



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 862**

51 Int. Cl.:

C11D 3/48 (2006.01)

C11D 3/32 (2006.01)

C11D 3/37 (2006.01)

C11D 7/08 (2006.01)

C11D 7/10 (2006.01)

C11D 7/16 (2006.01)

A61L 2/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98956658 .3**

86 Fecha de presentación : **09.11.1998**

87 Número de publicación de la solicitud: **1049763**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.11.2000**

54

Título: **Limpieza y desinfección de lentillas de contacto con biguanida y un tampón de fosfato y borato.**

30

Prioridad: **12.11.1997 US 65509 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

73

Titular/es: **BAUSCH & LOMB INCORPORATED**
One Bausch & Lomb Place
Rochester, New York 14604-2701, US

72

Inventor/es: **Xia, Erning;**
Rogalskyj, Jill, Short y
Simpson, Lisa, C.

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 286 862 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

Limpieza y desinfección de lentillas de contacto con biguanida y un tampón de fosfato y borato.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método para tratar lentes de contacto y composiciones para las mismas. La presente invención incluye el uso de una solución desinfectante acuosa conteniendo biguanida incluyendo un sistema tampón mejorado incluyendo una mezcla de un tampón fosfato y borato. Las realizaciones preferidas de la invención incluyen métodos y composiciones para limpiar y desinfectar simultáneamente lentes de contacto.

Antecedentes de la invención

En general, las lentes de contacto en amplio uso se clasifican en tres categorías: (1) lentes duras formadas de materiales preparados por polimerización de ésteres acrílicos, tales como polimetil metacrilato (PMMA), (2) lentes rígidas permeables a los gases (RGP) formadas de silicona acrilatos y metacrilatos de fluorosilicona, y (3) lentes del tipo de gel, hidrogel o blandas. Las lentes de tipo duro y rígido, dado que se caracterizan por baja difusión de vapor y absorber solamente menores cantidades de fluidos acuosos, tienen un menor tendencia a unir ingredientes usados en soluciones de cuidado de lentes de contacto. Por otra parte, las lentes blandas tienen una mayor tendencia a unir ingredientes activos en soluciones de lentes de contacto y, por lo tanto, es un reto especial desarrollar soluciones diseñadas para el tratamiento de lentes de tipo blando, tanto hechas de los copolímeros más tradicionales de 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) o de los más nuevos materiales de hidrogel conteniendo silicio.

En el transcurso normal del uso de las lentes de contacto, película de lágrima y residuos que constan de materia orgánica proteínica, oleosa, sebácea, y relacionada tienden a depositarse y acumularse en las superficies de la lente. Muchos factores influyen en la formación de depósitos, incluyendo la variación de un paciente a otro, el material de la lente, el régimen de cuidado, y el entorno. En general, los materiales de lente iónicos de alto contenido de agua absorben más proteína que los materiales de lente no iónicos o de bajo contenido de agua. Como parte del régimen de cuidado rutinario, las lentes de contacto se deben limpiar para quitar estos depósitos de película de lágrima y residuos. Si no se quitan adecuadamente estos depósitos, la humectabilidad y la claridad óptica de las lentes se reducen sustancialmente y puede producirse incomodidad del usuario.

Además, lentes de contacto también deben ser desinfectadas para matar microorganismos nocivos que pueden estar presentes o crecer en las lentes. Algunos de los productos más populares para desinfectar lentes son soluciones multiuso que se pueden usar para limpiar, desinfectar y humedecer lentes de contacto, seguido de la introducción directa (colocación en el ojo) sin lavar. Obviamente, la capacidad de usar una sola solución para cuidado de las lentes de contacto es una ventaja. Tal solución, sin embargo, debe ser especialmente suave para el ojo, dado que al menos parte de la solución estará en la lente cuando se introduzca y entrará en contacto con el ojo.

La Patente británica número 1.432.345 describe composiciones de desinfectar lentes de contacto conteniendo una biguanida polimérica y un tampón fosfato mezclado. Sin embargo, las composiciones descritas en esta patente tienen valores de tinción corneal de 17% o más, muy por encima del que es deseable para la aceptabilidad por parte del paciente.

La Patente de Estados Unidos 4.758.595 de Ogunbiyi y colaboradores describe que una solución de lentes de contacto conteniendo una poliaminopropil biguanida (PAPB), también conocida como polihexametil biguanida (PHMB), tiene mayor eficacia cuando se combina con un tampón borato. Estas soluciones de desinfección y conservación son especialmente notables por su amplio espectro de actividad bactericida y fungicida a bajas concentraciones unido a una toxicidad muy baja cuando se usa con lentes de contacto de tipo blando. Se han comercializado composiciones conteniendo PHMB y borato en varios productos incluyendo soluciones multiuso, a niveles de aproximadamente 1 ppm o menos para uso con lentes de contacto blandas.

El hecho de que las soluciones multiuso estén diseñadas para uso como un agente de humectación, sin lavado, significa que la solución debe ser oftálmicamente segura para contacto con el ojo. Esto limita, en cierta medida, el tipo y la concentración de agentes limpiadores y biocidas que se puede emplear en la solución. Por ejemplo, como se puede entender fácilmente, los biocidas o limpiadores en un producto de champú pueden no ser adecuados para uso oftálmico. Un reto ha sido desarrollar una fórmula que sea, por una parte, máximamente eficaz y, por otra parte, suficientemente suave de manera que no solamente sea segura, sino cómoda para uso en el ojo.

Con limpiadores o desinfectantes convencionales de lentes de contacto, incluyendo soluciones multiuso, los usuarios de lente normalmente tienen que frotar con el dedo o manualmente las lentes de contacto (normalmente entre un dedo y palma o entre dedos) durante el tratamiento de las lentes de contacto. La necesidad de "frotar" diariamente las lentes de contacto aumenta el tiempo y el esfuerzo implicados en el cuidado diario de las lentes de contacto. A muchos usuarios de lentes de contacto no les gusta tener que realizar tal régimen o lo consideran un inconveniente. Algunos usuarios pueden ser negligentes en el régimen de "frotar" diario, lo que puede dar lugar a incomodidad de la lente de contacto y otros problemas. A veces la frotación, si se realiza demasiado fuerte, lo que puede suceder especialmente con usuarios principiantes de lentes, puede dañar las lentes. Esto puede ser problemático cuando una lente de sustitución no está inmediatamente disponible.

ES 2 286 862 T3

Las soluciones de lentes de contacto que se consideran una “Solución Química Desinfectante” no requieren que se frote la lente para cumplir los criterios de rendimiento biocida (para destruir bacterias y hongos representativos) establecidos por la Administración para Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) bajo la notificación Premarket (510k) Documento Guía para Productos para el Cuidado de Lentes de Contacto, 1 de mayo de 1997. En contraposición, una solución de lentes de contacto, denominada “Sistema de Desinfección Química”, que no se considera una solución química desinfectante, requiere un régimen de frotación para cumplir los criterios de rendimiento biocida. Tradicionalmente, las soluciones multiuso (usadas para desinfección y humectación o para desinfección, limpieza y humectación) se han denominado un sistema de desinfección química, pero no una solución química desinfectante.

Las soluciones tradicionales de lentes de contacto pueden depender del régimen de frotación, no solamente para desinfección eficaz, sino para limpieza eficaz. Así, con el fin de desarrollar una solución de cuidado de las lentes de contacto que realice una limpieza eficaz sin un régimen de frotación para limpieza requeriría una mejor limpieza siendo al mismo tiempo suficientemente suave para uso en el ojo.

