



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 323 827**

(21) Número de solicitud: **200650070**

(51) Int. Cl.:

C11D 3/00 (2006.01)

A61L 12/14 (2006.01)

C11D 1/62 (2006.01)

C11D 1/835 (2006.01)

(12)

PATENTE DE INVENCIÓN

B1

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

(30) Prioridad: **07.04.2004 US 10/820,486**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **24.07.2009**

Fecha de la concesión: **16.03.2010**

(45) Fecha de anuncio de la concesión: **19.04.2010**

(54) Fecha de publicación del folleto de la patente:
19.04.2010

(73) Titular/es: **ADVANCED MEDICAL OPTICS, Inc.**
1700 E. St. Andrew Place
Santa Ana, California 92705, US

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

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

(57) Resumen:

Cloruro de cetilpiridinio como agente antimicrobiano en composiciones oftálmicas. Una solución multifuncional para la conservación de lentes de contacto que presenta una alta actividad antimicrobiana y que comprende, en un medio líquido acuoso, cloruro de cetilpiridinio y un surfactante no iónico. En una modalidad de la invención, el surfactante no iónico es un copolímero en bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno). La solución puede incluir también opcionalmente otros componentes antimicrobianos, un componente tampón, un componente inductor de la viscosidad, un surfactante, taurina, propilenoglicol y/o un componente de tonicidad. Esta solución previene además pérdidas en la integridad de la membrana del tejido ocular durante el uso de la lente de contacto.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Cloruro de cetilpiridinio como agente antimicrobiano en composiciones oftálmicas.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la técnica

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

Descripción del estado de la técnica

15 El uso de lentes de contacto induce cambios adversos en los tejidos oculares y en la película lacrimal. Estos cambios incluyen acidosis láctica de la córnea y posterior hinchamiento de la córnea como consecuencia de la hipoxia inducida por la baja transmisión de gas oxígeno, cambios en el grosor del tejido epitelial de la córnea, cambios en la morfología de las células epiteliales y endoteliales de la córnea, exfoliación de las células de la superficie epitelial, hiperemia (ojo rojo), cambios adversos en la integridad de la membrana celular de la córnea y conjuntiva y desestabilización 20 de la película lacrimal. Los cambios en la integridad de la membrana celular se pueden medir clínicamente a través de mediciones de la liberación de la enzima lactato dehidrogenasa, permeabilidad de la barrera a fluoresceína o por otros métodos. Se cree que la integridad de la membrana celular epitelial de la córnea resulta crítica para mantener una función de barrera del tejido e impedir así la infección ocular.

25 También pueden surgir cambios adversos en los tejidos oculares durante el uso de lentes de contacto como consecuencia de la exposición de los tejidos oculares a conservantes, agentes desinfectantes, agentes de limpieza y otros componentes presentes en las soluciones para la conservación de lentes de contacto. Esto puede ocurrir a través del contacto de los tejidos con soluciones que pueden entrar en contacto directo con los tejidos oculares durante la aplicación o contacto de los tejidos con soluciones que se pueden absorber en la lente de contacto durante el tratamiento de 30 la misma con la solución, y desorberse posteriormente de la lente de contacto durante su uso en el ojo.

35 Las soluciones para lentes de contacto han llegado a ser formulaciones complejas de múltiples componentes que proporcionan varias funciones. Se han realizado intentos para paliar los efectos adversos de las lentes de contacto y de las soluciones para conservar estas últimas sobre los tejidos oculares, con resultados variados. Los mejores ejemplos de éxito en el cambio de las soluciones para conservar lentes de contacto y paliar sus efectos adversos sobre los tejidos oculares vienen representados por la creación de agentes poliméricos desinfectantes de lentes de contacto, agentes 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 de magnesio y calcio, en soluciones multifuncionales y rehumectantes para lentes de contacto. Sin embargo, a pesar de estos cambios favorables en las composiciones de las 40 soluciones para conservar lentes de contacto, ninguno de ellos da lugar a un comportamiento perfecto en el ojo sin que exista cierto grado de efecto adverso sobre los tejidos oculares. Con todas las soluciones actuales para conservar lentes de contacto sigue existiendo cierto grado de compromiso respecto a la película lacrimal, integridad del tejido o membrana celular, tal como integridad de la membrana celular epitelial de la córnea.

45 Hasta la fecha, los usuarios han mostrado cierta preferencia por los sistemas poliméricos de biguanida-amonio cuaternario, que combinan en una tres etapas de limpieza, desinfección y enjuagado. Sin embargo, los sistemas poliméricos de amonio cuaternario presentan normalmente una débil actividad anti-fúngica. Además, debido a la naturaleza de carga positiva de los agentes antimicrobianos poliméricos de biguanida y amonio cuaternario, los mismos tienden a adsorberse o unirse fuertemente en los materiales de las lentes de contacto (los cuales son normalmente de carga negativa, causando así irritación en los ojos. Por tanto, sigue existiendo la necesidad de mejorar los productos para conservar lentes de contacto respecto a un uso más sencillo y con una mayor potencia antimicrobiana y una menor irritación de la córnea.

55 Sería deseable por tanto poder formular un sistema que presente propiedades antimicrobianas más fuertes que los sistemas conocidos, sin aumentar los efectos adversos de las lentes de contacto y de las soluciones para conservar estas últimas sobre los tejidos oculares.

60 Anteriormente se pensó que el cloruro de cetilpiridinio (CPC), si bien es de utilidad como agente antimicrobiano para la conservación de productos para la higiene personal, desinfección de dispositivos médicos y descontaminación del medio ambiente, resultaba inadecuado para utilizarse en soluciones para la limpieza de lentes de contacto blandas debido a la irritación en el ojo causada por su acumulación en las lentes de contacto. Se cree que dicha irritación es causada por la estimulación del tejido del segmento ocular anterior, lo cual puede causar reacciones alérgicas, inflamación, erosión de la córnea y similares. Véase, por ejemplo, la Patente US No. 4.908.147 de Tsao *et al.*, la cual expone que los germicidas cuaternarios convencionales, tales como cloruros de benzalconio, CPC e hidrocloruro de dodeciltriethanolamina, tienden a acumularse en los materiales hidrófilos de las lentes de contacto blandas. Similarmente, Doi *et al.*, en la Patente US No. 5.994.405 indican que los agentes bactericidas, tal como CPC, son conocidos por adsorberse fácilmente, particularmente sobre lentes de contacto blandas. Una vez adsorbidos, dichos agentes bactericidas a duras penas se liberan, quedando acumulados en las lentes.

La US 3.954.644 de Krezanoski *et al.*, describe que el cloruro de cetilpiridinio es un agente germicida compatible con lentes de silicona flexibles y es eficaz en concentraciones de alrededor de 0,001 a 0,03% respecto de la solución total. Como es bien conocido en la técnica, las lentes de silicona flexibles están constituidas habitualmente por caucho de silicona y son permeables al oxígeno, de manera que pueden ser llevadas por el usuario durante semanas. Esto

5 puede ser contrastado con las lentes de contacto blandas convencionales, las cuales son lentes hidrófilas constituidas habitualmente por un polímero hidrocarbonado y que forman hidrogeles en equilibrio con agua. Dichas lentes de contacto blandas son normalmente permeables al agua, pero no al oxígeno, de manera que generalmente se recomienda al usuario que se quite por la noche sus lentes blandas. Las lentes de silicona flexibles se distinguen también de las lentes de contacto blandas de hidrogel de silicona, que también forman hidrogeles en equilibrio con agua.

10 En el pasado, se ha intentado también la incorporación de CPC en soluciones oftálmicas. Por ejemplo, Shinohara *et al.*, en la Patente US No. 5.998.488, describe el uso de CPC como conservante antimicrobiano. Sin embargo, Shinohara *et al.* también describen que ha de incluirse un compuesto tal como ciclodextrina en la solución oftálmica que contiene CPC en una concentración mayor de 0,3% para inhibir la adsorción de CPC en la lente de contacto. Esto es indeseable 15 tanto desde un punto de vista de fabricación como desde un punto de vista de complejidad.

Cuando se emplea en asociación con lentes de contacto blandas, la alta concentración de CPC se traduce en una alta absorción de CPC en la lente, causando así una alta irritación de la córnea. Si bien se pueden emplear inhibidores 20 de la absorción en lentes de contacto, la adición de tales inhibidores, por ejemplo ciclodextrina, compromete también la eficacia desinfectante del CPC. Para compensar la reducción de la eficacia desinfectante debido a la presencia de inhibidores de la absorción, debe aumentarse la concentración de CPC. Esto, a su vez, se traduce en un incremento de la absorción de CPC en la lente y en la irritación de la córnea.

En vista de las limitaciones conocidas existentes en las composiciones para conservar lentes de contacto, sería 25 conveniente disponer de composiciones para el cuidado de lentes de contacto, así como de métodos de uso de las mismas, que sean más sencillas de utilizar, presenten una mayor potencia antimicrobiana y muestren menos irritación de la córnea.

