (HPMC).

El componente inductor de la viscosidad se usa en una cantidad eficaz para incrementar la viscosidad de la solución, preferiblemente a una viscosidad dentro del intervalo de aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 30, o incluso

ES 2 321 214 T3

tan alta como de aproximadamente 750, cps a 25°C, preferiblemente determinada mediante el procedimiento de ensayo USP No. 911 (USP 23, 1995). Para lograr este intervalo de incremento de viscosidad, se usa preferiblemente una cantidad de componente inductor de la viscosidad de aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 5% (p/v), siendo más preferidas cantidades de aproximadamente 0,05% hasta aproximadamente 0,5%.

Un componente quelante o secuestrante se incluye preferiblemente en una cantidad eficaz para potenciar la eficacia del componente antimicrobiano y/o para acomplejarlo con iones metálicos con el fin de proporcionar una limpieza más eficaz de las lentes de contacto.

Un amplio campo de ácidos, aminas o compuestos orgánicos los cuales incluyen un grupo ácido y una función amina son capaces de actuar como componentes quelantes en las presentes composiciones. Por ejemplo, el ácido nitrilotriacético, ácido dietilenotriaminopentaacético, ácido hidroetilenodiaminotriacético, ácido 1,2-diaminociclohexano tetraacético, ácido hidroxietildiaminoacético, ácido etilenodiamino-tetraacético y sus sales, polifosfatos, ácido cítrico y sus sales, ácido tartárico y sus sales, y similares y mezclas de los mismos, son útiles como componentes quelantes. El ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) y sus sales de metal alcalino, son las preferidas, siendo particularmente preferida la sal disódica de EDTA, también conocida como edetato disódico.

El componente quelante está presente, preferiblemente, en una cantidad eficaz, por ejemplo, dentro de un intervalo de aproximadamente 0,01% y aproximadamente 1% (p/v) de la solución.

En una realización muy útil, particularmente cuando el componente quelante es EDTA, sales del mismo y mezclas del mismo, se usa una cantidad reducida, por ejemplo, dentro del intervalo menor de aproximadamente 0,05% (p/v) o incluso aproximadamente 0,02% (p/v) o menor. Dichas cantidades reducidas de componente quelante se ha encontrado que son eficaces en las presentes composiciones mientras que, al mismo tiempo, proporcionan una citotoxicidad, molestia y/o irritación ocular reducidas.

El medio acuoso líquido usado se selecciona de manera que no tenga efecto perjudicial substancial sobre las lentes a tratar, o sobre el usuario de las lentes tratadas. El medio líquido está constituido con el fin de permitir, e incluso facilitar, el tratamiento o tratamientos de las lentes mediante las presentes composiciones. El medio acuoso líquido tiene, de manera ventajosa, una osmolalidad dentro del intervalo de al menos aproximadamente 200 mOsmol/kg hasta aproximadamente 300 o aproximadamente 350 mOsmol/kg. El medio acuoso líquido más preferiblemente es substancialmente isotónico o hipotónico (por ejemplo, ligeramente hipotónico) y/o es aceptable oftálmicamente.

El medio acuoso líquido incluye, preferiblemente, una cantidad eficaz de un componente de tonicidad para proporcionar al medio líquido la tonicidad deseada. Dichos componentes de tonicidad pueden estar presentes en el medio acuoso líquido y/o pueden introducirse dentro del medio acuoso líquido. Entre los componentes para ajuste de la tonicidad adecuados que pueden usarse se encuentran los convencionalmente usados en productos para el cuidado de las lentes de contacto, tales como diversas sales inorgánicas. El cloruro sódico y/o cloruro potásico y similares son componentes de tonicidad muy útiles. La cantidad de componente de tonicidad incluida es eficaz para proporcionar el grado deseado de tonicidad a la solución. Dicha cantidad puede estar, por ejemplo, dentro del intervalo de aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 1,5% (p/v). Si se usa una combinación de cloruro sódico y cloruro potásico, se prefiere que la relación en peso de cloruro sódico a cloruro potásico esté dentro del intervalo de aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 6 o aproximadamente 8.

La cantidad de taurina útil en la presente invención puede determinarse mediante medidas clínicas objetivas tales como liberación de LDH lagrimal procedente de las células epiteliales corneales o mediciones de permeabilidad de la barrera a la fluoresceína u otros medios para evaluar la integridad de la membrana de la célula ocular tales como teñido con fluoresceína o rosa bengala. Otro medio aún para evaluar la integridad de la membrana de la célula ocular es el uso de microscopia confocal para medir el área de la célula epitelial. En lugar de usar LDH lagrimal como un factor de respuesta, puede medirse otro mediador inflamatorio en lágrimas para indicar un efecto beneficioso procedente de la taurina. Las cantidades útiles de taurina pueden determinarse igualmente mediante medidas clínicas subjetivas tales como escozor, lagrimación (lagrimeo) y confort. La cantidad de taurina útil en la presente invención es generalmente desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 2,0% p/v. La cantidad preferida es 0,05 hasta 1,00% p/v.