Sería deseable obtener una solución multiuso para lentes de contacto que realice una limpieza más eficaz. Sería deseable obtener dicha eficacia de limpieza mejorada (1) manteniendo la eficacia biocida del producto y (2) manteniendo baja toxicidad para el tejido del ojo, de modo que después de usar la solución para tratar una lente de contacto, la lente se pueda colocar posteriormente en el ojo sin lavar la solución de la lente. Aunque su desarrollo sea un reto más grande, también sería deseable obtener una solución que exhiba limpieza y desinfección eficaces de una lente de contacto, sin requerir un régimen de frotación, o al menos sin requerirlo inherente o invariablemente para un rendimiento aceptable, y que la solución todavía permita la colocación directa de la lente de contacto en un ojo después de impregnarla en la solución y/o lavarla y rehumedecerla con la solución.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a una solución desinfectante conteniendo biguanida conteniendo un tampón fosfato y borato, solución que exhibe mejor eficacia limpiadora manteniendo al mismo tiempo la eficacia biocida mejorada por tampón. La presente invención incluye métodos para tratar lentes de contacto y composiciones para las mismas. Específicamente, la presente invención implica poner una lente en contacto con una solución acuosa que tiene un pH de 5 a 8 e incluyendo:

(a) una cantidad efectiva de al menos un germicida de biguanida;

(b) un sistema tampón incluyendo 0,004 M a 0,2 M de un primer componente tampón seleccionado del grupo que consta de ácido fosfórico sus sales, y sus mezclas, en combinación con 0,02 a 0,8 M de un segundo componente tampón seleccionado del grupo que consta de ácido bórico, sus sales; y sus mezclas, de tal manera que la combinación del primer y segundo componente tampón proporcione una capacidad tampón de 0,01 a 0,5 mM de 0,01 N de HCl y 0,01 a 0,3 mM de 0,01 N de NaOH para cambiar el pH una unidad; y

(c) una cantidad efectiva de un surfactante no iónico.

Preferiblemente, la composición también incluye una cantidad efectiva de uno o más agentes secuestrantes. El método de la presente invención incluye limpiar y desinfectar una lente de contacto con la solución antes descrita. Los productos según la presente invención proporcionan una mejor limpieza manteniendo al mismo tiempo la eficacia biocida. En una realización preferida de la presente invención, la solución de cuidado de lente de la invención puede desinfectar y limpiar una lente de contacto dentro de un régimen que implica frotar con los dedos o análogos. Como tal, la presente invención ofrece ventajas significativas en comparación con las soluciones de limpieza y desinfección y los métodos de uso tradicionales.

Descripción detallada de la invención

La presente invención puede ser usada con todas las lentes de contacto tales como las convencionales duras, blandas, rígidas y blandas permeables a los gases, y de silicona (incluyendo tanto de hidrogel como no de hidrogel), pero es especialmente útil para lentes blandas. Por el término “lente blanda” se entiende una lente que tiene una proporción de unidades de repetición hidrófilas de tal manera que el contenido de agua de la lente durante el uso sea al menos 20% en peso. El término “lente de contacto blanda” en el sentido en que se usa aquí se refiere en general a las lentes de contacto que se doblan fácilmente bajo pequeñas cantidades de fuerza. Típicamente, las lentes de contacto blandas se formulan a partir de polímeros que tienen una cierta proporción de unidades de repetición derivadas de hidroxietil metacrilato y/u otros monómeros hidrófilos, típicamente entrecruzados con un agente de entrecruzamiento. Sin embargo, se están haciendo lentes blandas más nuevas, especialmente para uso prolongado, de materiales conteniendo silicona de alto contenido de Dk.

La presente invención es útil para soluciones de cuidado de lentes de contacto, incluyendo soluciones desinfectantes y/o soluciones de limpieza, especialmente las que también se consideran una solución multiuso. Una solución desinfectante se define generalmente como un producto para el cuidado de las lentes de contacto conteniendo uno o más ingredientes activos (por ejemplo, agentes antimicrobianos y/o conservantes) en concentraciones suficientes para destruir microorganismos nocivos en la superficie de una lente de contacto dentro del período de impregnación mínimo recomendado. El período de impregnación mínimo recomendado se incluye en las instrucciones del envase

relativas a la utilización de la solución desinfectante. El término “solución desinfectante” no excluye la posibilidad de que la solución también pueda ser útil como una solución de conservación, o que la solución desinfectante también pueda ser útil para otros fines tal como limpieza diaria, lavado y almacenamiento de lentes de contacto, dependiendo de la formulación particular. La presente solución, en combinación con su envase o botella y envasado, incluyendo instrucciones para uso según un régimen especificado, se puede considerar un kit, paquete o sistema nuevo y mejorado para el cuidado de lentes de contacto.

Una solución que es útil para limpiar, desinfectar, almacenar y lavar una lente de contacto, en particular lentes de contacto blandas, se denomina aquí una “solución multiuso”. Las soluciones multiuso no excluyen la posibilidad de que algunos usuarios, por ejemplo, usuarios especialmente sensibles a desinfectantes químicos u otros agentes químicos, puedan preferir a enjuagar o humedecer una lente de contacto con otra solución, por ejemplo, una solución salina estéril antes de la introducción de la lente. El término “solución multiuso” tampoco excluye la posibilidad de limpiadores periódicos no usados a diario o limpiadores suplementarios para quitar proteínas, por ejemplo limpiadores de enzimas, que se usan típicamente semanalmente. Por el término “limpieza” se entiende que la solución contiene uno o más agentes limpiadores en concentraciones suficientes para soltar y quitar depósitos sueltos de lentes y otros contaminantes en la superficie de una lente de contacto, especialmente si se usa en unión con la manipulación con los dedos (por ejemplo, frotación manual de la lente con una solución) o con un dispositivo accesorio que agita la solución en contacto con la lente, por ejemplo, un dispositivo auxiliar de limpieza mecánica. La concentración crítica de micelas de una solución conteniendo surfactante es una forma de evaluar su efectividad limpiadora.

Tradicionalmente, las soluciones multiuso en el mercado requieren un régimen que implica la frotación mecánica de la lente de contacto con la solución multiuso, con el fin de realizar la necesaria desinfección y limpieza. Tal régimen lo exigen las autoridades reguladoras gubernamentales (por ejemplo, la FDA o Administración para Alimentos y Medicamentos en los Estados Unidos de América) para un sistema de desinfección química que no se considera una solución química desinfectante. En una realización de la presente invención, es posible formular un producto de limpieza y desinfección que, por una parte, es suficientemente suave para ser utilizado como un agente de humectación y, por otra parte, es capaz de proporcionar mejor limpieza y desinfección en la ausencia de un régimen de frotación. Por ejemplo, un producto calificado como una solución química desinfectante debe cumplir los criterios de rendimiento biocida establecidos por la FDA de Estados Unidos para productos para el cuidado de lentes de contacto (1 de mayo de 1997), criterios que no implican frotar las lentes. En una realización de la presente invención, se formula una composición para cumplir los requisitos de la FDA o el Procedimiento Autónomo ISO para productos de desinfección de lentes de contacto. Igualmente, las composiciones de la presente invención se pueden formular para proporcionar mejor limpieza sin el uso de un régimen de frotación. Tales formulaciones pueden asegurar mayor flexibilidad al paciente y mayor atractivo universal que los productos de desinfección o de desinfección y limpieza multiuso tradicionales.

Las soluciones según la presente invención son fisiológicamente compatibles. Específicamente, la solución debe ser “oftálmicamente segura” para uso con una lente de contacto, lo que significa que una lente de contacto tratada con la solución es generalmente adecuada y segura para colocación directa en el ojo sin lavar, es decir, la solución es segura y cómoda para contacto diario con el ojo mediante una lente de contacto que ha sido humedecida con la solución. Una solución oftálmicamente segura tiene una tonicidad y pH compatibles con el ojo e incluye materiales, y sus cantidades, que no son citotóxicos según las normas ISO (Organización Internacional de Normalización) y las normas de la FDA (Administración para Alimentos y Medicamentos) de Estados Unidos. La solución deberá ser estéril en la que la ausencia de contaminantes microbianos en el producto antes de la liberación debe ser demostrada estadísticamente en el grado necesario para tales productos.