Descripción detallada

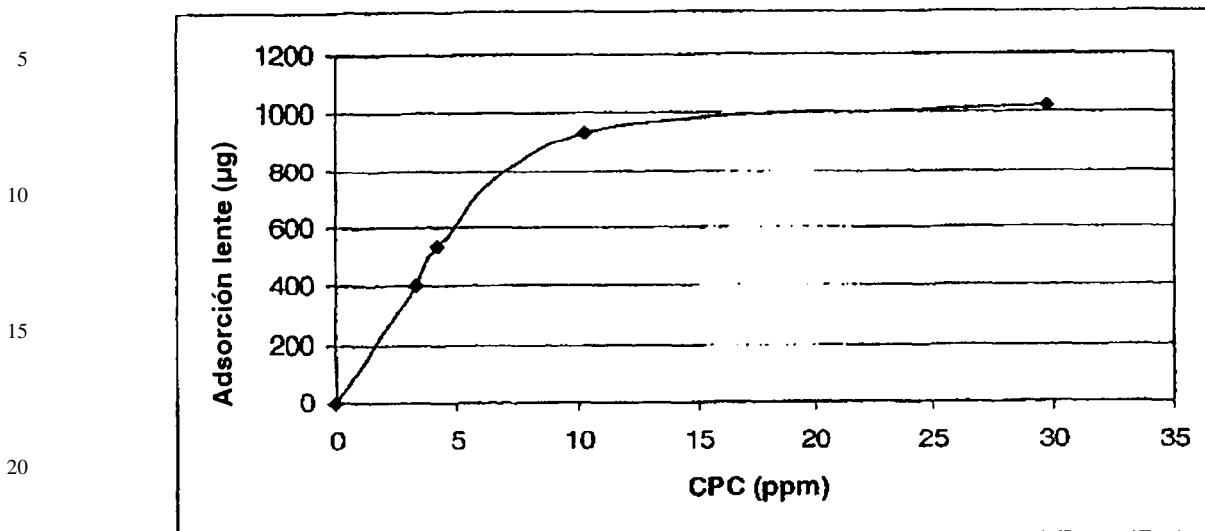
30 Se han descubierto nuevas composiciones para el tratamiento de lentes de contacto. Concretamente, se ha descubierto de manera sorprendente que, si bien una lente de contacto puede llegar a quedar totalmente saturada de CPC cuando se expone a soluciones que contienen más de 10 ppm de CPC, la cantidad de absorción de CPC de soluciones que tienen una concentración de CPC por debajo de 10 ppm por las lentes de contacto se reduce de manera significativa 35 sin pérdida de su eficacia antimicrobiana. Como se ha indicado más arriba, con anterioridad a la presente invención se pensaba generalmente que el CPC en una concentración de 10 ppm o por debajo de la misma no resultaba eficaz como agente desinfectante. La débil eficacia antimicrobiana apreciada anteriormente se debió probablemente a la interacción entre CPC y los otros ingredientes tales como surfactantes que normalmente se añaden a un producto en el caso de que se requieran funciones de humectación, solubilización y limpieza. Esto viene soportado por los datos mostrados en la 40 tabla 1, la cual demuestra que la actividad antimicrobiana se reduce a un nivel ineficaz cuando se emplean 238 ppm de succinato de tocoferol-polietenglicol ("TPGS"), un surfactante no iónico, junto con 9,5 ppm de CPC, aunque la solución es todavía eficaz a una concentración de 76 ppm de TPGS.

45 Se ha descubierto que el cloruro de cetilpiridinio (CPC) a bajas concentraciones, en combinación con un surfactante no iónico, puede ser eficaz como agente desinfectante para lentes de contacto. En una modalidad de la presente invención, el surfactante no iónico es un copolímero en bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno). Dicha eficacia puede observarse en concentraciones que van desde valores tan bajos como 0,1 ppm o 0,3 ppm hasta aproximadamente 8 ppm, 9 ppm o 10 ppm.

50 La figura 1 muestra la cantidad de adsorción de CPC por lentes Purevision® (Bausch & Lomb Incorporated, Rochester New York) como una función de la concentración de CPC en el equilibrio de adsorción. Las soluciones iniciales son las mismas que aquellas de la tabla 5 (a continuación), con la excepción de la concentración de CPC que oscila entre 5 y 40 ppm en las soluciones ensayadas para obtener los datos mostrados en la figura 1. En la impregnación de las lentes se emplearon 100-200 ml de cada una de las soluciones por lente y la concentración de CPC en cada solución se controló durante un periodo de 12 días. Después de 6 días de impregnación se alcanzaron los equilibrios entre la concentración de CPC en la solución y la cantidad de CPC adsorbido en cada lente. Los datos de equilibrio fueron trazados entonces gráficamente según la figura 1.

60

65

FIGURA 1

25 Las presentes composiciones incluyen, en un medio líquido acuoso, un surfactante no iónico y cloruro de cetilpiridinio. En una modalidad de la presente invención, el surfactante no iónico es un copolímero en bloque de poli
 30 (oxipropileno)-poli(oxietileno). Dichas soluciones también pueden incluir uno o mas de los siguientes: otros componentes antimicrobianos, en una concentración preferentemente reducida desde la concentración que normalmente se emplea con el uso de un solo componente antimicrobiano; un componente tampón en una cantidad eficaz para mantener el pH de la solución dentro de un intervalo fisiológicamente aceptable; una cantidad eficaz de un componente inductor de la viscosidad; un surfactante en una cantidad eficaz para limpiar una lente en contacto con la solución; y un componente de tonicidad en una cantidad eficaz para proporcionar la tonicidad deseada en la solución. Las soluciones también pueden incluir taurina. Los beneficios de la inclusión de taurina se describen en la solicitud de Patente US No.
 35 de serie 10/328.641 de S. Huth, titulada "Contact Lens Care Compositions, Methods of Use, and Preparation which Protect Ocular Tissue", la cual se incorpora aquí solo con fines de referencia. Las soluciones de la presente invención proporcionan la actividad antimicrobiana y la eficacia de comportamiento deseadas y, de manera importante, ventajas sustanciales, preferentemente acentuadas, respecto a la comodidad y aceptación por parte del usuario de la lente.

40 Existen varios obstáculos que impiden el uso de cloruro de cetilpiridinio en una aplicación de limpieza/desinfección de lentes de contacto. En primer lugar, las soluciones de limpieza y desinfección de lentes de contacto contienen normalmente cantidades importantes de surfactantes con el fin de limpiar la superficie de la lente de contacto que principalmente está contaminada por proteína y lípidos lacrimales. De los tres tipos de surfactantes, generalmente se utilizan los surfactantes no iónicos para la limpieza de lentes de contacto. Sin embargo, los surfactantes no iónicos son también empleados normalmente para neutralizar agentes antimicrobianos cuaternarios en laboratorios de ensayos
 45 microbiológicos. De este modo, las concentraciones deben ser controladas cuidadosamente.

50 Los surfactantes amónicos, tal como jabón, no son en general compatibles con los antimicrobianos a base de aminas cuaternarias que están cargadas positivamente. En otras palabras, es un criterio común que la aplicación de surfactantes amónicos contravendría la actividad microbiana de los compuestos de amonio poliquaternario de base no polimérica. La interacción electrostática entre el ión del surfactante y el catión del amonio cuaternario neutralizaría la carga neta, eliminaría la actividad antimicrobiana y forma la un precipitado debido a la pérdida de hidrofilicidad por la neutralización de las cargas.

55 Los surfactantes catiónicos son compatibles con las alquilaminas, pero ellos son por sí mismos agentes antimicrobianos y, por tanto, no se pueden añadir en grandes cantidades sin irritar el ojo.

60 Los inventores han descubierto de manera sorprendente que el CPC es altamente activo en intervalos de concentración específicos y se puede emplear en la desinfección de lentes de contacto. Es decir, el CPC se puede emplear para desinfectar lentes de contacto sin que se acumule de manera importante en la lente de contacto, siempre que se utilice con un cierto tipo de surfactante que funcione como agente de limpieza y/o solubilización y se utilizan los dos de acuerdo con una relación de mezcla especial. Los inventores han descubierto además que un cierto tipo de surfactante no iónico, empleado en cierta relación de mezcla, pueden reducir la adsorción de CPC en la lente al mismo tiempo que se mantiene la eficacia antimicrobiana para la desinfección.

65 Las presentes composiciones, que pueden ser soluciones multifuncionales, tienen una multitud de aplicaciones, por ejemplo, como composiciones de desinfección, limpieza, impregnación, humectación, rehumectación, enjuagado, almacenamiento, en la limpieza de ojos, y acondicionamiento, para la conservación de lentes de contacto, al mismo tiempo que proporciona una comodidad y aceptación importantes por parte del usuario de la lente. Las presentes

composiciones también aumentan la aceptación por parte del usuario, es decir, promueven una conservación regular y consistente de la lente de contacto y, por último, conducen a o facilitan una mejor salud ocular. De acuerdo con la presente invención se puede tratar cualquier lente de contacto, por ejemplo, lentes de contacto duras, lentes de contacto rígidas permeables a los gases y lentes de contacto blandas, hidrófilas o de hidrogel, incluyendo lentes de contacto de hidrogel de silicona, todas ellas convencionales.

Con anterioridad se pensó que si debía utilizarse CPC en una solución para conservar lentes de contacto, el mismo tenía que estar presente en una concentración mucho mayor que la concentración de la presente invención con el fin de demostrar sus propiedades beneficiosas. En dichas concentraciones, el CPC se puede adsorber o absorber indeseablemente en la lente de contacto durante el tratamiento de la misma con la solución y posteriormente desorberse de la lente de contacto durante su uso en el ojo. De este modo, el CPC resultaba indeseable para usarse en soluciones para el cuidado de lentes de contacto. Los inventores han descubierto de manera sorprendente que el CPC, en presencia de un surfactante no iónico seleccionado, puede ser eficaz como agente desinfectante de lentes de contacto a baja concentración (<10 ppm).

Ejemplos de algunos surfactantes no iónicos a utilizar 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 (Academia Press, 1984), Napper, Polymeric Stabilization of Colloidal Dispersion (Academic Press, 1983) and Rosen, Surfactants & Interfacial Phenomena, 2nd Edition (John Wiley & Sons, 1989), cuyos documentos se incorporan aquí en su totalidad solo con fines de referencia. A modo de ejemplo, pero sin limitación alguna, dichos surfactantes incluyen Tetronic® 1307, Tetronic® 904, Tetronic® 1304, Tetronic® 1107 (BASF Corporation, Mount Olive, New Jersey) and Pluronic® F87 (BASF Corporation, Mount Olive, New Jersey). A modo de otro ejemplo, pero sin limitación alguna, dichos surfactantes no iónicos pueden incluir copolímeros en bloque, etoxilatos de alcohol tridecílico, etoxilatos de alcohol estearílico, ésteres de polietilenglicol, etoxilatos de octilfenol, etoxilatos de nonilfenol, copolímeros en bloque de formulación nociональ, etoxilatos de alcohol laurílico, ésteres de glicerol, copolímeros en bloque de óxido de etileno/propileno, ésteres etoxilados de sorbitán y ácidos grasos, etoxilatos de alcohol decílico, óxidos de aminas, copolímeros en bloque a base de aminas, etoxilatos de alcoholes y alcoxilatos de alcoholes.