Los procedimientos para el tratamiento de unas lentes de contacto usando las composiciones aquí descritas están incluidos dentro del alcance de la invención. Dichos procedimientos comprenden la puesta en contacto de unas lentes de contacto con una composición de este tipo en condiciones eficaces para proporcionar el tratamiento deseado a las lentes de contacto.

La temperatura de puesta en contacto se prefiere que esté dentro del intervalo de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 100°C, y más preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 60°C y aún más preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 15°C hasta aproximadamente 30°C. La puesta en contacto a la temperatura ambiente o próxima a ella es muy conveniente y útil. Preferiblemente, la puesta en contacto se produce a la presión atmosférica o aproximadamente a ella. Preferiblemente, la puesta en contacto se produce durante un tiempo dentro del intervalo de aproximadamente 5 minutos o aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 12 horas o más.

ES 2 321 214 T3

Las lentes de contacto pueden ponerse en contacto con el medio acuoso líquido mediante la inmersión de las lentes en el medio. Durante al menos una porción de la puesta en contacto, el medio líquido que contiene las lentes de contacto puede, opcionalmente, agitarse, por ejemplo, mediante sacudida del recipiente que contiene el medio acuoso líquido y las lentes de contacto, para facilitar al menos la eliminación del material de depósito procedente de las lentes. Después de dicha etapa de puesta en contacto, las lentes de contacto pueden opcionalmente restregarse manualmente para eliminar más material de depósito procedente de las lentes. El procedimiento de limpieza puede incluir igualmente, de manera opcional, el lavado de las lentes substancialmente libres del medio acuoso líquido antes de retornar las lentes al ojo del usuario.

Los ejemplos siguientes, aunque no limitativos, son ilustrativos de la invención.

Lo que sigue a continuación es el procedimiento mediante el cual se ensayaron diversos agentes y soluciones antimicrobianas para comprobar su capacidad para reducir cargas microbianas a lo largo de periodos de tiempo cortos, típicamente de 24 horas y menos. El procedimiento es un ensayo de exposición de microbiología básico, el cual implica la inoculación de partes alícuotas del producto de ensayo con un número conocido de células viables de diversos organismos de ensayo, y el ensayo para determinar los supervivientes a diversos intervalos de tiempo. Los resultados se usaron para calcular las caídas de log a diversos tiempos de remojo y construir curvas de mortandad (gráficas de supervivientes frente al tiempo), si se desea.

Candida albicans. ATCC 10231, es uno de los cinco organismos especificados por los ensayos de la FDA e ISO/CLI para el ensayo de desinfectantes de lentes de contacto (FDA Premarket Notification (510k) "Guidance Document for Contact Lens Care Products", Appendix A and B, May 1, 1997 e ISO/FDIS 14729: "Ophthalmic optics-Contact lens care products - Microbiological requirements and test methods for products and regimens for hygienic management of contact lenses", January 2001). Los desinfectantes para lentes de contacto son también conocidos como soluciones multi-uso para las lentes de contacto cuando se usan para lavado, limpieza, desinfección, almacenamiento y rehumectación de lentes de contacto. A continuación, se enumeran los cinco organismos de ensayo especificados por la FDA/ISO:

Serratia marcescens, ATCC 13880

Staphylococcus aureus, ATCC 6538

Pseudomonas aeruginosa, ATCC 9027

Candida albicans, ATCC 10231

Fusarium solani, ATCC 36031.

Frecuentemente, la *Candida albicans* es la más resistente de los cinco organismos a los agentes antimicrobianos catiónicos usados en soluciones multi-uso para las lentes de contacto. De acuerdo con ello, lograr una actividad antimicrobiana adecuada contra *Candida* es frecuentemente la más difícil tarea para pasar una norma de eficacia de desinfección particular. Las directrices de FDA e ISO especifican dos normas de eficacia de desinfección, indicadas en la tabla a continuación:

Criterios desinfectantes individuales (Primario):

Reducción de log promedio a un tiempo
de remojo marcado

Organismo

S. marcescens

3,0 logs

S. aureus

3,0 logs

P. aeruginosa

3,0 logs

C. albicans

1,0 log

F. solani

1,0 log

ES 2 321 214 T3

Criterios desinfectantes dependientes del régimen (Secundario):

Reducción de log promedio a un tiempo

Organismo

de remojo marcado

S. marcescens

Mínimo de 1,0 log por bacterio, la suma de

S. aureus

las caídas de log de todas las tres bacterias

P. aeruginosa

debe ser mayor o igual a 5,0 logs

C. albicans

Estasis

F. solani

Estasis

El procedimiento de ensayo específico para el ensayo de la actividad antimicrobiana contra los cinco organismos de ensayo especificados por FDA/ISO es como sigue (la *C. albicans* se suministró como una muestra específica): Las muestras de ensayo se filtraron de manera estéril a través de un filtro estéril de 0,22 micrómetros dentro de botellas de polietileno de alta densidad de plástico o matraces de plástico estériles. Una parte alícuota de 10 ml de muestra de ensayo se transfirió asépticamente dentro de un tubo de ensayo de plástico de poliestireno estéril. Dentro de un tubo de control separado se transfirió solución salina estéril (NaCl al 0,90% p/v) con Polysorbate 80 (SS + TWEEN) al 0,05% p/v (Tween 80, Uniquema, Wilmington, Delaware). Todas las muestras y el control se almacenaron a 20-25°C durante la duración del ensayo.