Como se ha indicado previamente, la presente invención incluye una solución acuosa incluyendo un germicida de biguanida, un sistema tampón que tiene al menos un tampón fosfato y al menos un tampón borato, sistema tampón que tiene una capacidad tampón de 0,01 a 0,5 mM, preferiblemente 0,03 a 0,45, de 0,01 N de HCl y 0,01 a 0,3, preferiblemente 0,025 a 0,25, de 0,01 N de NaOH para cambiar el pH una unidad. La capacidad tampón se mide por una solución de las soluciones tampón solamente.

El pH de las soluciones de la presente invención se deberá mantener dentro del rango de 5,0 a 8,0, más preferiblemente de aproximadamente 6,0 a 8,0, muy preferiblemente de aproximadamente 6,5 a 7,8. Por los términos “tampón” o “sustancia tampón” se entiende un compuesto que, generalmente en combinación con al menos otro compuesto, proporciona un sistema tampón en solución que exhibe capacidad tampón, es, la capacidad de neutralizar, dentro de límites, ácidos o bases (alcalinas) con relativamente un cambio pequeño o nulo del pH original. El término “capacidad tampón” se define en el sentido de los milimoles (mM) de ácido fuerte o base (o respectivamente, iones hidrógeno o hidróxido) requeridas para cambiar el pH en una unidad cuando se añade a un litro (una unidad estándar) de la solución tampón. Según esta definición, es evidente que cuanto menor es el cambio de pH en una solución producido por la adición de una cantidad especificada de ácido o álcali, mayor es la capacidad tampón de la solución. Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (19ª edición 1995), capítulo 17, páginas 225-227. La capacidad tampón dependerá del tipo y la concentración de los componentes tampón. La capacidad tampón se mide a partir de un pH inicial de 6 a 8, preferiblemente de 7,4 a 8,4.

La combinación de tampón fosfato y borato según la presente invención representa una eficacia limpiadora mejorada en comparación con el uso de un sistema tampón todo borato, manteniendo al mismo tiempo una mejor eficacia microbicida obtenida de usar un tampón borato.

ES 2 286 862 T3

Soluciones tampón borato incluyen, por ejemplo, ácido bórico y sus sales, por ejemplo, borato sódico o borato potásico. Las soluciones tampón borato también incluyen compuestos tales como tetraborato potásico o metaborato potásico que producen borato ácido o su sal en soluciones. Las soluciones tampón fosfato incluyen, por ejemplo, ácido fosfórico y sus sales, por ejemplo, soluciones tampón fosfato (incluyendo combinaciones de M_2HPO_4 , MH_2PO_4 y MH_2PO_4 , donde M es independientemente una sal de metales alcalinos tales como K y Na). El término fosfato incluye compuestos que producen ácido fosfórico o su sal en solución. Como apreciarán fácilmente los expertos en la técnica, los sistemas tampón incluyen, aunque sin limitación, la combinación de un ácido débil y la sal del ácido débil (la denominada base conjugada).

Un sistema tampón preferido es la combinación de ácido bórico y sal fosfato mono y/o dibásico tal como fosfato sódico y/o disódico. Un sistema tampón alternativo, por ejemplo, son la combinación de borato sódico y ácido fosfórico o la combinación de borato sódico y el fosfato monobásico.

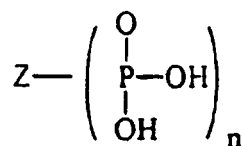
La solución incluye adecuadamente aproximadamente 0,05 a 2,5% en peso de un ácido fosfórico o su sal y 0,1 a 5,0% en peso de ácido bórico o su sal. El tampón fosfato se usa (en total) en una concentración de 0,004 a 0,2 M (Molar), preferiblemente 0,04 a 0,1 M. El tampón borato (en total) se usa en una concentración de 0,02 a 0,8 M, preferiblemente 0,07 a 0,2 M.

Se puede añadir opcionalmente sustancia tampón adicional a la composición. Por ejemplo, las soluciones tampón tradicionalmente conocidas incluyen, por ejemplo, citratos, ácido cítrico, bicarbonato sódico, TRIS, y análogos. Otros ingredientes en la solución, aunque tienen otras funciones, también pueden afectar a la capacidad tampón. Por ejemplo, EDTA, a menudo usado como un secuestrante, puede tener un efecto observable en la capacidad tampón de una composición. Generalmente, las soluciones tampón se usarán en cantidades del orden de aproximadamente 0,05 a 2,5 por ciento en peso, y preferiblemente, de 0,1 a 1,5 por ciento.

Es conocido que las soluciones tampón borato mejoran la eficacia de ciertas biguanidas poliméricas. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos número 4.758.595 de Ogunbiyi y colaboradores describe que una solución de lentes de contacto conteniendo una poliaminopropil biguanida (PAPB), también conocida como polihexametilen biguanida (PHMB), tiene mejor eficacia cuando se combina con un tampón borato. Los solicitantes han hallado que las soluciones tampón borato también mejoran la eficacia de biguanidas en general, incluyendo bis (biguanidas) tal como alexidina.

La composición también incluye opcionalmente carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico, y/o bicarbonato sódico, muy preferiblemente carbonato sódico en la cantidad de 0,01 a 1,0 por ciento en peso de la composición total.

Además de agentes tampón, en algunos casos puede ser deseable incluir agentes secuestrantes en las soluciones de la presente invención con el fin de unir iones metal que de otro modo podrían reaccionar con la lente y/o depósitos proteínicos y recogerse en la lente. Se añaden generalmente en cantidades del orden de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2 por ciento en peso. Los ejemplos incluyen ácido etilen-diaminotetraacético (EDTA) y sus sales (disodio), ácido glucónico, ácido cítrico, ácido tartárico y sus sales, por ejemplo sales de sodio. Los agentes secuestrantes preferidos, que también son efectivos para quitar depósitos de proteínas, son los compuestos fosfonato representados por la fórmula siguiente (I):



(I)

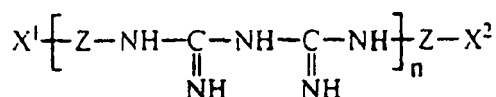
donde Z es un radical de conexión de valencia igual a n, donde n es un entero de 1 a 6, preferiblemente 1 a 3. Tales compuestos fosfonato se describen en WO 97/31659. La solución acuosa de la invención incluye adecuadamente al menos 0,003 por ciento en peso por volumen del compuesto fosfónico de la invención en la solución total, preferiblemente de 0,005 a 2,5 por ciento en peso por volumen y más preferiblemente aproximadamente 0,01 a 0,5 por ciento en peso por volumen en la solución total.

Típicamente, las soluciones acuosas de la presente invención para tratar lentes de contacto también se ajustan con agentes de tonicidad, para aproximar la presión osmótica de fluidos lacrimales normales que es equivalente a una solución de cloruro sódico a 0,9 por ciento o solución a 2,5 por ciento de glicerol. Las soluciones se hacen sustancialmente isotónicas con salina fisiológica usada sola o en combinación; de otro modo, si se mezcla simplemente con agua estéril y hace hipotónica o hipertónica, las lentes perderán sus parámetros ópticos deseables. Correspondientemente, el exceso de salina puede dar lugar a la formación de una solución hipertónica que producirá escozor e irritación del ojo. Los ejemplos de agentes reguladores de tonicidad adecuados incluyen, aunque sin limitación: cloruro sódico y potásico, dextrosa, glicerina, calcio y cloruro de magnesio. Estos agentes se usan típicamente individualmente en cantidades del

ES 2 286 862 T3

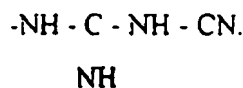
orden de aproximadamente 0,01 a 2,5% (p/v) y forman preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,5% (p/v). Preferiblemente, el agente de tonicidad se empleará en una cantidad para obtener un valor osmótico final de 200 a 450 mOsm/kg y más preferiblemente de entre aproximadamente 250 a aproximadamente 350 mOsm/kg, y muy preferiblemente de entre aproximadamente 280 a aproximadamente 320 mOsm/Kg.