El componente antimicrobiano adicional puede ser cualquier material adecuado, con preferencia oftálmicamente aceptable, eficaz para desinfectar una lente en contacto con las presentes soluciones o alternativamente para preservar adecuadamente una solución, tal como una solución rehumectante de lentes de contacto. Con preferencia, el componente antimicrobiano adicional se elige entre biguanidas, polímeros de biguanida, sales de los mismos y mezclas de los anteriores, y está presente en una cantidad de alrededor de 0,1 a 3 ppm o en una cantidad menor de 5 ppm (p/v). A modo de ejemplo, pero sin limitación alguna, el componente antimicrobiano adicional puede ser un compuesto monomérico de amonio cuaternario o biguanida, tal como digluconato de clorhexidina, diacetato de clorhexidina, cloruro de bencetonio y miristamidopropildimetilamina. El componente antimicrobiano adicional puede ser también un compuesto polimérico de amonio cuaternario tal como Polyquad.RTM. (polyquaternium-1) o poli[dicloruro de oxietilen(dimetilimino) etilen(dimetilimino)etileno] (comercializado con la marca registrada WSCP por Buckman Laboratories, Inc.). La concentración con preferencia relativamente reducida del componente antimicrobiano adicional ha resultado ser muy eficaz, en las presentes composiciones, en la desinfección de lentes en contacto con las composiciones, promoviendo al mismo tiempo la comodidad y aceptación por parte del usuario de la lente.

En las presentes composiciones se puede incluir cualquier agente adecuado inductor de la viscosidad o espesante, con preferencia oftálmicamente aceptable. El componente inductor de la viscosidad se elige preferentemente entre derivados celulósicos y mezclas de los mismos y está presente en una cantidad de alrededor de 0,05% a 3% o 5,0% (p/v). Sin que ello suponga limitación alguna de la invención a cualquier teoría en particular, se cree que la presencia de un componente inductor de la viscosidad ayuda por lo menos a proporcionar las ventajas de comodidad y aceptación por parte del usuario de la lente de la presente invención, lo cual promueve un cuidado regular y consistente de la lente de contacto y por último conduce a o facilita una mejor salud ocular. Las presentes combinaciones de componentes, por ejemplo, incluyendo dichos componentes inductores de la viscosidad, son eficaces a la hora de proporcionar las ventajas de comodidad y aceptación por parte del usuario de la lente aquí descritas.

Aunque se puede emplear cualquier componente de tonicidad adecuado, con necesidad oftálmicamente aceptable, un componente de tonicidad extremadamente útil es una combinación de cloruro sódico y cloruro potásico.

Las presentes composiciones incluyen preferentemente una cantidad eficaz de un componente quelante. En las presentes composiciones se puede incluir cualquier componente quelante adecuado, con preferencia oftálmicamente aceptable, aunque resultan particularmente eficaces el ácido etilendiamintetraacético (EDTA), sus sales y mezclas de los mismos. Más preferentemente, las presentes composiciones incluyen componentes quelantes en cantidades eficaces menores de alrededor de 0,05% (p/v) y todavía más preferentemente 0,02% (p/v) o menos. Dichas cantidades reducidas de componente quelante en las presentes composiciones siguen siendo eficaces a la hora de proporcionar las funciones de quelación y/o secuestro deseadas mientras que, al mismo tiempo, son mejor toleradas en el ojo, reduciendo con ello el riesgo de incomodidad del usuario y/o irritación ocular.

ES 2 323 827 B1

En la presente composición se puede incluir cualquier componente tampón adecuado, con preferencia oftálmicamente aceptable. Se prefieren los tampones de fosfato, amina orgánica (por ejemplo, trometamina) o ácido bórico, en una cantidad eficaz para mantener el pH de la composición dentro de un intervalo fisiológicamente aceptable.

5 Se pueden emplear varias combinaciones de dos o más de los componentes antes indicados para proporcionar al menos una de las ventajas aquí descritas. Por tanto, todas y cada una de dichas combinaciones quedan incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Según una modalidad, las presentes composiciones comprenden: un medio líquido acuoso, CPC, en una cantidad 10 eficaz, en asociación con el resto de la solución, para desinfectar una lente de contacto en contacto con la composición; un componente surfactante no iónico en una cantidad eficaz para la limpieza de la lente en contacto con la composición; un componente tampón de fosfato en una cantidad eficaz para mantener el pH de la composición dentro de un intervalo fisiológicamente aceptable; una cantidad eficaz de un componente inductor de la viscosidad; y una cantidad 15 eficaz de un componente de tonicidad. Las presentes composiciones pueden también incluir una cantidad eficaz de un componente quelante o secuestrante, más preferentemente en una cantidad menor de 0,05% (p/v). Cada uno de los componentes, en la concentración empleada, incluidos en las soluciones y las soluciones formuladas de la presente 20 invención son en general oftálmicamente aceptables. Además, cada uno de los componentes (en el caso del CPC, en combinación con el surfactante no iónico como anteriormente se ha descrito), en la concentración empleada, incluidos en las presentes soluciones, son normalmente solubles en el medio líquido acuoso. La solución también puede incluir opcionalmente otro componente antimicrobiano en una cantidad eficaz, en asociación con el resto de la solución, para desinfectar una lente en contacto con la composición.

Una solución o componente de la misma es "oftálmicamente aceptable" cuando es compatible con el tejido ocular, 25 es decir, no causa efectos perjudiciales importantes o indebidos cuando entra en contacto con el tejido ocular. Preferentemente, cada componente de las presentes composiciones es también compatible con los otros componentes de las presentes composiciones. Las presentes composiciones son más preferentemente óptimas de un modo sustancial desde el punto de vista oftálmico. Una composición óptima desde el punto de vista oftálmico es aquella que, dentro 30 de las limitaciones de la química de los componentes, reduce al mínimo la respuesta ocular o, por el contrario, aporta una ventaja oftálmica al ojo portador de la lente.

Los componentes antimicrobianos adicionales útiles en la actualidad incluyen compuestos químicos que derivan 35 su actividad antimicrobiana a través de una interacción química o físico-química, con microbios o microorganismos, tales como aquellos que contaminan una lente de contacto. Dichos componentes antimicrobianos adicionales adecuados son generalmente aquellos utilizados en aplicaciones oftálmicas e incluyen, pero no de forma limitativa, sales de amonio cuaternario empleadas en aplicaciones oftálmicas tal como poli[dimetilimino-2-buten-1,4-diil]cloruro, alfa-[4-tris(2-hidroxietil)amonio]-dcloruro (número de registro químico 75345-27-6, disponible con la marca registrada Polyquaternium 1® de Onyx Corporation), haluros de benzalconio y biguanidas, tales como sales de alexidina, alexidina en forma de la base libre, sales de clorhexidina, hexametilenbiguanidas y sus polímeros, y sus sales, polipéptidos 40 antimicrobianos, precursores de dióxido de cloro, y similares, y mezclas de los anteriores. En general, los polímeros de hexametilenbiguanida (PHMB), referidos también como poliaminopropilbiguanida (PAPB), tienen pesos moleculares de hasta 100.000 aproximadamente. Dichos compuestos son conocidos y son descritos por Ogunbiyi *et al.*, en la Patente US No. 4.759.595, cuya descripción se incorpora aquí solamente con fines de referencia.

En general, el componente antimicrobiano está presente en el medio líquido acuoso en una concentración oftálmicamente aceptable o segura, de manera que el usuario puede retirar la lente desinfectada del medio líquido acuoso y colocarla luego directamente en el ojo para un uso seguro y confortable. Alternativamente, el componente antimicrobiano está presente en el medio líquido acuoso en una concentración oftálmicamente aceptable o segura y suficiente para mantener la eficacia conservante. Los otros componentes antimicrobianos útiles en la presente invención están 45 presentes preferentemente en el medio líquido acuoso en concentraciones de alrededor de 0,00001% a 0,01% (p/v), más preferentemente en concentraciones de alrededor de 0,00005% a 0,001% (p/v) y con suma preferencia en concentraciones de alrededor de 0,00005% a 0,0005% (p/v).

Los otros componentes antimicrobiales adecuados para incluirse en la presente invención incluyen precursores 50 de dióxido de cloro. Ejemplos específicos de precursores de dióxido de cloro incluyen dióxido de cloro estabilizado (SCD), cloritos metálicos, tales como cloritos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos y similares y mezclas de los anteriores. El clorito sódico de calidad técnica es un precursor de dióxido de cloro muy útil. También se incluyen, como precursores de dióxido de cloro, los complejos que contienen dióxido de cloro tales como complejos de dióxido de cloro con carbonato, dióxido de cloro con bicarbonato y mezclas de los mismos. No se entiende del todo la composición química exacta de muchos precursores de dióxido de cloro, por ejemplo, SCD y los complejos de dióxido de cloro. La fabricación o producción de ciertos precursores de dióxido de cloro es descrita por McNicholas, en la Patente US 3.278.447, la cual se incorpora aquí en su totalidad solo con fines de referencia. Ejemplos específicos 55 de productos de SCD útiles incluyen aquel comercializado con la marca registrada Dura Klor® de Rio Linda Chemical Company, Inc., y aquel comercializado con la marca registrada Anthium Dioxide® de International Dioxide, Inc.

65 Si se incluye un precursor de dióxido de cloro en las presentes composiciones, el mismo está presente generalmente en una cantidad eficaz para conservar o desinfectar la lente de contacto. Dichas concentraciones eficaces para la conservación o desinfección de lentes de contacto se encuentran normalmente en el intervalo de alrededor de 0,002 a

ES 2 323 827 B1

0,06% (p/v) de las presentes composiciones. Los precursores de dióxido de cloro se pueden emplear en combinación con otros componentes antimicrobianos, tales como biguanidas, polímeros de biguanida, sus sales y mezclas de los anteriores.

5 En el caso de que los precursores de dióxido de cloro se utilicen como componentes antimicrobianos, las composiciones tienen normalmente una osmolalidad de al menos 200 mOsmol/kg aproximadamente y están tamponadas para mantener un pH dentro de un intervalo fisiológicamente aceptable, por ejemplo, un intervalo de 6 a 10 aproximadamente.