Los cultivos de ensayo de *Candida albicans* ATCC 10231, se prepararon de la manera convencional. Los cultivos de *Candida albicans* se desarrollaron sobre superficies de agar en plano inclinado procedentes de cultivos liofilizados, congelados primarios o "Culti-loop®". Se usaron tres ml de solución salina al 0,9% estéril para desprender suavemente el desarrollo del cultivo de la superficie de agar. La recolección resultante se transfirió a un tubo de ensayo con tapón de rosca apropiado que contenía perlas de vidrio y se batió durante aproximadamente un minuto. La recolección batida se diluyó según necesidad con solución salina al 0,9% estéril para preparar el inóculo de cultivo con una concentración de 1×10^8 CFU/ml. Se agregaron cincuenta microlitros de inóculo de cultivo a 10,0 ml de cada muestra de ensayo y de control, de manera tal que la proporción de inóculo final estaba dentro del intervalo de 1×10^5 hasta 1×10^6 CFU (unidades de formación de colonias) por ml de *Candida albicans*, ATCC 10231. Cada tubo de muestra y de control se batió brevemente para dispersar el inóculo. Los intervalos de tiempo de contacto para el ensayo de actividad contra *Candida* son típicamente de 4 ó 6 horas, de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta del producto aplicado para el tiempo de remojo de las lentes de contacto.

Se realizaron Procedimientos de Recuento de Placa Aeróbicos con el fin de cuantificar las muestras de ensayo por sus proporciones de supervivientes. En los tiempos de ensayo apropiados, se sacaron partes alícuotas bien batidas de 0,5 ml procedentes de los tubos de ensayo y se agregaron a tubos de ensayo de vidrio que contenían 4,5 ml de medio Lethen Neutralizing Broth (Berton, Dickinson and Company, Sparks, Maryland). Después de un período de tiempo de neutralización validado, previamente determinado, estas muestras se diluyeron 10 veces a través de diluciones seriadas usando tubos de ensayo de vidrio que contenían 4,5 ml de medio Lethen Neutralizing Broth. Se sacaron partes alícuotas de 0,1 ml procedente de cada tubo de dilución y se aplicaron placas de propagación a placas de agar que contenían Sabouraud Dextrose Agar (SAB) (Berton, Dickinson and Company, Sparks, Maryland). Se cuantificaron proporciones de supervivientes de 10^1 a 10^4 CFU/ml. Las muestras de control SS + TWEEN se cuantificaron únicamente en el tiempo = 0 usando 3 diluciones de 10 veces seriadas, con el fin de determinar las proporciones reales de organismos expuestos inicialmente presentes por ml de muestra (inóculo inicial). Las placas de agar recuperadas se incubaron a 20-25°C durante 3-5 días.

Los números de unidades de formación de colonias (CFU) se contaron para cada placa de agar contable (generalmente entre 8-80 colonias por placa para placas de *Candida*). Se determinaron las caídas de log en CFU/ml para cada muestra a cada intervalo de tiempo mediante la conversión del número total de supervivientes a cada intervalo de tiempo con respecto a un logaritmo en base 10 y restando este del logaritmo en base 10 equivalente del inóculo inicial del control SS + TWEEN. Los valores de reducción de log pueden representarse frente al tiempo de contacto (el intervalo de tiempo de ensayo particular) o evaluarse tal cual.

Tal como se ha indicado anteriormente en la sección Antecedentes de la invención, los tensioactivos no iónicos son de uso común en los ensayos de microbiología para interrumpir una actividad amonio cuaternario/alquilamina. Una de las diferencias significativas entre un sistema para el cuidado de las lentes de contacto y los sistemas de recirculación de agua, es que el primero requiere la presencia de una gran cantidad de un tensioactivo como un agente de limpieza, en tanto que el último no es compatible con tensioactivos debido a problemas de espumación. Típicamente, los tensioactivos no iónicos y los de amonio cuaternario polímeros/no polímeros forman pares de iones o precipitan en una solución acuosa y, en consecuencia, no pueden mezclarse entre sí. La presencia de tensioactivos no iónicos a una proporción de agente de limpieza causaría usualmente una pérdida significativa, si no completa, de actividad antimicrobiana por el amonio cuaternario no polímero o la alquilamina. Tal como se muestra en la Tabla 1, la adición del tensioactivo no iónico tocoferol polietileno glicol succinato ("TPGS") interrumpe la actividad amonio/alquilamina.