La solución de la invención incluye al menos un agente antimicrobiano de biguanida. Las biguanidas representativas son la bis(biguanidas), tal como alexidina o clorhexidina o sus sales, y las biguanidas poliméricas tales como hexametilen biguanidas poliméricas, y sus combinaciones. Las biguanidas poliméricas, y sus sales solubles en agua, tienen preferiblemente la fórmula siguiente:



(IV)

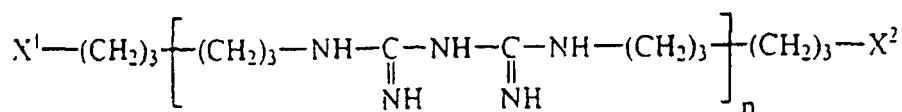
donde Z es un grupo puente divalente orgánico que puede ser el mismo o diferente durante todo el polímero, n es como media al menos 3. Preferiblemente como media 5 a 20, y X¹ y X² se seleccionan independientemente de los grupos -NH₂ y



Un grupo preferido de biguanidas poliméricas solubles en agua tendrá pesos moleculares medios de al menos 1.000 y más preferiblemente tendrá pesos moleculares medios de 1.000 a 50.000. Las sales solubles en agua adecuadas de las bases libres incluyen, aunque sin limitación, sales hidrocloreto, borato, acetato, gluconato, sulfonato, tartrato y citrato.

Las biguanidas antes descritas y los métodos de preparación se describen en la literatura. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 3.428.576 describe la preparación de biguanidas poliméricas a partir de una diamina y sus sales y una sal de diamina de dicianimida.

Muy preferidas son el hexametilen biguanidas poliméricas, comercialmente disponibles, por ejemplo, como la sal hidrocloreto de Zeneca (Wilmington, DE) bajo la marca comercial CosmocilTM CQ. Tales polímeros y sales solubles en agua se denominan polihexametilen biguanida (PHMB) o poliaminopropil biguanida (PAPB). El término polihexametilen biguanida, en el sentido en que se usa aquí, abarca unas o más biguanidas que tienen la fórmula siguiente:



(V)

donde X¹ y X² son los definidos anteriormente y n es de 1 a 500.

Dependiendo de la manera en que se preparan las biguanidas, el compuesto predominante que cae dentro de la fórmula anterior puede tener diferentes grupos X¹ y X² o los mismos grupos, con menores cantidades de otros compuestos dentro de la fórmula. Tales compuestos son conocidos y se describen en la Patente de Estados Unidos número 4.758.595 y la Patente británica 1.432.345, que por ello se incorporan aquí por referencia. Preferiblemente, las sales solubles en agua son compuestos donde n tiene un valor medio de 2 a 15, muy preferiblemente 3 a 12.

Una cantidad desinfectante de agente antimicrobiano es una cantidad que reducirá al menos parcialmente la población de microorganismos en las formulaciones empleadas. Preferiblemente, una cantidad desinfectante es la que reducirá la carga microbiana de bacterias representativas en dos órdenes log en cuatro horas y más preferiblemente en un orden log en una hora. Muy preferiblemente, una cantidad desinfectante es una cantidad que eliminará la carga microbiana en una lente de contacto cuando se use en el régimen durante el tiempo de impregnación recomendado (Prueba de Eficacia de desinfección química FDA - Julio, 1985 Borrador de directrices para soluciones de lentes de contacto). Típicamente, tales agentes están presentes en concentraciones del orden de aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 0,5% (p/v), y más preferiblemente, de aproximadamente 0,00003 a aproximadamente 0,5% (p/v).

ES 2 286 862 T3

En una realización preferida, se usa una biguanida polimérica en combinación con un compuesto de bis(biguanida). Las biguanidas poliméricas, en combinación con las bisbiguanidas tal como alexidina, son efectivas a concentraciones de sólo 0,00001 por ciento en peso (0,1 ppm). También se ha hallado que se puede mejorar la actividad bactericida de las soluciones o que se puede ampliar el espectro de actividad mediante el uso de una combinación de biguanidas poliméricas con alexidina o biguanida similar, como se describe en la Solicitud de Estados Unidos, en tramitación, del mismo cesionario, número de serie _____ (expediente número P01360) presentada en la misma fecha que la presente.

Se puede emplear un desinfectante/germicida no biguanida opcional como una solución conservante, pero también puede servir para potenciar, complementar o ampliar el espectro de actividad microbicida de otro germicida. Esto incluye cantidades efectivas desde el punto de vista microbicida de germicidas que son compatibles con y no precipitan en la solución, en concentraciones del orden de aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso, y más preferiblemente, de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 0,1 por ciento en peso. Agentes germicidas complementarios adecuados incluyen, aunque sin limitación, compuestos de amonio cuaternario o polímeros, timerosal u otras sales fenilmercuríicas, ácido sórbico, alquil trietanolaminas, y sus mezclas. Ejemplos representativos de los compuestos de amonio cuaternario son composiciones compuestas de haluros de benzalconio o, por ejemplo, mezclas equilibradas de cloruros de n-alkil dimetil bencil amonio. Otros ejemplos incluyen sales poliméricas de amonio cuaternario usadas en aplicaciones oftálmicas tal como poli[(dimetiliminio)-2-butenio-1,4-diil cloruro], [4-tris(2-hidroximetil)amonio]-2-butenil-w-[tris(2-hidroximetil)amonio]dicloruro (registro químico número 75345-27-6) generalmente disponible como Polyquaternium 1[®] de ONYX Corporation. Se describen nuevos Polyquaterniums en la Solicitud de Estados Unidos, en tramitación, número de serie _____ (expediente número P01587) presentada en la misma fecha que la presente, concedida como US 6 153 586.

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

En la presente aplicación, la cantidad del germicida u otros componentes en una solución según la presente invención se refiere a la cantidad formulada e introducida en la solución al tiempo de realizar la solución.

La presente solución incluye al menos un surfactante. Los surfactantes adecuados pueden ser anfotéricos, catiónicos, aniónicos, o iniónicos que pueden estar presentes (individualmente o en combinación) en cantidades de hasta 15 por ciento, preferiblemente hasta 5 por ciento en peso por volumen (p/v) de la composición total (solución). Los surfactantes preferidos son surfactantes anfotéricos o iniónicos, que, cuando se usan, imparten propiedades de limpieza y acondicionamiento. El surfactante deberá ser soluble en la solución de cuidado de lentes y no irritar los tejidos del ojo. Muchos surfactantes iniónicos incluyen una o más cadenas o componentes poliméricos que tienen unidades de repetición de oxialquileno (-O-R-) donde R tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los surfactantes iniónicos preferidos incluyen polímeros de bloque de dos o más tipos diferentes de unidades de repetición de oxialquileno, relación de diferentes unidades de repetición que determina el HLB del surfactante. Los surfactantes iniónicos satisfactorios incluyen ésteres de polietilén glicol de ácidos grasos, por ejemplo ésteres de coco, polisorbato, polioxietileno o polioxipropileno de alcanos superiores (C₁₂-C₁₈). Los ejemplos de la clase preferida incluyen polisorbato 20 (disponible bajo la marca comercial Tween[®] 20), polioxietileno (23) lauril éter (Brij[®] 35), polioxietileno (40) estearato (Myrj[®] 52), polioxietileno (25) propileno glicol estearato (Atlas[®] G 2612). Se ha hallado que un surfactante no iónico que consta especialmente de un aducto de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) de etilén diamina que tiene un peso molecular de aproximadamente 7,500 a aproximadamente 27.000, donde al menos 40 por ciento en peso de dicho aducto es poli(oxietileno), es especialmente ventajoso para uso en la limpieza y el acondicionamiento de lentes de contacto blandas y duras cuando se usa en cantidades de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 por ciento en peso. El nombre adoptado por el Diccionario de Ingredientes Cosméticos CTFA para este grupo de surfactantes es poloxamina. Tales surfactantes se pueden obtener de BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Michigan, bajo la marca comercial registrada "Tetronic". Un análogo de las series de surfactantes, adecuado para uso en la presente invención, es la serie poloxámero que es un polímero bloque de poli(oxietileno) poli(oxipropileno) disponible bajo la marca comercial "Pluronic" (que se puede obtener comercialmente de BASF).