10 En una modalidad, el componente antimicrobiano adicional no es oxidante. Se ha comprobado que cantidades reducidas de componentes antimicrobiales no oxidantes, por ejemplo, del orden de alrededor de 0,1 a 3 ppm o menores de 5 ppm (p/v), en las presentes composiciones son eficaces en la desinfección de lentes de contacto y reducen el riesgo de que dichos componentes antimicrobianos causen molestia y/o irritación ocular. Dicha concentración reducida de componente antimicrobiano es de mucha utilidad cuando el componente antimicrobiano empleado se elige entre 15 biguanidas, polímeros de biguanida, sus sales y mezclas de los anteriores.

20 Cuando se deseé desinfectar una lente de contacto mediante las presentes composiciones, se emplea una cantidad total de componente o componentes antimicrobianos eficaz para desinfectar la lente. En general, dicha cantidad eficaz del componente antimicrobiano reduce la carga microbiana sobre la lente de contacto en un orden log de uno en tres horas. Más preferentemente, una cantidad eficaz del desinfectante reduce la carga microbiana en un orden log de uno en una hora.

25 El componente tampón está presente en una cantidad eficaz para mantener el pH de la composición o solución en el intervalo deseado, por ejemplo, en un intervalo fisiológicamente aceptable de alrededor de 6 a 7,5 o alrededor de 8,5. En particular, la solución tiene un pH de alrededor de 7 a 8. El componente tampón incluye preferentemente uno o más tampones de fosfato o trometamina (TRIS, 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) o de ácido bórico, por ejemplo, combinaciones de fosfatos monobásicos, fosfatos dibásicos y similares, o trometamina e hidrocloruro de trometamina. Los tampones de fosfato particularmente útiles son aquellos seleccionados entre sales de fosfatos de metales alcalinos y/o alcalinotérreos. Ejemplos de tampones de fosfato adecuados incluyen uno o más de fosfato dibásico de sodio 30 (Na_2HPO_4), fosfato monobásico de sodio (NaH_2PO_4) y fosfato monobásico de potasio (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 también puede incluir un aminoácido tal como taurina. Los presentes componentes tampón se emplean frecuentemente en cantidades de alrededor de 0,01 o 0,02% a 0,5 o 1% (p/v).

35 Las presentes composiciones comprenden además normalmente cantidades eficaces de uno o más componentes adicionales, tal como un componente detergente o surfactante; un componente inductor de la viscosidad o espesante; un componente quelante o secuestrante; un componente de tonicidad; y similares y mezclas de los anteriores. El componente o componentes adicionales se pueden seleccionar entre materiales conocidos por ser útiles en composiciones para el cuidado de lentes de contacto y se incluyen en cantidades eficaces para proporcionar el efecto o beneficio deseado. Cuando se incluye un componente adicional, este generalmente compatible bajo las condiciones de uso y almacenamiento habituales con los otros componentes de la composición. Por ejemplo, dicho componente o dichos componentes adicionales son sustancialmente estables en presencia de los componentes antimicrobianos y tampón aquí descritos.

45 El componente surfactante no iónico generalmente está presente en una cantidad eficaz para la limpieza, es decir para facilitar al menos la separación, y preferentemente eficaz para eliminar, residuos o material depositado, en una lente de contacto que ha sido puesta en contacto con la solución que contiene surfactante. Ejemplos de componentes surfactantes incluyen, pero no de forma limitativa, Tetronic 1307, Tetronic 1107, Tetronic 1304, Tetronic 904, Pluronic F87 y mezclas de los mismos.

50 La cantidad del componente surfactante no iónico presente, si es que se utiliza, varía en un amplio intervalo que depende de diversos factores, por ejemplo, la concentración a utilizar del CPC, el surfactante o surfactantes específicos a utilizar, los otros componentes de la composición y similares. Con frecuencia, la cantidad de surfactante es del orden de alrededor de 0,0003% o 0,002% a 0,1% o 0,5% o 1,0% (p/v).

55 Los componentes inductores de la viscosidad empleados en las presentes soluciones son preferentemente eficaces a concentraciones bajas o reducidas, compatibles con los otros componentes de las presentes soluciones, y son aniónicos y no iónicos. Dichos componentes inductores de la viscosidad son eficaces para acentuar y/o prolongar la actividad de limpieza y humectación del componente surfactante y/o para acondicionar la superficie de la lente para hacerla más hidrófila (menos lipófila) y/o para actuar como un emoliente en el ojo. El incremento de la viscosidad de la solución proporciona una película sobre la lente que puede facilitar el uso confortable de la lente de contacto tratada. El componente inductor de la viscosidad puede actuar también para amortiguar el impacto sobre la superficie del ojo durante la inserción de la lente y sirve también para aliviar la irritación del ojo.

65 Componentes inductores de la viscosidad adecuados incluyen, pero no de forma limitativa, gomas naturales solubles en agua, polímeros derivados de celulosa y similares. Las gomas naturales útiles incluyen goma guar, goma de tragacanto y similares. Los componentes inductores de la viscosidad derivados de celulosa útiles incluyen polímeros derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, carboximethylcelulosa, metilcelu-

ES 2 323 827 B1

losa, hidroxietilcelulosa y similares. Más preferentemente, el agente inductor de la viscosidad se elige entre derivados (polímeros) de celulosa y mezclas de los mismos. Un componente inductor de la viscosidad de mucha utilidad es la hidroxipropilmethylcelulosa (HPMC).

5 El componente inductor de la viscosidad se emplea en una cantidad eficaz para aumentar la viscosidad de la solución, preferentemente a una viscosidad de alrededor de 1,5 a 30 o incluso tan elevada como alrededor de 750, cps a 25°C, determinada preferentemente mediante el método de ensayo USP No. 911 (USP 23, 1995). Para conseguir este intervalo de incremento de viscosidad, se emplea una cantidad del componente inductor de la viscosidad de alrededor de 0,01 a 5% (p/v), siendo más preferidas las cantidades de alrededor de 0,05 a 0,5%.

10 Preferentemente se incluye un componente quelante o secuestrante en una cantidad eficaz para mejorar la eficacia del componente antimicrobiano y/o para formar un complejo con iones metálicos y proporcionar así una limpieza más eficaz de la lente de contacto.

15 Una amplia variedad de ácidos orgánicos, aminas o compuestos que incluyen un grupo ácido y una función amina son capaces de actuar como componentes quelantes en las presentes composiciones. Por ejemplo, como componentes quelantes son útiles ácido nitrilotriacético, ácido dietilenetriaminpentacético, ácido hidroxietilendiamintriacético, ácido 1,2-diaminociclohexanetetraacético, ácido hidroxetilaminodiácetico, ácido etilendiamintetraacético y sus sales, polifosfatos, ácido cítrico y sus sales, ácido tartárico y sus sales, y similares y mezclas de los anteriores. Se prefieren el ácido etilendiamintetraacético (EDTA) y sus sales de metales alcalinos, siendo particularmente preferida la sal sódica de EDTA, conocida también como edetato disódico.

20 El componente quelante está presente preferentemente en una cantidad eficaz, por ejemplo, del orden de alrededor de 0,01 a 1% (p/v) de la solución.

25 Según una modalidad de mucha utilidad, particularmente cuando el componente quelante es EDTA, sus sales y mezclas de los mismos, se emplea una cantidad reducida, por ejemplo, menor de alrededor de 0,05% (p/v) o incluso de alrededor de 0,02% (p/v) o menos. Se ha comprobado que dichas cantidades reducidas del componente quelante son eficaces en las presentes composiciones al mismo tiempo que proporcionan una menor citotoxicidad, molestia y/o irritación ocular.

30 El medio líquido acuoso empleado se elige de tal manera que el mismo no presente ningún efecto perjudicial sustancial sobre la lente a tratar o en el usuario de la lente tratada. El medio líquido está constituido para permitir, e incluso facilitar, el tratamiento o tratamientos de la lente mediante las presentes composiciones. El medio líquido acuoso tiene convenientemente una osmolalidad del orden de al menos aproximadamente 200 mOsmol/kg a 300 o 350 mOsmol/kg. Más preferentemente, el medio líquido acuoso es sustancialmente isotónico o hipotónico (por ejemplo, ligeramente hipotónico) y/o es oftálmicamente aceptable.

35 El medio líquido acuoso incluye preferentemente una cantidad eficaz de un componente de tonicidad para proporcionar en el medio líquido la tonicidad deseada. Dichos componentes de tonicidad pueden estar presentes en el medio líquido acuoso y/o pueden introducirse en el medio líquido acuoso. Entre los componentes adecuados para ajustar la tonicidad que pueden ser utilizados se encuentran aquellos tradicionalmente empleados en productos para la conservación de 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 incluida del componente de tonicidad es eficaz para proporcionar el grado deseado de tonicidad en la solución. Dicha cantidad puede ser, por ejemplo, del orden de alrededor de 0,1 a 1,5% (p/v). Si se emplea una combinación de cloruro sódico y cloruro potásico, es preferible que la relación en peso de cloruro sódico a cloruro potásico sea del orden de 2,5 a 6 u 8.

40 La cantidad de taurina útil en la presente invención se puede determinar a través de mediciones clínicas objetivas tales como liberación lacrimal de LDH a partir de células epiteliales de la córnea o mediciones de la permeabilidad de barrera a fluoresceína o por otros medios que puedan evaluar la integridad de la membrana celular ocular, tal como teñido con fluoresceína o rosa bengala. Otro medio para evaluar la integridad de la membrana celular ocular es el uso de microscopía confocal para medir el área de células epiteliales. En lugar de utilizar LDH lacrimal como un factor de respuesta, se puede medir otro mediador inflamatorio en las lágrimas para indicar un efecto beneficioso derivado de la 45 taurina. Las cantidades útiles de taurina se pueden determinar también a través de mediciones clínicas subjetivas tales como escozor, lagrimeo y comodidad. La cantidad de taurina útil en la presente invención es generalmente del orden de 0,01 a 2% p/v. La cantidad preferida es de 0,05 a 1% p/v.