ES 2 321 214 T3

TABLA 1 (Comparativa)

Formulación	% p/v	% p/v	% p/v
Cloruro de cetilpiridinio	9,5 ppm	9,5 ppm	9,5 ppm
TPGS	76 ppm	143 ppm	238 ppm
Taurina	0,05	0,05	0,05
Propileno glicol	0,50	0,50	0,50
Tetronic® 1307	0,05	0,05	0,05
EDTA, disódico	0,01	0,01	0,1
HPMC	0,15	0,15	0,15
Trometamina	0,021	0,021	0,021
Trometamina.HCl	0,055	0,055	0,55
NaCl	0,65	0,65	0,65
KCl	0,14	0,14	0,14
pH 7,8			
	Caída de log	Caída de log	Caída de log
<i>S. marcescens</i>	2,18	0,58	0,52
<i>S. aureus</i>	4,8	3,1	0,63
<i>P. aeruginosa</i>	4,86	4,86	3,61
<i>C. albicans</i>	2,92	0,97	0,12
<i>F. solani</i>	3,36	1,69	1,06

Tal como puede observarse a partir de la caída de log en actividad, causada por el incremento en TPGS, un tensioactivo no fónico, se debe diseñar cuidadosamente la solución de la presente invención de manera tal que el tensioactivo no disminuya el incremento en actividad antimicrobiana desarrollada por CPC.

Una reducción similar en la actividad antimicrobiana puede observarse cuando la concentración de Tween 80 se incrementa hasta una proporción de 176 ppm. Dicha proporción es la típicamente requerida en una solución de limpieza y desinfección.

ES 2 321 214 T3

TABLA 2 (Comparativa)

Ingrediente	% p/p	% p/p
CPC	5 ppm	5 ppm
Tween 80	176 ppm	20 ppm
Polyquat-1	0,77 ppm	0,77 ppm
HPMC	0,15	0,15
Tetronic® 1307	0,05	0,05
Edetato disódico	0,01	0,01
Propileno glicol	0,50	0,50
NaCl	0,55	0,55
KCl	0,14	0,14
Fosfato sódico, monobásico, H ₂ O	0,01	0,01
Fosfato sódico, dibásico, 7H ₂ O	0,12	0,12
pH 7,3		
	Caída de log	Caída de log
<i>S. marcescens</i>	2,77	>4,85
<i>S. aureus</i>	1,88	>4,74
<i>P. aeruginosa</i>	>4,63	>4,63
<i>C. albicans</i>	0,1	4,46
<i>F. solani</i>	0,52	4,15

Tal como puede fácilmente observarse a partir de los datos de la Tabla 2, el CPC en asociación con una concentración predeterminada de un tensioactivo de copolímero de bloque de poli(óxipropileno)-poli(oxietileno), no iónico, tiene fuerte actividad antimicrobiana. De hecho, tal como se muestra en la Tabla 3, el efecto de un tensioactivo no iónico sobre la actividad antimicrobiana del CPC puede observarse incluso cuando la concentración de tensioactivo está bastante por debajo de su concentración crítica de formación de micelas (cmc) (cmc = 200 ppm para TPGS en agua).

ES 2 321 214 T3

TABLA 3 (Comparativa)

Ingrediente	% p/p	% p/p
CPC	5 ppm	5 ppm
TPGS	40 ppm	20 ppm
Polyquaternium-1	0,75 ppm	0,75 ppm
Taurina	0,05	0,05
Propileno glicol	0,50	0,50
Tetronic® 1307	0,05	0,05
EDTA, disódico	0,01	0,01
HPMC	0,15	0,15
Fosfato sódico, dibásico, 7H ₂ O	0,12	0,12
Fosfato sódico, monobásico, H ₂ O	0,01	0,01
NaCl	0,55	0,55
KCl	0,14	0,14
pH 7,3		
	Caída de log	Caída de log
<i>S. marcescens</i>	>5,07	>5,07
<i>S. aureus</i>	4,72	3,74
<i>P. aeruginosa</i>	>4,86	>4,86
<i>C. albicans</i>	1,36	2,54
<i>F. solani</i>	2,64	3,35

Tal como se muestra mediante las formulaciones y las reducciones de log resultantes mostradas en las Tablas 4 y 5, la actividad antimicrobiana de CPC se incrementó cuando se usó un tensioactivo no fónico de copolímero de bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) (por ejemplo, tensioactivo no iónico Tetronic o Pluronic). Los datos mostrados en las Tablas 4 y 5 ilustran que el CPC a bajas concentraciones tiene actividad antimicrobiana eficaz tanto con Pluronic F87 como con Tetronic 1307 a un intervalo de concentración que es el típicamente usado en soluciones de limpieza.