Otros varios surfactantes iónicos así como anfotérico y aniónicos adecuados para la invención se pueden conocer fácilmente, en vista de la descripción anterior, por *McCutcheon's Detergents and Emulsifiers*, North American Edition, McCutcheon Division, MC Publishing Co., Glen Rock, NJ 07452 y el *CTFA International Cosmetic Ingredient Handbook*, publicado por The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, Washington, D.C.

Los surfactantes anfotéricos adecuados para uso en una composición según la presente invención incluyen materiales del tipo ofrecido comercialmente bajo la denominación comercial "Miranol". Otra clase útil de surfactantes anfotéricos la ejemplifica cocoamidopropil betaína, que se puede obtener en el mercado de varias fuentes.

Los surfactantes anteriores estarán normalmente presentes en una cantidad total de 0,01 a 5,0 por ciento en peso por volumen (p/v), preferiblemente de 0,1 a 5,0 por ciento, y muy preferiblemente de 0,1 a 1,5 por ciento.

ES 2 286 862 T3

También puede ser deseable incluir incrementadores de viscosidad solubles en agua en las soluciones de la presente invención. A causa de su efecto emoliente, los incrementadores de viscosidad tienden a mejorar la comodidad de la lente del usuario por medio de una película en la superficie de lente que amortigua el impacto contra el ojo. Entre los incrementadores de viscosidad solubles en agua se incluyen los polímeros de celulosa como hidroxietil o hidroxipropil
5 celulosa, carboximetil celulosa, povidona, alcohol polivinílico, y análogos. Tales incrementadores de viscosidad se pueden emplear en cantidades del orden de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4,0 por ciento en peso o menos. La presente soluciones también pueden incluir emolientes opcionales.

Preferiblemente, la invención se formula como una “solución multiuso”, lo que significa que la solución puede ser
10 usada para la limpieza, desinfección química, almacenamiento y lavado de una lente de contacto. Una solución multiuso tiene preferiblemente una viscosidad de menos que 75 cps, preferiblemente de 1 a 50 cps, y muy preferiblemente de 1 a 25 cps y es preferiblemente al menos 95 por ciento en peso por volumen de agua en la composición total.

Como se ha indicado, las lentes de contacto se limpian poniendo la lente en contacto con la solución acuosa de
15 la invención. Aunque esto se puede realizar impregnando simplemente una lente en la solución de la invención, se puede lograr una mayor limpieza si se coloca inicialmente unas pocas gotas de la solución en cada lado de la lente, y la lente se frota durante un período de tiempo, por ejemplo, aproximadamente 20 segundos. La lente se puede sumergir posteriormente dentro de varios mililitros de la solución de la invención. Preferiblemente, la lente se deja impregnar en la solución durante cuatro horas al menos. Además, la lente se enjuaga preferiblemente con solución
20 fresca después del paso de frotación y de nuevo después de sumergirla dentro de la solución. Las soluciones acuosas de la presente invención son especialmente útiles para lentes de contacto blandas, con o sin aditivos adicionales. No obstante, las soluciones de la presente invención pueden ser formuladas en productos específicos para el cuidado de las lentes de contacto, tal como soluciones de humectación, soluciones de impregnación, soluciones de limpieza y acondicionamiento, así como soluciones del tipo multiuso para el cuidado de lentes, etc, y sus mezclas. Finalmente,
25 tales soluciones se pueden aplicar a las lentes fuera del ojo o mientras están en el ojo, por ejemplo, en forma de gotitas.

Las soluciones acuosas según la presente invención se pueden usar efectivamente al desinfectar lentes de contacto por cualquier método reconocido. Las lentes pueden ser tratadas por el método de impregnación “en frío” a temperatura ambiente durante un período del orden de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 12 horas. Las lentes se
30 sacan posteriormente de la solución, se enjuagan con la misma solución o una solución diferente, por ejemplo una solución salina isotónica preservada y entonces se vuelven a colocar en el ojo.

Como se ha indicado anteriormente, los usuarios de lentes de contacto a menudo tienen que frotar con los dedos o la mano las lentes de contacto (típicamente entre un dedo y la palma o entre dedos) durante la limpieza y/o desinfección
35 diarias de las lentes de contacto. En una realización de la presente invención, se facilita un método en el que no hay que frotar durante el tratamiento con la solución especificada reivindicada, entre la extracción del ojo y nueva colocación de la lente después de efectuar el cuidado de la lente. En una realización preferida de tal método, una lente blanda se desinfecta o se desinfecta y limpia con una solución multiuso o una solución multiuso efectiva que es la única solución diaria necesaria para tratar la lente fuera del ojo. Así, en una realización de un método según la invención, la solución
40 descrita se usa para tratar una lente de contacto sin frotar, por un método que incluye:

(a) impregnar la lente de contacto que no ha sido frotada con la solución durante un período de tiempo especificado,
y

45 (b) colocar directamente la lente de contacto tratada en el ojo del usuario.

Típicamente, el paso (a) puede implicar sumergir la lente de contacto en la solución. La impregnación puede incluir opcionalmente agitación o igualmente agitar un depósito de la solución por medios manuales. Preferiblemente,
50 el paso (a) implica un período de impregnar la lente de contacto en un depósito donde la lente de contacto se sumerge completamente en la solución. Por el término “colocación directa” se entiende aquí que la solución no se diluye y enjuaga la lente con una solución diferente de lentes de contacto antes de la “introducción” o colocación en el ojo. En una realización especialmente preferida, el método usa un producto que se formula como una solución multiuso o multiuso efectiva, donde no se requiere ninguna otra solución o producto para la limpieza diaria de la lente, con la posible excepción de un limpiador de enzimas.

55 En otra realización de un método según la presente invención, la solución reivindicada se usa para limpiar una lente de sustitución frecuente (FRL) destinado a sustitución después de no más de aproximadamente tres meses de uso en el ojo, o destinada a sustitución después de no más de aproximadamente 30 días de uso en el ojo, o destinada a sustitución después de no más de aproximadamente dos semanas en el ojo. Preferiblemente, la lente se hace de un polímero incluyendo aproximadamente 0,0 a 5 mol por ciento de unidades de repetición derivadas de ácido metacrílico (MAA), 10 a 99 mol por ciento de unidades de repetición derivadas de hidroxietil metacrilato, y aproximadamente 0,5 a 5 mol por ciento de unidades de repetición de entrecruzamiento. Las unidades de repetición de entrecruzamiento se pueden derivar, por ejemplo, de monómeros como dimetacrilato de etilenglicol, divinilbenceno, y trimetacrilato de trimetilpropano.

65 A continuación se ofrecen varios ejemplos como una ilustración de la presente invención. Estos ejemplos sirven solamente para ilustrar mejor aspectos de la invención y no se deberán interpretar como limitaciones de la invención.

ES 2 286 862 T3

Ejemplo 1

Un ejemplo de una formulación preferida de la presente invención se ofrece a continuación en la Tabla 1.