50 Dentro del alcance de la invención quedan incluidos los métodos para el tratamiento de lentes de contacto empleando las composiciones aquí descritas. Dichos métodos comprenden poner en contacto una lente de contacto con dicha composición en condiciones eficaces para proporcionar el tratamiento deseado en la lente de contacto.

55 La temperatura de contacto es con preferencia del orden de alrededor de 0 a 100°C, más preferentemente de alrededor de 10 a 60°C y todavía más preferentemente de alrededor de 15 a 30°C. El contacto en o a temperatura ambiente aproximadamente resulta muy conveniente y de gran utilidad. El contacto se efectúa preferentemente en o a presión atmosférica aproximadamente. El contacto se realiza preferentemente durante un tiempo del orden de alrededor de 5 minutos o alrededor de 1 hora a 12 horas o más.

ES 2 323 827 B1

La lente de contacto puede entrar en contacto con el medio líquido acuoso sumergiendo la lente en el medio. Durante al menos una parte del contacto, el medio líquido que contiene la lente de contacto se puede agitar opcionalmente, por ejemplo, sacudiendo el recipiente que contiene el medio líquido acuoso y la lente de contacto, para facilitar al menos la eliminación de material depositado sobre la lente. Después de dicha etapa de contacto, la lente de contacto 5 puede ser frotada manualmente para eliminar cualquier otro depósito de la lente. El método de limpieza puede incluir también opcionalmente el enjuagado de la lente para liberarla sustancialmente del medio líquido acuoso antes de retornar la lente al ojo del usuario.

Los siguientes ejemplos, que no son limitativos, están destinados a ilustrar la invención.

10 A continuación se ofrece el procedimiento por el cual se ensayan diversos agentes y soluciones antimicrobianos respecto a su capacidad para reducir las cargas microbianas durante cortos períodos de tiempo, habitualmente 24 horas o menos. El procedimiento consiste en un ensayo de desafío microbiológico básico que implica la inoculación de partes alícuotas del producto a ensayar con un número conocido de células viables de diversos organismos de ensayo, y el análisis 15 de los supervivientes en varios intervalos de tiempo. Los resultados se emplean para calcular las caídas log en los tiempos de impregnación y construir curvas de mortalidad (gráficos de supervivientes versus tiempo) si así se desea.

20 *Candida albicans*, ATCC 10231, es uno de los cinco organismos especificados por la FDA y ensayos ISO/CLSI para ensayar desinfectantes de lentes de contacto (FDA Premarket Notification (510 k) Guidance Document for Contact Lens Care Products, Appendix A and B, 1 Mayo, 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, Enero 2001). Los desinfectantes de lentes de contacto son conocidos también como soluciones multifuncionales para lentes de contacto cuando se utilizan para enjuagar, limpiar, desinfectar, almacenar y rehumectar lentes de contacto. Los cinco organismos de ensayo especificados FDA/ISO son los siguientes:

25 *Serratia marcencens*, ATCC 13880

Staphylococcus aureus, ATCC 6538

30 *Pseudomonas aeruginosa*, ATCC 9027

Candida albicans, ATCC 10231

Fusarium solani, ATCC 36031

35 *Candida albicans* es con frecuencia el más resistente de los cinco organismos a los agentes antimicrobianos catiónicos generalmente utilizados en soluciones multifuncionales para lentes de contacto. De este modo, la consecución de la actividad antimicrobiana adecuada contra *Candida* es con frecuencia la tarea más difícil que ha de pasarse en una norma particular sobre la eficacia desinfectante. Las pautas de FDA e ISO especifican dos normas de eficacia desinfectante, indicadas en la siguiente tabla:

40 Criterios desinfectantes generalizados (primarios):

Organismo	Reducción log media en el tiempo de impregnación marcado
<i>S. marcescens</i>	3,0 logs
<i>S. aureus</i>	3,0 logs
<i>P. aeruginosa</i>	3,0 logs
<i>C. albicans</i>	1,0 log
<i>F. solani</i>	1,0 log

55 Criterios desinfectantes dependientes del régimen (secundarios):

Organismo	Reducción log media en el tiempo de impregnación marcado
<i>S. marcescens</i>	mínimo de 1,0 log por bacteria
<i>S. aureus</i>	suma de las tres caídas log de la bacteria
<i>P. aeruginosa</i>	ha de ser mayor que o igual a 5,0 log
<i>C. albicans</i>	estasis
<i>F. solani</i>	estasis

ES 2 323 827 B1

El procedimiento de ensayo específico para ensayar la actividad antimicrobiana contra los cinco organismos de ensayo especificados por FDA/ISO es como sigue (se proporciona *C. albicans* como un ejemplo específico): las muestras de ensayo son filtradas en condiciones estériles a través de un filtro estéril de 0,22 micrómetros al interior de frascos de polietileno de alta densidad o matraces de plástico estériles. Se transfiere asepticamente una parte alícuota de 10 ml de muestra de ensayo al interior de un tubo de ensayo de plástico de poliestireno estéril. Al interior de un tubo de control separado se transfiere salina estéril (0,90% p/v de NaCl) con 0,05% p/v de Polysorbate 80 (SS + TWEEN) (Tween 80 (Uniquema, Wilmington, Delaware)). Todas las muestras y el control se almacenan a 20-25°C durante todo el tiempo que dura el ensayo.

Se preparan cultivos de ensayo de *Candida albicans*, ATCC 10231 de manera convencional. Los cultivos de *Candida albicans* se hacen crecer sobre tubos inclinados de agar a partir de cultivos primarios congelados, liofilizados o "Culti-loop®". Se emplean 3 ml de salina estéril al 0,9% para desprender suavemente el crecimiento de cultivo de la superficie de agar. El cultivo resultante se transfiere a un tubo de ensayo con tapón de rosca adecuado que contiene perlas de cristal y se somete a movimiento vortical durante un minuto aproximadamente. El producto recogido que ha sido sometido a movimiento vortical se diluye según sea necesario con salina estéril al 0,9% para preparar el inóculo de cultivo con una concentración de 1×10^{e8} CFU/ml. Se añaden 50 microlitros de inóculo de cultivo a 100 ml de cada muestra de ensayo y al control, de manera que el nivel de inóculo final sea del orden de 1×10^{e5} a 1×10^{e6} CFU (unidades formadoras de colonias) por ml de *Candida albicans*, ATCC 10231. Cada uno de los tubos de muestra y de control se somete a movimiento vortical brevemente para dispersar el inóculo. Los intervalos de tiempo de contacto respecto a la actividad de ensayo contra *Candida* son normalmente de 4 o 6 horas, para adaptarse a las instrucciones de la etiqueta del producto en cuestión respecto al tiempo de impregnación de la lente de contacto.

Se efectúan métodos de recuento en placas aeróbicas con el fin de cuantificar las muestras de ensayo respecto a sus niveles de supervivientes. En momentos del ensayo adecuados, se retiran 0,5 ml de partes alícuotas que han sido sometidas a movimiento vortical de los tubos de muestra y se añaden a tubos de ensayo de cristal que contienen 4,5 ml de medio de caldo neutralizante Lethen (Bertón, Dickinson and Company, Sparks, Maryland). Después de un periodo de tiempo de neutralización validada, previamente determinado, se diluyen estas muestras 10 veces a través de diluciones en serie empleando tubos de ensayo de cristal que contienen 4,5 ml de medio de caldo neutralizante Lethen. Se separan partes alícuotas de 0,1 ml de cada tubo de dilución y se aplican por esparsido a placas de agar que contienen Sabouraud Dextrose Agar (SAB) (Bertón, Dickinson and Company, Sparks, Maryland). Se cuantifican niveles de supervivientes de 10^1 a 10^4 CFU/ml. Las muestras de control de SS + TWEEN solo se cuantifican en el tiempo = 0 empleando 3 diluciones en serie de 10 veces, con el fin de determinar los niveles reales de organismos desafiantes inicialmente presentes por ml de muestra (inóculo inicial). Las placas de agar recuperadas se incuban a 20-25°C durante 3-5 días.

Se cuentan los números de unidades formadoras de colonias (CFU) para cada placa de agar contable (generalmente entre 8 y 10 colonias por placa para placas de *Candida*). Se determinan las caídas log en CFU/ml para cada muestra en cada intervalo de tiempo convirtiendo el número total de supervivientes en cada intervalo de tiempo a un logaritmo en base 10 y restando este del equivalente logarítmico en base 10 para el inóculo inicial del control de SS + TWEEN. Los valores de reducción log se pueden trazar gráficamente contra el tiempo de contacto (el intervalo de tiempo de ensayo particular) o se pueden evaluar como tales.

Como se ha indicado anteriormente en la sección de Antecedentes de la Invención, normalmente se emplean surfactantes no iónicos en ensayos microbiológicos para detener una actividad de amonio cuaternario/alquilamina. Una de las diferencias importantes entre un sistema para el cuidado de lentes de contacto y sistemas de agua en recirculación es que el primero requiere la presencia de una cantidad grande de surfactante como agente de limpieza, mientras que los últimos no son compatibles con los surfactantes debido a problemas de formación de espuma. Generalmente, los surfactantes no iónicos y los amonios cuaternarios poliméricos/no poliméricos forman pares iónicos o precipitan en solución acuosa y, por tanto, no se pueden mezclar entre sí. La presencia de surfactantes no iónicos al nivel de agente de limpieza causaría normalmente una pérdida importante, si no completa, de la actividad antimicrobiana del amonio cuaternario no polimérico o de la alquilamina. Como se muestra en la tabla 1, la adición del surfactante no iónico succinato de tocoferol-polietilenglicol ("TPGS") detiene la actividad de amonio/alquilamina.

ES 2 323 827 B1

TABLA 1

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
Propilenglicol	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 log	Caída log	Caída log
<i>S. marcesens</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

Como puede verse a partir de la caída log de la actividad, causada por el incremento en TPGS, un surfactante no iónico, debe diseñarse cuidadosamente la solución de la presente invención de manera que el surfactante no disminuya el incremento de actividad antimicrobiana logrado por CPC.