TABLA 4

Formulación	% p/v	% p/v
CPC	2,0 ppm	2,0 ppm
Pluronic F87	0,05	0,2
Taurina	0,05	0,05
NaCl	0,53	0,53
KCl	0,14	0,14
Acido bórico	0,48	0,48
Borato sódico	0,16	0,16

ES 2 321 214 T3

TABLA 4 (continuación)

Edetato disódico	0,05	0,05
pH 7,8		
	Caída de log	Caída de log
<i>S. marcescens</i>	4,73	3,56
<i>S. aureus</i>	>4,89	3,16
<i>P. aeruginosa</i>	4,89	3,89
<i>C. albicans</i>	>4,40	2,61
<i>F. solani</i>	4,23	3,05

TABLA 5

Formulación	#1	#2	#5
	% p/v	% p/v	% p/v
CPC	7 ppm	5 ppm	3 ppm
Taurina	0,05	0,05	0,05
Propileno glicol	0,5	0,5	0,5
Tetronic 1307	0,05	0,05	0,05
EDTA, disódico	0,01	0,01	0,01
HPMC	0,15	0,15	0,15
Fosfato sódico, dibásico, 7H ₂ O	0,12	0,12	0,12
Fosfato sódico, monobásico, H ₂ O	0,01	0,01	0,01
NaCl	0,55	0,55	0,55
KCl	0,14	0,14	0,14
pH 7,3			
	Caída de log	Caída de log	Caída de log
<i>S. marcescens</i>	>4,81	>4,81	3,91
<i>S. aureus</i>	>4,00	>4,00	>4,00
<i>P. aeruginosa</i>	>4,79	3,79	4,79
<i>C. albicans</i>	>4,46	>4,46	3,76
<i>F. solani</i>	>4,23	>4,23	2,45

A modo de comparación, la Tabla 6 muestra que el efecto de un tensioactivo no iónico convencional sobre la actividad de un agente antimicrobiano de amonio policuaternario es despreciable, incluso a cinco más veces de lo que se necesita para limpieza. El antimicrobiano de amonio policuaternario usado en este ensayo es Polyquaternium-1. En base a estos datos, los presentes inventores concluyen que, con el fin de usar CPC como un agente antimicrobiano para la desinfección de lentes de contacto a una baja proporción de concentración, el uso de tensioactivos no iónicos típicos constituidos por una parte hidrófoba alquilo por un lado y una parte hidrófila por el otro lado (por ejemplo, TPGS) no es beneficioso para la actividad del CPC.

ES 2 321 214 T3

TABLA 6

Formulación	% p/v	% p/v ⁺
Polyquaternium-1	3 ppm	3 ppm
TPGS	0,00	10.000 ppm
Acido bórico	0,6	0,6
HPMC	0,15	0,15
Borato sódico	0,035	0,035
NaCl	0,4	0,4
KCl	0,14	0,14
pH 7,8		
	Caída de log	
<i>S. aureus</i>	2,85	2,34
<i>C. albicans</i>	3,45	3,6

+ = Comparativa

La Tabla 7 muestra el efecto que diversos tipos de tampones tienen sobre la actividad antimicrobiana de CPC. Tal como puede verse, la eficacia antimicrobiana es más alta con tampones bóricos de la que se muestra usando un tampón de fosfato para 4 de los 5 organismos de ensayo. Por el contrario, las actividades antimicrobianas son las mismas para las soluciones con tampón bórico y Tris. Igualmente, puede verse que las actividades anti-fúngicas del tampón Tris están al mismo nivel que las de la solución de tampón de fosfato, y ambas soluciones tampón tienen actividades anti-fúngicas más bajas que las de las soluciones de tampón bórico.

ES 2 321 214 T3

TABLA 7

Formulación	#1	#2	#3	#4
	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v
CPC	2 ppm	2 ppm	2 ppm	2 ppm
Taurina	0,05	0,05	0,05	0,05
NaCl	0,55	0,55	0,59	0,59
KCl	0,14	0,14	0,14	0,14
HPMC	0,15	0,15	0,15	0,15
EDTA, disódico	0,01	0,01	0,01	0,01
Tetronic® 1307	0,05	0,05		
Pluronic® F87			0,05	0,05
Propileno glicol	0,5			0,5
Fosfato sódico, dibásico, 7H ₂ O	0,12			
Fosfato sódico, monobásico, H ₂ O	0,01			
Acido bórico		0,48	0,48	
Borato sódico		0,16	0,16	
Trometamina				0,021
Trometamina.HCl				0,055
pH	7,3	7,8	7,8	7,8
	Caída de log a las 6 horas			
<i>S. marcescens</i>	2,3	4,9	4,1	4,6
<i>S. aureus</i>	4,0	4,0	4,4	4,2
<i>P. aeruginosa</i>	2,3	4,8	4,3	4,0
<i>C. albicans</i>	2,1	3,4	2,8	2,2
<i>F. solani</i>	1,8	4,2	3,8	1,9

A modo de ejemplo adicional, la Tabla 8 demuestra que el CPC en tampón de ácido bórico/hidróxido sódico es muy eficaz. A la proporción de 1 ppm de CPC, la solución puede cumplir los criterios de desinfección para un producto individual.