5

TABLA 1

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Componente	Mg/g	%p/p
Polihexametilén biguanida HCl (como solución a 20% p/p que se puede obtener bajo la marca Cosmocil® CQ de ICI Chemical Co.)	0,0008	0,00008
Alexidina	0,002	0,0002
Ácido bórico	8,30	0,830
Fosfato sódico (dibásico)	3,10	0,310
Cloruro sódico	3,75	0,375
Poloxamina (Tetronic ®1107 de BASF Co.)	10,00	1,000
Fosfonato tetrasódico (como solución a 30% p/p que se puede obtener bajo la marca DeQuest® 2016 de Monsanto Co.)	1,000	0,100
Carbonato sódico	1,00	0,100
Hidróxido sódico, 1N y/o ácido clorhídrico	Lo necesario para ajuste de pH	Lo necesario para ajuste de pH
Agua purificada	Equilibrio a 100	

55

60

Esta solución se preparó pesando la cantidad necesaria de los ingredientes, incluyendo carbonato sódico, la sal trasódica de ácido 1-hidroximetilidén-1,1-difosfónico (también denominado etidronato tetrasódico), comercialmente disponible como DeQuest® 2016 de Monsanto (St. Louis, MO.) a una probeta de vidrio. La solución se preparó calentando gradualmente 80 por ciento del agua a 80°C disolviendo al mismo tiempo el fosfonato y las sustancias tampón. A continuación se añadió el cloruro y carbonato sódico a la solución y disolvió, seguido de la adición de surfactante. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadieron la alexidina y la PHMB como soluciones a través de un filtro estéril, seguido del equilibrio de la PHMB. El pH de la solución resultante era entre aproximadamente 7,3 a 7,5. (Si es necesario, el pH de la solución se puede ajustar utilizando una cantidad apropiada de ácido clorhídrico o hidróxido sódico, como se ha indicado en la Tabla 1).

Ejemplo 2

65

Para ilustrar mejor la presente invención, se recubrió varias lentes de hidrogel blandas (FDA grupo IV, etafilcon A, lentes con un contenido de agua de 58%) con depósitos de proteínas seguido del tratamiento con uno de varias formulaciones de la solución de prueba. Las formulaciones eran las siguientes.

ES 2 286 862 T3

TABLA 2

Comparación de varios ingredientes de la formulación	
Descripción de la formulación	Ingredientes
Tampón fosfato-tampón	Fósforo sódico (monobásico, dibásico), ácido bórico, cloruro sódico
Tampón todo fosfato	Fosfato sódico (monobásico, dibásico), cloruro sódico
Solución de electrolito	Cloruro sódico, cloruro potásico, bicarbonato sódico, cloruro cálcico
Tampón todo borato	Borato sódico, ácido bórico, cloruro sódico
Tampón citrato	Citrato sódico, ácido cítrico, cloruro sódico

Las lentes se trataron mediante un procedimiento de depósito de proteínas *in vitro* como sigue. Se preparó una solución de electrolito acuosa, que constaba de aproximadamente 0,70% de cloruro sódico, 0,17% de cloruro potásico, 0,22% de bicarbonato sódico, y 0,0005% de cloruro cálcico, dihidrato. La solución de electrolito se preparó añadiendo los cloruros y el bicarbonato a aproximadamente 90% del volumen total requerido de agua destilada, seguido de la mezcla completa de la solución. El pH se midió y, si era necesario, se ajustó a 7,2 +/- 0,1 con o 1N HCl o 1N NaOH. La osmolalidad de la solución era entre 280 y 320 mOsm/kg. Posteriormente se añadió una cantidad apropiada de la proteína lisozima a la solución de electrolito de modo que la solución tuviese una concentración de 0,2 por ciento de lisozima. La solución resultante se mezcló durante aproximadamente treinta minutos a velocidad moderada. El pH se midió (y si era necesario, se ajustó a 7,2 +/- 0,1 con o 1 N HCl o 1N NaOH). También se preparó una solución salina tampón borato, incluyendo aproximadamente 0,85% de ácido bórico, 0,09% de borato sódico, y 0,45 de cloruro sódico. El pH se midió (y si era necesario, se ajustó a 7,2/-0,1 con o 1N HCl o 1N NaOH). La osmolalidad de la solución era entre 280 y 320 mOsm/Kg.

Se depositaron depósitos de proteínas en varias lentes de hidrogel Surevu[®] colocando cada lente dentro de un vial de vidrio seguido de la inmersión de las lentes en aproximadamente 5 ml de la solución de electrolito (conteniendo proteína). Los viales se taparon posteriormente y sometieron a agitación a 40 rpms en un baño térmico de agua a aproximadamente 37°C durante aproximadamente sesenta minutos. Posteriormente, las lentes se enjuagaron suavemente con la salina tampón borato para quitar toda proteína unida flojamente.

Una vez sometidas a depósitos de proteínas, las lentes se sometieron posteriormente a tratamiento con cada una de las soluciones de la invención de la tabla 2. El tratamiento con las soluciones de la invención consistía en colocar la lente en aproximadamente 5 ml de solución de prueba durante cuatro horas a durante la noche. Las lentes se lavaron posteriormente con una salina tampón borato.

Después del tratamiento antes descrito, se evaluaron las lentes usando un ensayo UV a 280 nm para determinar la cantidad de proteína quitada como resultado del tratamiento. Los resultados de esta evaluación se exponen en la Tabla 3, en la que la extracción de proteína relativa para cada formulación (n =4) se indica como un cambio porcentual en contenido total de proteína comparado con la solución de Control.

TABLA 3

Formulación	Eficacia de limpieza (%)
Tampón fosfato-borato	28,11 ± 1,51
Tampón todo fosfato	43,69 ± 1,79
Solución de electrolito	64,98 ± 2,62
Tampón todo borato	5,47 ± 0,29
Tampón cítrico	55,34 ± 1,10

ES 2 286 862 T3

Cada ejemplo se basa en datos recogidos de cuatro lentes tratadas de forma idéntica. Como muestran los datos expuestos en la Tabla 3 anterior, tomando la media de cada formulación, las soluciones de la invención (tampón fosfato-borato) proporcionaban mejor extracción de proteínas que el tampón todo borato comparativo.

5 Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra mejor el uso de una composición según la presente invención para limpiar proteínas depositadas en lentes de contacto hidrófilas (lentes Survue® v). Las lentes se trataron mediante un procedimiento de deposición de proteína de lágrima artificial *in vitro* como sigue. La solución de lágrima artificial (ATS) usada en estas pruebas era una mezcla de complejo proteína/lípido/carbohidrato (Mirejovsky, D., y colaboradores (1991) OPTOM VIS SCI 68 (11) 858-864). La solución ATS contiene las siguientes proteínas y glicoproteínas: lisozima, lactoferrina, α -ácido glicoproteína, albúmina, mucina, y cc-globulinas. La ATS contiene los lípidos siguientes: linoleato de colesterol, acetato de linalilo, trioleína, propil éster del ácido oleico, dicaproína, ácido undecilénico de sodio, y colesterol. La solución ATS contiene las sales siguientes: cloruro sódico, cloruro potásico, bicarbonato sódico, ácido láctico, cloruro cálcico, y fosfato sódico. El tampón ATS es MOPS. La ATS tiene un pH de 7,4 y una osmolalidad de 300 mOsm/kg.

Se depositaron depósitos de proteínas en varias lentes de hidrogel blandas colocando cada lente dentro de una cavidad de un plato multivaloración de 24 cavidades. Cada cavidad contenía 1,5 ml ATS, solución de lágrima artificial por lente. Los platos se sometieron posteriormente a agitación a 150 rpm en un baño térmico de agua a aproximadamente 37°C durante siete noches. La solución de lágrima artificial se substituyó a diario durante 7 días. Las lentes se lavaron usando 1 ml de salina (0,9% NaCl) antes de substituir la solución de lágrima artificial. Una vez sometidas a los depósitos de proteínas, las lentes se sometieron posteriormente a tratamiento con cada una de las soluciones o formulaciones expuestas en la Tabla 4 siguiente. El tratamiento con las soluciones indicadas consistía en colocar las lentes en aproximadamente 2,5 ml de solución de prueba durante la noche. Las lentes se lavaron posteriormente con una solución salina (0,9% NaCl). Después del tratamiento antes descrito, se evaluaron las lentes usando un ensayo UV a 280 nm para determinar la cantidad de proteína quitada como resultado del tratamiento.