Se puede observar una reducción similar de la actividad antimicrobiana cuando la concentración de Tween 80 aumenta a un nivel de 176 ppm. Dicho nivel es requerido habitualmente en una solución de limpieza y desinfección.

TABLA 2

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 sódico	0,01	0,01
Propilenglicol	0,50	0,50
NaCl	0,55	0,55
KCl	0,14	0,14
Fosfato monobásico sódico, H ₂ O	0,01	0,01
Fosfato dibásico sódico, 7H ₂ O	0,12	0,12
pH 7,3		
	Caída log	Caída log
<i>S. marcesens</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

ES 2 323 827 B1

A partir de los datos de la tabla 2 puede apreciarse fácilmente que el CPC, en asociación con una concentración predeterminada de un copolímero en bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) no iónico como surfactante, presenta una fuerte actividad antimicrobiana. De hecho, como se muestra en la tabla 3, el efecto de un surfactante no iónico sobre la actividad antimicrobiana de CPC puede apreciarse incluso cuando la concentración de surfactante se encuentra bastante por debajo de su concentración crítica para la formación de micelas (cmc = 200 ppm para TPGS en agua).

10

TABLA 3

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
Propilenglicol	0,50	0,50
Tetronic 1307	0,05	0,05
EDTA, disódico	0,01	0,01
HPMC	0,15	0,15
Fosfato dibásico sódico, 7H ₂ O	0,12	0,12
Fosfato monobásico sódico, H ₂ O	0,01	0,01
NaCl	0,55	0,55
KCl	0,14	0,14
pH 7,3		
Caída log	Caída log	
<u><i>S. marcesens</i></u>	>5,07	>5,07
<u><i>S. aureus</i></u>	4,72	3,74
<u><i>P. aeruginosa</i></u>	>4,86	>4,86
<u><i>C. albicans</i></u>	1,36	2,54
<u><i>F. solani</i></u>	2,64	3,35

45

Tal y como es mostrado por las formulaciones y por las reducciones log resultantes que se indican en las tablas 4 y 5, la actividad antimicrobiana del CPC se acentúa en el caso de que se utilicen surfactantes no iónicos seleccionados, por ejemplo copolímero en boque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno), surfactantes no iónicos (por ejemplo, los surfactantes no iónicos Tetricnic o Pluronic). Los datos ofrecidos en las tablas 4 y 5 ilustran que el CPC a bajas concentraciones presenta una actividad antimicrobiana eficaz con Pluronic F87 o Tetronic 1307 en el intervalo de concentración habitualmente empleado en soluciones de limpieza.

55

60

65

ES 2 323 827 B1

TABLA 4

Formulación	% p/v	% p/v
CPC	2,0 ppm	2,0 ppm
Pluronic	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
Edetato disódico	0,05	0,05
pH 7,8		
	Caída log	Caída log
<i>S. marcesens</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
Propilenglicol	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 dibásico sódico, 7H ₂ O	0,12	0,12	0,12
Fosfato monobásico sódico, 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 log	Caída log	Caída log
<i>S. marcesens</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 titulo comparativo, la tabla 6 muestra que el efecto de un surfactante no iónico convencional sobre la actividad de un agente antimicrobiano de amonio policuaternario es despreciable, incluso a 50 veces más de lo necesario para la limpieza. El antimicrobiano de amonio policuaternario usado en este ensayo es Polyquaternium-1. En base a estos datos, los inventores llegaron a la conclusión de que con el fin de utilizar CPC como agente antimicrobiano para la desinfección de lentes de contacto a un nivel de baja concentración, el uso de los surfactantes no iónicos típicos consistentes en una parte alquilo hidrófoba por un lado y en una parte hidrófila por otro lado (por ejemplo, TPGS) no resultan beneficiosos en cuanto a la actividad del CPC. Preferentemente, la relación de dichos surfactantes no iónicos consistentes en una parte alquilo hidrófoba por un lado y una parte hidrófila por otro lado al CPC deberá mantenerse en el valor más bajo posible o incluso dichos surfactantes pueden ser evitados o eliminados.

ES 2 323 827 B1

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 log	Caída log
<u>S. aureus</u>	2,85	2,34
<u>C. albicans</u>	3,45	3,6

La tabla 7 muestra el efecto que presentan varios tipos de tampones sobre la actividad antimicrobiana del CPC. Como puede verse, la eficacia antimicrobiana es mayor con tampones bóricos que aquella mostrada cuando se emplea un tampón fosfato para 4 de los 5 organismos del ensayo. Por el contrario, las actividades antibacterianas son las mismas para las soluciones tampón de ácido bórico y Tris. También se puede apreciar que las actividades antifúngicas del tampón Tris son del mismo nivel que aquellas de la solución de tampón de fosfato y ambas soluciones tampón tienen una actividad antifúngica más baja que las soluciones tampón de ácido bórico.

TABLA 7

Formulación	#1 % p/v	#2 % p/v	#3 % p/v	#4 % 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	0,55	0,55
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
Propilenglicol	0,5			0,5
Fosfato dibásico sódico, 7H ₂ O	0,12			
Fosfato monobásico sódico, 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 log a las 6 horas			
<u>S. marcesens</u>	2,3	4,9	4,1	4,6
<u>S. aureus</u>	4,0	4,0	4,4	4,2
<u>P. aeruginosa</u>	2,3	4,8	4,3	4,0
<u>C. albicans</u>	2,1	3,4	2,8	2,2
<u>F. solani</u>	1,8	4,2	3,8	1,9

ES 2 323 827 B1

Según otro ejemplo, la tabla 8 demuestra que el CPC en tampón de ácido bórico/hidróxido sódico resulta muy eficaz. A un nivel de 1 ppm de CPC, la solución puede satisfacer los criterios de desinfección para un producto único.

5

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				
	Caída log	Caída log	Caída log	Caída log
<i>S. marcesens</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

35 Los inventores han determinado además que la actividad antimicrobiana de una solución de CPC según la presente invención se puede mejorar aún más en el caso de que se añadan uno o más agentes antimicrobianos adicionales. A modo de ejemplo, la tabla 9 muestra que, cuando se añade polyquaternium-1 a una solución desinfectante de CPC, la actividad antimicrobiana aumenta de manera importante.

40

TABLA 9

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
Propilenglicol	0,5	0,5
Tetronic® 1307	0,05	0,05
EDTA, disódico	0,01	0,01
HPMC	0,15	0,15
Fosfato dibásico sódico, 7H ₂ O	0,12	0,12
Fosfato monobásico sódico, H ₂ O	0,01	0,01
NaCl	0,55	0,55
KCl	0,14	0,14
pH 7,3		

65

Caída log a las 6 horas		
<i>S. marcesens</i> 36031	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

5

10

Según otro ejemplo, la tabla 10 muestra que la inclusión de polyquaternium-1 o PHMB en una solución desinfectante de CPC aumenta la actividad antimicrobiana.

15

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
Propilenglicol	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 dibásico sódico, 7H ₂ O	0,12	0,12	0,12
Fosfato monobásico sódico, 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 log	Caída log
<i>S. marcesens</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

50

Los inventores han determinado además que, a las concentraciones aquí indicadas, el CPC presenta una baja acumulación en las lentes de contacto. Con el fin de comparar esta acumulación con aquella de otros productos antimicrobianos conocidos, se realizó una comparación entre una solución según la presente invención y OPTI-FREE® Express® (Alcon Laboratories, Fort Worth, Texas), una solución multifuncional comercialmente disponible.

55

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

60

La tabla 11 muestra que la actividad antimicrobiana de la formulación número 5 indicada en la tabla 5 anterior, que contiene 3 ppm de CPC, es similar a la de la solución OPTI-FREE® Express®. Las tablas 12 y 13 ofrecen los datos de adsorción y liberación de CPC y MAPD para dos tipos de lentes con la formulación de CPC mostrada en la tabla 5 anterior y con la solución OPTI-FREE® Express®, respectivamente. En cada ciclo, cada lente se impregnó en un estuche para lentes con 3,5 ml de la solución de ensayo durante 15 horas para medir la adsorción en la lente y con 2 ml de salina durante 9 horas para medir la liberación en la lente. Para este ensayo, se emplearon dos lentes comercialmente disponibles: la lente Acuvue® (Johnson & Johnson Corporation, New Brunswick, New Jersey) y la lente Purevision™ (Bausch & Lomb Incorporate, Rochester, New York).

ES 2 323 827 B1

TABLA 11

Formulación	CPC	OPTI-FREE® Express®
	Formulación No. 5 del Ejemplo 5	Lot#: 50473F Exp. 06/05
	Caída log	Caída log
<i>S. marcesens</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 en la lente (μg)	Acumulación en la lente (μg)	Liberación en la lente (μg)	Acumulación en la lente (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 en la lente (μg)	Acumulación en la lente (μg)	Liberación en la lente (μg)	Acumulación en la lente (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 demuestran que MAPD en la solución Opti-free® se acumula más en las lentes y se libera más de las lentes en comparación con CPC. El experto en la materia podrá entender que las cantidades relativas liberadas como consecuencia de dicha impregnación salina se aproximarán a las cantidades relativas de productos antimicrobianos liberados en el ojo del usuario durante el mismo tiempo de uso de la lente. Como es bien conocido, la mayor cantidad de acumulación y liberación de agente antimicrobiano puede ser causante de irritación del ojo. Puesto que se liberan en la salina cantidades más bajas de CPC que de MAPD, y la acumulación de MAPD en las lentes de la solución OPTI-FREE® Express® es considerada como no irritante para el ojo, el uso de cantidades bajas de CPC puede dar lugar a un producto no irritante para el ojo.

Las soluciones de acuerdo con los ejemplos anteriores se pueden emplear, por ejemplo, para limpiar lentes de contacto. En esta modalidad de la invención, se introducen aproximadamente tres (3) ml de esta solución en un vial para la lente que contiene una proteína y un lípido, y una lente de contacto hidrófila o blanda cargada con un depósito de aceite. La lente de contacto se mantiene en esta solución a temperatura ambiente durante al menos cuatro (4) horas aproximadamente. Este tratamiento es eficaz para desinfectar la lente de contacto. Además, se ha comprobado que se ha eliminado una porción sustancial de los depósitos previamente presentes en la lente. Esto demuestra que esta solución presenta una capacidad de limpieza pasiva de la lente de contacto. La limpieza pasiva se refiere a la limpieza que ocurre durante la impregnación de una lente de contacto, sin ayuda mecánica o enzimática.