TABLA 8

Formulación	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v
CPC	1 ppm	1,5 ppm	2 ppm	2,5 ppm
Acido bórico	0,6	0,6	0,6	0,6
NaOH (1N)	6,75	6,75	6,75	6,75
HPMC	0,15	0,15	0,15	0,15
EDTA, disódico	0,01	0,01	0,01	0,01
Taurina	0,05	0,05	0,05	0,05
NaCl	0,59	0,59	0,59	0,59
KCl	0,14	0,14	0,14	0,14
Pluronic® F87	0,05	0,05	0,05	0,05
PEG 400	0,1	0,1	0,1	0,1
pH 7,7				
	Caída de log	Caída de log	Caída de log	Caída de log
<i>S.marcescens</i> 13880	3,32	3,35	4,1	4,5
<i>S.aureus</i> 6538	3,63	3,89	>4,67	>4,67
<i>P.aeruginosa</i> 9027	>4,65	>4,65	>4,65	>4,65
<i>C.albicans</i> 10231	2,22	2,55	3	4,45
<i>F.solani</i> 36031	1,64	2,11	1,8	2,56

Los presentes inventores han determinado además que la actividad antimicrobiana de una solución de CPC de acuerdo con la presente invención, puede ser potenciada adicionalmente si se agregan uno o más agentes antimicrobianos adicionales. A modo de ejemplo, la Tabla 9 muestra que, cuando se agrega Polyquaternium-1 a una solución desinfectante de CPC, la actividad antimicrobiana se incrementa de manera significativa.

ES 2 321 214 T3

TABLA 9 (Comparativa)

Formulación	% p/p	% p/p
CPC	5 ppm	5 ppm
Polyquaternium-1	0	0,75 ppm
Tween 80	20 ppm	20 ppm
Taurina	0,05	0,05
Propileno glicol	0,5	0,5
Tetronic® 1307	0,05	0,05
EDTA, disódico	0,01	0,01
HPMC	0,15	0,15
Fosfato sódico, dibásico, 7H ₂ O	0,12	0,12
Fosfato sódico, monobásico, H ₂ O	0,01	0,01
NaCl	0,55	0,55
KCl	0,14	0,14
pH 7,3		
Caída de log a las 6 horas		
<i>S. marcescens</i> 13880	3,3	>5,07
<i>S. aureus</i> 6538	4,54	>5,02
<i>P. aeruginosa</i> 9027	>4,86	>4,86
<i>C. albicans</i> 10231	3,17	2,93
<i>F. solani</i> 36031	3,48	3,26

Además, a modo de ejemplo, la Tabla 10 muestra que la inclusión de o bien Polyquaternium-1 o bien PHMB a una solución desinfectante de CPC incrementa la actividad antimicrobiana.

TABLA 10

Formulación	#3	#6	#9
	% p/v	% p/v	% p/v
CPC	2 ppm	2 ppm	2 ppm
PHMB	0,00	0,1 ppm	0,00
Polyquaternium-1	0,00	0,00	0,4 ppm
Taurina	0,05	0,05	0,05
Propileno glicol	0,5	0,5	0,5
Tetronic® 1307	0,05	0,05	0,05
EDTA, disódico	0,01	0,01	0,01
HPMC	0,15	0,15	0,15
Fosfato sódico, dibásico, 7H ₂ O	0,12	0,12	0,12
Fosfato sódico, monobásico, H ₂ O	0,01	0,01	0,01

ES 2 321 214 T3

TABLA 10 (continuación)

NaCl	0,55	0,55	0,55
KCl	0,14	0,14	0,14
pH 7,3			
	Caída de log	Caída de log	
<i>S. marcescens</i>	2,26	3,46	3,76
<i>S. aureus</i>	3,95	3,51	3,65
<i>P. aeruginosa</i>	2,26	4,74	4,74
<i>C. albicans</i>	2,1	1,96	2,87
<i>F. solani</i>	1,76	1,76	1,7

Los presentes inventores han determinado adicionalmente que, a las concentraciones aquí establecidas, el CPC tiene baja acumulación en las lentes de contacto. Con el fin de comparar esta acumulación con la acumulación de otros antimicrobianos conocidos, se llevó a cabo una comparación entre una solución de acuerdo con la presente invención y OPTI-FREE® Express® (Alcon Laboratories, Fort Worth, Texas), una solución multi-uso comercialmente disponible.

Además de otro agente antimicrobiano, la solución OPTI-FREE® Express® contiene 5 ppm de miristamidopropil dimetilamina (MAPD), el cual es un amonio cuaternario a pH fisiológico. La acumulación de MAPD en lentes a partir de la solución OPTI-FREE® Express® se considera no irritante para el ojo.