La Tabla 4 resume los resultados de la limpieza sin manos de las varias formulaciones (soluciones tampón) que se comprobaron.

TABLA 4

Formulación	Eficacia de limpieza (%)
Tampón fosfato-borato	13%
Tampón todo borato	5,9%
Tampón todo fosfato	15%
Tampón citrato	16%

Los resultados muestran que la solución tampón fosfato-borato proporcionó una extracción de depósitos de lágrima sustancialmente mejor que el tampón todo borato comparativo y que proporcionó extracción de depósitos de lágrima comparables a las soluciones tampón todo fosfato y citrato.

50 Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra que la eficacia microbicida de soluciones según la presente invención no se pone en peligro. Se evaluó la eficacia antimicrobiana de cada una de las varias composiciones para la desinfección química de lentes de contacto. Se prepararon inóculos microbianos de prueba usando *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Serratia marcescens* (ATCC 13880), *Candida albicans* (ATCC 10231), y *Fusarium solani* (ATCC 36031). Los organismos de prueba se cultivaron en agar apropiado y los cultivos se recogieron usando DPBST estéril (salina fosfato tamponada de Dulbecco más 0,05% p/v de polisorbato 80) o un diluyente adecuado y se transfirieron a un recipiente adecuado. Se filtraron suspensiones de esporas a través de lana de vidrio estéril para quitar fragmentos hifales. Se filtró *Serratia marcescens*, según era apropiado, (por ejemplo, a través de un filtro de 1,2 μ) para aclarar la suspensión. Después de la recogida, la suspensión se centrifugó a no más de 5000 x g durante un máximo de 30 minutos en 20-25°C. El supernadante se vertió y resuspendió en DPBST u otro diluyente adecuado. La suspensión se centrifugó por segunda vez, y resuspendió en DPBST u otro diluyente adecuado. Todas las suspensiones de células bacterianas y micóticas de prueba se ajustaron con DPBST u otro diluyente adecuado a 1×10^7 - 10^6 cfu/ml. La concentración apropiada de células se puede estimar midiendo la turbidez de la suspensión, por ejemplo usando un espectrofotómetro a una longitud de onda preseleccionada, por ejemplo 490 nm. Se preparó un tubo conteniendo un mínimo de 10 ml de solución de prueba por organismo de prueba. Cada tubo de la solución a comprobar se inoculó con una suspensión del organismo de prueba suficiente para proporcionar un recuento final de $1,0 \times 10^5$ - 10^6 cfu/ml, no superando el volumen del inóculo 1% del volumen de la muestra. La dispersión del inóculo se aseguró arremoli-

ES 2 286 862 T3

nando la muestra durante 15 segundos al menos. El producto inoculado se almacenó a 10-25°C. Se tomaron alícuotas de 1,0 ml del producto inoculado para determinación de recuentos viables después de ciertos períodos de tiempo de desinfección. Los puntos de tiempo para las bacterias eran, por ejemplo, 1, 2, 3 y 4 horas cuando el tiempo de impregnación del régimen propuesto era 4 horas. Se comprobaron la levadura y hongos en un punto de tiempo adicional de ≥ 16 horas (4 veces el tiempo de régimen). La suspensión se mezcló bien arremolinando vigorosamente durante un segundo al menos. Las alícuotas de 1,0 ml sacadas en los intervalos de tiempo especificados se sometieron a una serie adecuada de diluciones decimales en medios neutralizantes validados. Las suspensiones se mezclaron vigorosamente e incubaron durante un período de tiempo adecuado para permitir la neutralización del agente microbiano. Los recuentos viables de organismos se determinaron en diluciones apropiadas mediante la preparación de placas triplicadas de agar tripticosa soja (TSA) para bacteria y agar de dextrosa Sabouraud (SDA) para hongos y levadura. Las placas de recuperación bacteriana se incubaron a 30-35°C durante 2-4 días. La levadura se incubó a 20-30°C durante 2-4 días y placas de recuperación de hongos a 20-25°C durante 3-7 días. El número medio de unidades de formación de colonias se determinó en placas contables. Las placas contables se refieren a 30-300 cfu/placas para bacteria y levadura, y 8 a 80 cfu/placa para hongos, excepto cuando se observaron colonias solamente en las 10^0 o 10^{-1} placas de dilución. La reducción microbiana se calculó posteriormente en los puntos de tiempo especificados. Con el fin de demostrar la idoneidad del medio usado para crecimiento de los organismos de prueba y de proporcionar una estimación de la concentración inicial de inóculo, se hicieron controles de inóculo dispersando una alícuota idéntica del inóculo a un diluyente adecuado, por ejemplo DPBST, usando el mismo volumen de diluyente usado para suspender el organismo enumerado anteriormente. Después de la inoculación a un caldo neutralizante validado y la incubación durante un período de tiempo apropiado, el control de inóculo debe ser entre $1,0 \times 10^5$ - $1,0 \times 10^6$ cfu/ml.

Las soluciones se evaluaron en base al requisito de rendimiento denominado el "Procedimiento autónomo para desinfectar productos" (a continuación la "prueba autónoma") y se basa en la prueba de eficacia de desinfección para productos para el cuidado de lentes de contacto bajo la notificación Premarket (510(k)) Documento guía para productos para el cuidado de las lentes de contacto de fecha 1 de mayo de 1997, preparado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, División de Dispositivos Oftálmicos. Este requisito de rendimiento no contiene un procedimiento de frotación. Este requisito de rendimiento es comparable a normas ISO corrientes para desinfección de lentes de contacto (revisado 1995). La prueba autónoma prueba un producto desinfectante con un inóculo estándar de un rango representativo de microorganismos y establece la extensión de pérdida de viabilidad a intervalos de tiempo predeterminados comparables con aquellos durante los cuales el producto puede ser usado. Los criterios primarios durante un período de desinfección dado (correspondiente a un período de desinfección recomendado potencial mínimo) es que el número de bacterias recuperado por ml se debe reducir por un valor medio de no menos de 3,0 logs dentro del período de desinfección dado. El número de hongos y levadura recuperado por ml debe ser reducido por un valor medio de no menos de 1,0 log dentro del período de desinfección recomendado mínimo sin aumentar en cuatro tiempos el período de desinfección recomendado mínimo.

Las formulaciones comprobadas se enumeran en la Tabla 5 y los resultados de la prueba se exponen en la Tabla 6.

TABLA 5

Formulación de prueba	Descripción	Ingredientes
A	Tampón fosfato-borato con alexidina	4 ppm alexidina, fosfato sódico (dibásico y monobásico), ácido bórico, cloruro sódico
B	También fosfato-borato con PHMB	0,8 ppm PHMB, fosfato sódico (dibásico y monobásico), ácido bórico, cloruro sódico
C	Tampón todo borato con alexidina C	4 ppm alexidina, borato sódico, ácido bórico, cloruro sódico
D	Tampón todo borato con PHMB	0,8 ppm PHMB, borato sódico, ácido bórico, clo-

ES 2 286 862 T3

		ruro sódico	
5	E	Tampón fosfato con alexidina	4 ppm alexidina en fosfato sódico (monobásico y dibásico), cloruro sódico
10	F	Tampón todo fosfato con PHMB	0,8 ppm PHMB en fosfato sódico (monobásico y dibásico), cloruro sódico