ES 2 323 827 B1

Después de ese tiempo, se retira la lente de la solución y se coloca en el ojo del usuario para comprobar su uso seguro y confortable. Alternativamente, una vez retirada la lente de la solución, la misma se enjuaga con otra cantidad de esta solución y la lente enjuagada se coloca entonces en el ojo del usuario para comprobar su uso seguro y confortable.

5 Alternativamente, las soluciones proporcionadas en los ejemplos antes referenciados se pueden emplear, por ejemplo, para humectar o rehumectar lentes de contacto. Una lente de contacto hidrófila es fácil de utilizar. Con el fin de facilitar dicho uso, se colocan una o dos gotas de una de las soluciones anteriores sobre la lente inmediatamente antes de colocarla en el ojo del usuario. El uso de esta lente resulta confortable y seguro.

10 Alternativamente, el usuario que porta la lente de contacto puede aplicar una o dos gotas de las soluciones anteriores en el ojo que ha de portar la lente. Esto se traduce en una rehumectación de la lente y proporciona un uso confortable y seguro de la lente.

15 Si bien esta invención ha sido descrita con respecto a varios ejemplos y modalidades específicos, ha de entenderse que la invención no queda limitada por ello y que se puede poner en práctica de cualquier otra forma dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una solución multifuncional que comprende:

- 5 un medio líquido acuoso;
al menos de 0,1 ppm a 10 ppm de cloruro de cetilpiridinio; y
10 un surfactante de copolímero en bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) en una cantidad eficaz para la limpieza de una lente de contacto que entra en contacto con dicha solución.

15 2. Una solución según la reivindicación 1, en donde la solución comprende al menos de 0,5 ppm a 9 ppm de cloruro de cetilpiridinio.

20 3. Una solución según la reivindicación 1, en donde el surfactante de copolímero en bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) se elige del grupo consistente en Tetronic® 1307, Tetronic® 1304, Tetronic® 1107, Tetronic® 904 y Pluronic® F87.

25 4. Una solución según la reivindicación 1, que comprende además un segundo componente antimicrobiano.

30 5. Una solución según la reivindicación 1, que comprende además un componente inductor de la viscosidad seleccionado del grupo consistente en derivados celulósicos y mezclas de los mismos en una cantidad de al menos de 0,05% a 5% (p/v) de la solución total.

35 6. Una solución según la reivindicación 1, que comprende además un componente tampón en una cantidad eficaz para mantener el pH de dicha solución dentro de un intervalo fisiológicamente aceptable.

40 7. Una solución según la reivindicación 1, en donde el tampón se elige del grupo consistente en tampones de ácido bórico/hidróxido sódico y tampones de ácido bórico/borato sódico.

45 8. Una solución multifuncional para el cuidado de lentes de contacto que comprende:

- un medio líquido acuoso;
al menos de 0,1 ppm a 10 ppm de cloruro de cetilpiridinio;

40 un surfactante de copolímero en bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) en una cantidad eficaz para la limpieza de una lente de contacto que entra en contacto con dicha solución;

45 un componente tampón en una cantidad eficaz para mantener el pH de dicha solución dentro de un intervalo fisiológicamente aceptable;

50 un componente inductor de la viscosidad seleccionado del grupo consistente en derivados celulósicos y mezclas de los mismos;

55 un componente quelante; y

60 un componente de tonicidad en una cantidad eficaz para aportar en dicha solución la tonicidad deseada.

50 9. Una solución multifuncional según la reivindicación 8, que comprende además un segundo componente antimicrobiano.

55 10. Una solución multifuncional según la reivindicación 8, en donde el segundo componente antimicrobiano está presente en una cantidad que oscila entre al menos 0,1 ppm y 3 ppm.

60 11. Una solución multifuncional según la reivindicación 8, en donde el surfactante de copolímero en bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) está presente en una cantidad que oscila entre al menos 0,01% y 1% (p/v).

65 12. Una solución multifuncional según la reivindicación 8, en donde el componente tampón incluye ácido bórico.

65 13. Una solución multifuncional según la reivindicación 8, que comprende además taurina.

65 14. Uso de una solución acuosa que comprende de 0,1 a 10 ppm de un cloruro de cetilpiridinio y un surfactante de copolímero en bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) en una cantidad eficaz para limpiar una lente de contacto contactada con dicha solución para la preparación de una solución para el mantenimiento de la integridad de la membrana celular del tejido ocular durante el uso de una lente de contacto que comprende poner en contacto la lente con la solución acuosa.

ES 2 323 827 B1

15. Uso de una solución acuosa según la reivindicación 14, en donde la solución acuosa comprende además un componente seleccionado del grupo consistente en un segundo agente antimicrobiano, un agente inductor de la viscosidad, un agente quelante, un tampón, taurina y un componente de tonicidad.
- 5 16. Uso de una solución acuosa isotónica que comprende:
 un medio líquido acuoso;
 al menos de 0,1 a 10 ppm de cloruro de cetilpiridinio;
10 taurina en una cantidad eficaz para proteger la membrana celular del tejido ocular;
 un surfactante de copolímero en bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) en una cantidad eficaz para limpiar una lente de contacto contactada con dicha solución;
15 un componente tampón en una cantidad eficaz para mantener el pH de dicha solución dentro de un intervalo fisiológicamente aceptable;
 un componente inductor de la viscosidad seleccionado del grupo consistente en derivados celulósicos y mezclas de los mismos en una cantidad de 0,05% a 5% (p/v) de la solución total;
20 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 en dicha solución, para la preparación de una solución para el mantenimiento de la integridad de la membrana celular del tejido ocular durante el uso de una lente de contacto, que comprende poner en contacto una lente situada en el ojo del usuario con la solución acuosa isotónica.
- 30 17. Uso de un medio líquido acuoso que comprende:
 al menos de 0,1 ppm a 10 ppm de cloruro de cetilpiridinio; y
 un surfactante de copolímero en bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) en una cantidad eficaz para la limpieza de una lente de contacto que entra en contacto con dicha solución para la preparación de una solución para el tratamiento de daños en el tejido ocular donde el tratamiento se realiza mediante la administración de dicho líquido acuoso al ojo del usuario.
- 40 18. Uso de un medio líquido acuoso según la reivindicación 17, en donde la etapa de administración se efectúa de manera que el medio líquido acuoso queda colocado temporalmente en el ojo del usuario.
- 45 19. Uso de un medio líquido acuoso según la reivindicación 17, en donde la etapa de administración se efectúa de manera que se consiga la adsorción del medio líquido acuoso en al menos una lente de contacto blanda y al menos una lente rígida permeable a los gases.
- 50 20. Uso de un medio líquido acuoso según la reivindicación 17, en donde el medio líquido acuoso comprende además un segundo componente antimicrobiano.
- 55 21. Una solución multifuncional que comprende:
 un medio líquido acuoso;
 al menos de 0,1 a 10 ppm de cloruro de cetilpiridinio;
 un segundo agente antimicrobiano;
 un surfactante de copolímero en bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) en una cantidad eficaz para la limpieza una lente de contacto contactada con dicha solución; y
60 taurina en una cantidad eficaz para proteger la membrana celular del tejido ocular.
- 65 22. Una solución multifuncional para la desinfección y limpieza de una lente de contacto, que comprende:
 un medio líquido acuoso;
 de 0,1 a 10 ppm de cloruro de cetilpiridinio; y

ES 2 323 827 B1

un surfactante de copolímero en bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) en una cantidad eficaz para la limpieza una lente de contacto contactada con dicha solución.

- 5 23. Una solución según la reivindicación 22, en donde la solución comprende de 0,5 ppm a 9 ppm de cloruro de cetilpiridinio.
- 10 24. Una solución según la reivindicación 22, en donde la solución comprende de 1 ppm a 5 ppm de cloruro de cetilpiridinio.
- 15 25. Una solución según la reivindicación 22, en donde el surfactante no iónico es un copolímero en bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno).
- 20 26. Una solución según la reivindicación 25, en donde el surfactante de copolímero en bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) se elige del grupo consistente en Tetronic.i 1307, Tetronic® 1304, Tetronic® 1107, Tetronic® 904 y Pluronic® F87.
- 25 27. Una solución según la reivindicación 22, que comprende además un segundo componente antimicrobiano.
- 30 28. Una solución según la reivindicación 27, en donde el segundo componente antimicrobiano se elige del grupo consistente en polihexametilenbiguanida, una sal de polihexametilenbiguanida y polyquaternium-1.
- 35 29. Una solución según la reivindicación 22, que comprende además un componente inductor de la viscosidad seleccionado del grupo consistente en derivados celulósicos y mezclas de los mismos en una cantidad de 0,05% a 5% (p/v) de la solución total.
- 40 30. Una solución según la reivindicación 22, que comprende además un componente quelante en una cantidad menor de 0,05% (p/v) de la solución total.
- 45 31. Una solución según la reivindicación 22, que comprende además un componente de tonicidad en una cantidad eficaz para proporcionar la tonicidad deseada en la solución.
- 50 32. Una solución según la reivindicación 22, que comprende además un componente tampón en una cantidad eficaz para mantener el pH de dicha solución dentro de un intervalo fisiológicamente aceptable.
- 55 33. Una solución según la reivindicación 32, en donde el tampón se elige del grupo consistente en tampones de ácido bórico/hidróxido sódico y tampones de ácido bórico/borato sódico.
- 60 34. Una solución multifuncional para el cuidado de lentes de contacto que comprende:
- un medio líquido acuoso;
- de 0,1 a 10 ppm de cloruro de cetilpiridinio;
- un surfactante no iónico en una cantidad eficaz para la limpieza una lente de contacto contactada con dicha solución;
- un componente tampón en una cantidad eficaz para mantener el pH de dicha solución dentro de un intervalo fisiológicamente aceptable;
- un componente inductor de la viscosidad seleccionado del grupo consistente en derivados celulósicos y mezclas de los mismos;
- un componente quelante; y
- un componente de tonicidad en una cantidad eficaz para proporcionar la tonicidad deseada en dicha solución.
- 65 35. Una solución multifuncional según la reivindicación 34, que comprende además un segundo componente antimicrobiano.
- 70 36. Una solución multifuncional según la reivindicación 35, en donde el segundo componente antimicrobiano se elige del grupo consistente en biguanidas, polímeros de biguanida, compuestos de amonio cuaternario monoméricos y poliméricos, sus sales y mezclas de los anteriores.
- 75 37. Una solución multifuncional según la reivindicación 35, en donde el segundo componente antimicrobiano está presente en una cantidad de 0,1 ppm a 3 ppm.