La Tabla 11 muestra que la actividad antimicrobiana de la formulación #5 tal como se muestra en la Tabla 5, anterior, la cual contiene 3 ppm de CPC, es similar a la de la solución OPTI-FREE® Express®. Las Tablas 12 y 13 muestran los datos de la acumulación y liberación de CPC y MAPD para 2 tipos de lentes con la formulación de CPC mostrada en la Tabla 5 anterior y la solución OPTI-FREE® Express®, respectivamente. En cada ciclo, cada lente se remojó en una caja para lentes con 3,5 ml de la solución de ensayo durante 15 horas para medir la acumulación de las lentes y con 2 ml de solución salina durante 9 horas para medir la liberación de las lentes. Para este ensayo, se usaron dos lentes comercialmente disponibles: las lentes Acuvue® (Johnson & Johnson Corporation, New Brunswick, New Jersey) y las lentes Purevision™ (Bausch & Lomb Incorporated, Rochester, New York).

TABLA 11

Formulación	CPC Formulación #5 en el Ejemplo 5	OPTI-FREE Express Lote #:50473F Exp. 06/05
	Caída de log	Caída de log
<i>S. marcescens</i>	3,91	3,37
<i>S. aureus</i>	4,00	3,05
<i>P. aeruginosa</i>	4,79	4,86
<i>C. albicans</i>	3,76	3,11
<i>F. solani</i>	2,45	3,3

TABLA 12

Ciclos	Lentes Acuvue®		Lentes Purevision®	
	Liberación de las lentes (µg)	Acumulación en las lentes (µg)	Liberación de las lentes (µg)	Acumulación en las lentes (µg)
1	1,0	4,5	1,0	4,4
2	0,8	8,9	0,7	10,3
3	1,0	14,1	0,5	17,3

TABLA 13

Ciclos	Lentes Acuvue®		Lentes Purevision®	
	Liberación de las lentes (µg)	Acumulación en las lentes (µg)	Liberación de las lentes (µg)	Acumulación en las lentes (µg)
1	2,5	7,9	0,2	18,3
2	3,9	10,1	0,2	33,9
3	3,6	12,4	0,6	48,1

Los resultados muestran que la MAPD en la solución OPTI-FREE® se acumula más en las lentes y se libera más de las lentes de lo que lo hace el CPC. Debería darse por sobreentendido por un experto normal en la técnica que las cantidades relativas liberadas debido a dicho remojo en solución salina se aproxima a las cantidades relativas de antimicrobianos liberados en un ojo del usuario durante el mismo tiempo de uso. Tal como es bien sabido, una cantidad más alta de acumulación y liberación de agente microbiano puede ser la causa de irritación ocular. Puesto que se liberan cantidades más pequeñas de CPC que de MAPD dentro de la solución salina, y que la acumulación de MAPD en lentes procedentes de la solución OPTI-FREE® Express® se estima que es no irritante para el ojo, el uso de bajas cantidades de CPC puede dar como resultado un producto no irritante para el ojo.

Las soluciones de acuerdo con los ejemplos anteriores pueden usarse, por ejemplo, para limpiar lentes de contacto. En esta realización de la invención, se introdujeron aproximadamente tres (3) ml de esta solución dentro de un vial para lentes que contenía una proteína y un lípido, una carga de depósito aceitoso, lentes de contacto hidrófilas o blandas. Las lentes de contacto se mantuvieron en esta solución a temperatura ambiente durante al menos aproximadamente cuatro (4) horas. Este tratamiento es eficaz para desinfectar las lentes de contacto. Además, se encontró que una parte substancial de los depósitos previamente presentes sobre las lentes se había separado. Esto demuestra que esta solución tiene capacidad de limpieza de lentes de contacto substancialmente pasiva. Limpieza pasiva se refiere a la limpieza que se produce durante el remojo de unas lentes de contacto, sin potenciación mecánica o enzimática.

Después de este tiempo, las lentes se retiraron de la solución y se colocaron en el ojo del usuario de las lentes para un uso seguro y confortable. Como alternativa, después de retirar las lentes de la solución, estas se lavaron con otra cantidad de esta solución y, a continuación, las lentes lavadas se colocaron en el ojo del usuario de las lentes para un uso seguro y confortable.

Como alternativa, las soluciones suministradas en los ejemplos anteriormente referenciados pueden usarse, por ejemplo, para humedecer o rehumedecer lentes de contacto. Unas lentes de contacto hidrófilas están listas para su uso. Con el fin de facilitar dicho uso, se puso sobre las lentes una o dos gotas de una de las soluciones anteriores antes de colocar las lentes en el ojo del usuario de las lentes. El uso de estas lentes es confortable y seguro.

Como alternativa, un usuario de lentes que lleva unas lentes de contacto puede aplicar una o dos gotas de una de las soluciones anteriores en el ojo que lleva las lentes. Esto tiene por efecto un remojo de las lentes y proporciona un uso de las lentes confortable y seguro.