TABLA 6

PRODUCTO		Formulación A con alexidina	Formulación B con PHMB	Formulación C comparativa con alexidina	Formulación D comparativa con PHMB
Staphylococcus aureus	1 hora	>4,9	2,9	>4,9	2,5
	2 horas	>4,9	3,6	>4,9	3,7
	3 horas	>4,9	3,6	>4,9	4,3
	4 horas	>4,9	4,9	>4,9	>4,9
Pseudomonas aeruginosa	1 hora	>4,7	2,6	>4,9	2,8
	2 horas	>4,9	3,3	>4,9	3,7
	3 horas	>4,9	4,3	>4,9	4,3
	4 horas	>4,9	4,8	>4,9	>4,9
Serratia marcescens	1 hora	3,5	2,3	3,5	2,7
	2 horas	4,9	3,4	>4,9	3,6
	3 horas	>4,9	4,4	>4,9	>4,9
	4 horas	>4,9	4,9	>4,9	>4,9
Fusarium solani	1 hora	3,4	0,6	3,2	0,7
	2 horas	4,1	0,5	4,1	1,2
	3 horas	4,1	0,6	4,0	1,2
	4 horas	4,5	0,6	>4,6	1,3
	24 horas	>4,6	1,5	>4,6	1,6

ES 2 286 862 T3

TABLA 6 (continuación)

PRODUCTO		Formulación E comparativa con alexidina	Formulación F comparativa con PHMB
Staphylococcus aureus	1 hora	4,9	3,0
	2 horas	>4,9	4,1
	3 horas	4,9	4,7
	4 horas	>4,9	>4,9
Pseudomonas ae- ruginosa	1 hora	4,4	3,2
	2 horas	4,8	4,4
	3 horas	>4,9	4,3
	4 horas	>4,9	>4,9
Serratia mar- cescens	1 hora	3,5	2,4
	2 horas	4,6	3,5
	3 horas	4,8	4,2
	4 horas	>4,9	>4,9
Candida albi- cans	1 hora	0,6	0,5
	2 horas	0,4	0,4
	3 horas	0,7	0,4
	4 horas	1,0	0,5
	24 horas	4,4	0,9
Fusarium solani	1 hora	2,6	0,1
	2 horas	3,0	0,2
	3 horas	3,0	0,2
	4 horas	3,2	0,1
	24 horas	3,7	1,0

Estos resultados muestran que la eficacia microbicida, en combinación con una biguanida alexidina, de las mezclas de fosfato-borato (formulación A) no se pone en peligro en comparación con los sistemas tampón todo borato (formulación comparativa C). En contraposición, la eficacia biocida del tampón todo fosfato (formulación comparativa E) es sustancialmente menor que la eficacia biocida de (formulación A). Igualmente, la eficacia biocida, en combinación con la biguanida PHMB, de la mezcla fosfato-borato (formulación B), aunque algo menos con respecto a la *Candida albicans* y *Fusarium solani* en comparación el tampón todo borato (formulación comparativa D) es sustancialmente mejor que el tampón todo fosfato (formulación comparativa F).

Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra la eficacia limpiadora de soluciones según la presente invención en lentes de hidrogel de silicona (lente de silicona hidrogel tipo IV, contenido de agua de 35 a 36%). Las lentes se trataron con solución de lágrima artificial en un vial de vidrio conteniendo 1,5 ml de la solución de lágrima artificial. La solución de lágrima artificial (ATS) usada en el depósito en la lente se hizo en base a modificaciones del modelo de deposición publicado de D. Mirejovsky y colaboradores, *Optometry and Vision Science*, Vol. 68, N° 11, pp. 858-864. La ATS contenía una mezcla de proteínas y lípidos (enumerados en la tabla 7 siguiente) en un tampón MOPS. Se hicieron estudios para confirmar que cada uno de los componentes de lípido y proteína en la mezcla se unía a las lentes.

TABLA 7

Componentes de lágrima artificial	Componentes específicos
Sales y tampón	NaCl, KCl, NaHCO ₃ , CaCO ₃ (dihidrato), NaH ₂ PO ₄ H ₂ O ácido 3-(N-clorfolino)propano sulfónico
Lípidos	Metil éster de ácido palmítico, oleato de colesteril, tripalmitina, L- α -PC-dimistoil
Proteínas	Mucina, lactoferrina, HSA, lisozima

Se colocaron las lentes en un baño de agua a 55°C durante 48 horas con agitación constante. Después de la deposición, se sacaron las lentes de la solución, enjuagaron con salina tampón borato y colocaron durante la noche en la solución de prueba del ejemplo 1 anterior (régimen sin manos) y una solución de control que constaba de una solución salina borato tamponada (BBS). A continuación se sacaron las lentes de la solución de prueba, enjuagaron con salina borato tamponada y cortaron por la mitad para análisis de lípidos (análisis HPLC y GC). La eficacia limpiadora porcentual (%) para proteína y lípido respectivamente se calculó con la ecuación siguiente:

$$Eficacia\ limpiadora\ \% = \frac{(\text{Depósito medio en lente de control}) - \text{depósito medio en lente limpiada}}{\text{Depósito medio en lente de control}} \times 100\%$$

En base a la prueba anterior, se halló que la eficacia limpiadora de la formulación de prueba era 100 por ciento.

Aunque la invención se ha descrito en unión con ejemplos específicos de la misma, esto es ilustrativo solamente. Consiguientemente, muchas alternativas, modificaciones, y variaciones serán evidentes a los expertos en la técnica a la luz de la descripción anterior y, por lo tanto, se prevé abarcar todas las alternativas, modificaciones, y variaciones que caigan dentro del espíritu y alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Una solución acuosa que tiene un pH de 5 a 8 para tratar lentes de contacto, incluyendo:

(a) una cantidad efectiva de al menos un germicida de biguanida, y

(b) un sistema tampón incluyendo 0,004 M a 0,2 M de un primer componente tampón seleccionado de ácido fosfórico, sus sales, y sus mezclas, en combinación con 0,02 M a 0,8 M de un segundo componente tampón seleccionado de ácido bórico, sus sales, y sus mezclas, de tal manera que la combinación del primer y del segundo componente tampón proporcione una capacidad tampón de 0,01 a 0,5 mM de 0,01 N de HCl o 0,01 a 0,3 mM de 0,01 N de NaOH para cambiar un litro de solución en una unidad de pH, y

(c) una cantidad efectiva de un surfactante no iónico.

2. Una solución según la reivindicación 1 en la que la biguanida se selecciona de biguanidas poliméricas y bis(biguanidas), sales de las anteriores, y sus combinaciones.

3. Una solución según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la que la solución tiene un pH de 6 a 8 y una osmolalidad de 250 a 350 mOsm/Kg.

4. Una solución según cualquier reivindicación precedente en la que el primer componente tampón es un tampón fosfato seleccionado de ácido fosfórico y sus sales, y sus mezclas, incluyendo combinaciones de M_2HPO_4 , MH_2PO_4 y MH_2PO_4 , donde M es un metal alcalino.

5. Una solución según cualquier reivindicación precedente en la que el segundo componente tampón es un tampón borato seleccionado de ácido bórico, sales de borato, y sus mezclas.

6. Una solución según cualquier reivindicación precedente en la que el sistema tampón incluye ácido bórico y la sal fosfato monobásico o monobásico y/o dibásico.

7. Una solución según cualquier reivindicación precedente en la que el sistema tampón proporciona una capacidad tampón de 0,03 a 0,45 mM de 0,01 N de HCl o 0,025 a 0,25 mM de 0,01 N de NaOH para cambiar una unidad de pH a un litro de solución.

8. Un método de desinfectar o limpiar y desinfectar una lente de contacto blanda con una solución multiuso o solución multiuso efectiva, incluyendo el método:

(a) impregnar la lente en una solución oftálmicamente segura según cualquier reivindicación precedente de tal manera que se obtenga una desinfección aceptable de la lente de contacto dentro de un período de impregnación mínimo recomendado,

(b) colocar directamente la lente tratada en el ojo del usuario, de tal manera que (i) normalmente no se requiera lavado con una solución diferente antes de la colocación en el ojo, y (ii) no se requiera generalmente otra solución para limpieza diaria de la lente.

9. Un método según la reivindicación 8 incluyendo los pasos secuenciales de frotar la lente con la solución, seguido de sumergir la lente dentro de la solución.

10. Un método según la reivindicación 8 donde el método realiza una limpieza completa de la lente de tal manera que no sea necesario frotar la lente con el dedo para limpiar la lente.