ES 2 323 827 B1

38. Una solución multifuncional según la reivindicación 44, en donde el surfactante no fónico es un copolímero en bloque y está presente en una cantidad de 0,01% a 1% (p/v).
- 5 39. Una solución multifuncional según la reivindicación 34, en donde el componente tampón incluye ácido bórico.
40. Una solución multifuncional según la reivindicación 34, en donde el componente tampón está presente en una cantidad de 0,01% a 1% (p/v).
- 10 41. Una solución multifuncional según la reivindicación 34, en donde el componente inductor de la viscosidad es hidroxipropilmelcelulosa.
42. Una solución multifuncional según la reivindicación 34, en donde el componente inductor de la viscosidad está presente en una cantidad de 0,05% a 5% (p/v) de la solución total.
- 15 43. Una solución multifuncional según la reivindicación 34, en donde el componente de tonicidad incluye una combinación de cloruro sódico y cloruro potásico y está presente en una cantidad de 0,4% a 1,5% (p/v).
- 20 44. Una solución multifuncional según la reivindicación 34, en donde el componente quelante es EDTA.
45. Una solución multifuncional según la reivindicación 34, en donde el componente quelante está presente en una cantidad menor de 0,05% (p/v) de la solución total.
- 30 46. Una solución multifuncional según la reivindicación 34, que comprende además taurina.
47. Uso de una solución acuosa que comprende de 0,1 a 10 ppm de cloruro de cetilpiridinio y un surfactante no iónico en una cantidad eficaz para limpiar la lente de contacto contactada con dicha solución para la preparación de una solución para el mantenimiento de la integridad de la membrana celular del tejido ocular durante el uso de una lente de contacto que comprende poner en contacto la lente con la solución acuosa.
48. Uso de una solución acuosa según la reivindicación 47, en donde la solución acuosa comprende además un componente seleccionado del grupo consistente en un segundo agente antimicrobiano, un agente inductor de la viscosidad, un agente quelante, un tampón, taurina y un componente de tonicidad.
- 35 49. Uso de una solución acuosa isotónica que comprende:
- un medio líquido acuoso;
- de 0,1 a 10 ppm de cloruro de cetilpiridinio;
- taurina en una cantidad eficaz para proteger la membrana celular del tejido ocular;
- un surfactante no fónico en una cantidad eficaz para limpiar una lente de contacto contactada con dicha solución;
- 45 un componente tampón en una cantidad eficaz para mantener el pH de dicha solución dentro de un intervalo fisiológicamente aceptable;
- un componente inductor de la viscosidad seleccionado del grupo consistente en derivados celulósicos y mezclas de los mismos en una cantidad de 0,05% a 5% (p/v) de la solución total;
- 50 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 en dicha solución, para la preparación de un solución para el mantenimiento de la integridad de la membrana celular del tejido ocular durante el uso de una lente de contacto, que comprende poner en contacto una lente situada en el ojo del usuario con la solución acuosa isotónica.
- 55 50. Uso de un medio líquido acuoso que comprende:
- de 0,1 a 10 ppm de cloruro de cetilpiridinio; y
- 60 un surfactante no fónico en una cantidad eficaz para limpiar la lente de contacto contactada con dicha solución, para la preparación de una solución para el tratamiento de daños en el tejido ocular donde el tratamiento se realiza mediante la administración de dicho líquido acuoso al ojo del usuario.
- 65 51. Uso de un medio líquido acuoso según la reivindicación 50, en donde la etapa de administración se efectúa de manera que el medio líquido acuoso queda situado temporalmente en el ojo del usuario.

ES 2 323 827 B1

52. Uso de un medio líquido acuoso según la reivindicación 50, en donde la etapa de administración se efectúa de manera que se consiga la adsorción del medio líquido acuoso en al menos una lente de contacto blanda y al menos en una lente rígida permeable a los gases.

5 53. Uso de un medio líquido acuoso según la reivindicación 50, en donde el medio líquido acuoso comprende además un segundo componente antimicrobiano.

54. Una solución multifuncional que comprende:

10 un medio líquido acuoso;

de 0,1 a 10 ppm de cloruro de cetilpiridinio;

15 un segundo agente antimicrobiano;

un surfactante no iónico en una cantidad eficaz para limpiar una lente de contacto contactada con dicha solución; y taurina en una cantidad eficaz para proteger la membrana celular del tejido ocular.

20 55. Una solución multifuncional que comprende:

un medio líquido acuoso;

25 de 0,1 ppm a 2 ppm de cloruro de cetilpiridinio.

56. Una solución según la reivindicación 55, que comprende además un segundo componente antimicrobiano.

30 57. Una solución según la reivindicación 55, en donde el segundo componente antimicrobiano se elige del grupo consistente en polihexametilenbiguanida, una sal de polihexametilenbiguanida y polyquaternium-1.

35

40

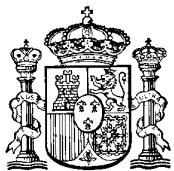
45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- (11) ES 2 323 827
(21) N° de solicitud: 200650070
(22) Fecha de presentación de la solicitud: **31.03.2005**
(32) Fecha de prioridad: **07.04.2004**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

(51) **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 9216244 A1 (ALLERGAN INC.) 01.10.1992, reivindicaciones 1-5; página 6, línea 29 - página 7, línea 14.	1-57
X	US 4043911 A (MELNICK) 23.08.1977, columna 3, línea 60 - columna 4, línea 3.	55
X	EP 1149531 A1 (WAKO PURE CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 31.10.2001, página 6, ejemplo 4.	55
X	KR 20020041118 A (G TAC BIOMEDICAL LTD.) 01.06.2002 (resumen). Base de datos WPI [en línea]. Recuperado de EpoqueNet. N° de acceso 2003-010728.	55
A	US 5252246 A (DING SHULIN y col.) 12.10. 1993, columna 2, líneas 8-23.	1-57
A	WO 9427436 A1 (DECICCO BENEDICT T. y col.) 08.12.1994, página 21, ejemplo 1; reivindicaciones; página 3, líneas 25-33.	1-57

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 29.06.2009	Examinador E. Albarrán Gómez	Página 1/4
--	---------------------------------	---------------

INFORME DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

Nº de solicitud: 200650070

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C11D 3/00 (2006.01)

A61L 12/14 (2006.01)

C11D 1/62 (2006.01)

C11D 1/835 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C11D, A61L

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EPODOC

OPINIÓN ESCRITA

Nº de solicitud: 200650070

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.06.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones Reivindicaciones	1-54, 56-57 55	SÍ NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones Reivindicaciones	1-57	SÍ NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

OPINIÓN ESCRITA

Nº de solicitud: 200650070

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 9216244 A1	01.10.1992
D02	US 4043911 A	23.08.1977
D03	EP 1149531 A1	31.10.2001
D04	Base de datos WPI, Nº acceso 2003-010728, KR 20020041118 A	01.06.2002

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a composiciones oftálmicas para la limpieza o desinfección de lentes de contacto que comprende, en un medio líquido acuoso, cloruro de cetilpiridinio (CPC) en bajas concentraciones, de 0,1 a 10 ppm, y el surfactante no iónico es un copolímero en bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno). La composición puede incluir también opcionalmente otros agentes antimicrobianos, un componente inductor de la viscosidad, un componente tampón eficaz para mantener el pH adecuado, taurina y un componente de tonicidad.

Se llama la atención del solicitante sobre el hecho que aunque las reivindicaciones 1, 8, 21, 22, 34, 54 y 55 han sido redactadas como reivindicaciones independientes, todas ellas corresponden a reivindicaciones que definen el mismo objeto de la invención y por lo tanto deberían redactarse como reivindicaciones dependientes.

El documento D01 tiene por objeto composiciones oftálmicas acuosas para la desinfección de lentes de contacto que comprenden como agente antibacteriano y antifúngico, un compuesto de amonio cuaternario y un surfactante no iónico que mejora la actividad antimicrobiana del compuesto de amonio cuaternario. Entre los compuestos de amonio cuaternario se cita cloruro de cetilpiridinio (reivindicación 2) que se encuentra en proporciones que oscilan de 0,0002 a 0,002 % peso/volumen (de 2 a 20 ppm) (reivindicación 5), siendo estas bajas concentraciones suficientes para proporcionar un buen efecto antimicrobiano. Por otra parte es conocido que los surfactantes no iónicos de copolímero en bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) debido a sus propiedades baja irritación son adecuadas para su utilización en la limpieza de lentes de contacto. Para un experto en la materia sería obvio la combinación de cetilpiridinio en concentraciones bajas y el surfactante mencionado en composiciones para la limpieza de lentes de contactos con alta eficacia antimicrobiana y baja irritación corneal.

En consecuencia, a la vista del documento D01 del estado de la técnica, se considera que la reivindicación 55 carece de novedad (Art. 6.1 LP 11/1986), y las reivindicaciones 1-54 y 56-57 carecen de actividad inventiva. (Art. 8.1 LP 11/1986).

Las soluciones de cetilpiridinio ya aparecen divulgadas en los documentos D02-D04. Por lo tanto la reivindicación 55 carece de novedad (Art. 6.1 LP 11/1986).

Los términos Tetronic y Pluronic empleados en las reivindicaciones 3 y 26 son nombres comerciales que no tienen un significado preciso y no son aceptados internacionalmente, por lo que deberían evitarse en la redacción de las reivindicaciones.