Aunque esta invención se ha descrito con respecto a diversos ejemplos y realizaciones específicos, debe darse por sobreentendido que la invención no está limitada a ellos y que puede llevarse a la práctica de manera diversa dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Una solución multi-uso que comprende:

un medio líquido acuoso;

0,1 ppm hasta 10 ppm de cloruro de cetilpiridinio; y un tensioactivo de copolímero de bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) en una cantidad de 0,0003 hasta 1,0% (p/v);

en la que la solución no contiene un tensioactivo no fónico constituido por una parte alquilo hidrófoba sobre un lado de la molécula y una parte hidrófila sobre el otro lado de la molécula.

2. Una solución multi-uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la solución comprende 0,5 hasta 9 ppm de cloruro de cetilpiridinio.

3. Una solución multi-uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además un segundo componente antimicrobiano.

4. Una solución multi-uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el segundo componente antimicrobiano está seleccionado entre el grupo constituido por biguanidas, polímeros biguanidas, compuestos de amonio cuaternario monómeros y polímeros, sales de los mismos y mezclas de los mismos.

5. Una solución multi-uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el segundo componente antimicrobiano está seleccionado entre el grupo constituido por polihexametileno biguanida, una sal polihexametileno biguanida y dicloruro de poli[cloruro de (dimetilimino)-2-buten-1,4-diilo], α -[4-[tris(2-hidroxietil)amonio]-2-butenil]- ω -[tris(2-hidroxietil)amonio].

6. Una solución multi-uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en la que el segundo componente antimicrobiano está presente en una cantidad de 0,1 hasta 3 ppm.

7. Una solución multi-uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además un componente inductor de la viscosidad seleccionado entre el grupo constituido por derivados celulósicos y mezclas de los mismos en una cantidad de 0,05 hasta 5,0% (p/v) de la solución total.

8. Una solución multi-uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el componente inductor de la viscosidad es hidroxipropilmetil celulosa.

9. Una solución multi-uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además un componente tampón en una cantidad eficaz para mantener el pH de dicha solución dentro de un intervalo fisiológicamente aceptable.

10. Una solución multi-uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el componente tampón está seleccionado entre el grupo constituido por tampones de ácido bórico/hidróxido sódico y tampones de ácido bórico/borato sódico.

11. Una solución multi-uso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en la que el componente tampón está presente en una cantidad de 0,01 hasta 1% (p/v).

12. Una solución multi-uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además un componente de tonicidad en una cantidad eficaz para proporcionar la tonicidad deseada a la solución.

13. Una solución multi-uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el componente de tonicidad incluye una combinación de cloruro sódico y cloruro potásico y está presente en una cantidad de 0,1 hasta 1,5% (p/v).

14. Una solución multi-uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además taurina.

15. Una solución multi-uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además un componente quelante.

16. Una solución multi-uso de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el componente quelante es EDTA.

17. Una solución multi-uso de acuerdo con la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en la que el componente quelante está presente en una cantidad menor de 0,05% (p/v) en base a la cantidad total de la solución.

18. Uso de 0,1 hasta 10 ppm de cloruro de cetilpiridinio y un tensioactivo de copolímero de bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) para la fabricación de una solución acuosa para el mantenimiento de la integridad de la membrana de la célula del tejido ocular durante el uso de lentes de contacto.

ES 2 321 214 T3

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la solución acuosa comprende además un componente seleccionado entre el grupo constituido por un segundo agente antimicrobiano, un componente inductor de la viscosidad, un componente quelante, un componente tampón, taurina y un componente de tonicidad.

5 20. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la solución acuosa comprende además:

taurina en una cantidad eficaz para proteger las membranas de las células del tejido ocular;

10 un componente tampón en una cantidad eficaz en el mantenimiento del pH de dicha solución dentro de un intervalo fisiológicamente aceptable;

un componente inductor de la viscosidad seleccionado entre el grupo constituido por derivados celulósicos y mezclas de los mismos en una cantidad de 0,05 hasta 5,0% (p/v) de la solución total;

15 un componente quelante en una cantidad menor de 0,05% (p/v) de la solución total; y

un componente de tonicidad en una cantidad eficaz para proporcionar la tonicidad deseada a dicha solución.

20 21. Uso de 0,1 hasta 10 ppm de cloruro de cetilpiridinio y un tensioactivo de copolímero de bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) para la fabricación de un medio líquido acuoso para la reducción de la irritación del ojo.

22. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la etapa de administración se realiza de manera tal que el medio líquido acuoso se emplaza temporalmente en el ojo del usuario.

25 23. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la etapa de administración se realiza de manera tal que se logra la acumulación del medio líquido dentro de al menos una de unas lentes de contacto blandas y unas lentes permeables a gases rígidas.

30 24. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-23, en el que el medio líquido acuoso comprende además un segundo componente antimicrobiano.

35

40

45

50

55

60

65