

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 269**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05732636 .5**

96 Fecha de presentación: **24.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1734923**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.12.2006**

54 Título: **Composición conservadora de cinc y método de uso**

30 Prioridad:
29.03.2004 US 812543

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2012

73 Titular/es:
**BAUSCH & LOMB INCORPORATED
ONE BAUSCH & LOMB PLACE
ROCHESTER, NEW YORK 14604-2701, US**

72 Inventor/es:
**XIA, Erning;
SALAMONE, Joseph, C. y
BORAZJANI, Roya, N.**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 381 269 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

Composición conservadora de cinc y método de uso

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a los métodos y/o composiciones, particularmente composiciones oftalmológicas tales como gota ocular y soluciones tratantes de lentes de contacto.

10 Antecedentes

El contacto del tejido ocular con bacterias puede llevar a varias infecciones oculares, tales como queratitis microbiana. El contacto del tejido ocular con bacterias puede resultar cuando una solución oftalmológica contaminada con bacterias se instila directamente en el ojo. Ejemplos de tales soluciones oftalmológicas instiladas directamente en el ojo son soluciones oculares en gota (por ejemplo, para tratar el ojo seco) o soluciones en gota para lentes de contacto (por ejemplo, para acondicionar una lente de contacto mientras se lleva puesta). Además, el tejido ocular puede estar en contacto con bacterias al colocar una lente de contacto en el ojo cuando la lente de contacto está contaminada con las bacterias. El riesgo de infección ocular aumenta cuando la bacteria se adhiere a la lente de contacto, ya que la bacteria puede quedarse en contacto con el tejido ocular durante un prolongado periodo de tiempo.

Por esta razón, las composiciones oftalmológicas, tales como gota ocular y soluciones tratantes de lentes de contacto, convencionalmente incluyen un agente conservante que actúa para inhibir el crecimiento de bacterias y/o hongos, así como otros organismos infecciosos, en el caso de que la solución se contamine con tales organismos. Para las soluciones tratantes de lentes de contacto, los agentes conservantes usados para conservar la solución también pueden servir para desinfectar las lentes de contacto cuando se enjuagan o empapan con esta solución. Alternativamente, las composiciones oftalmológicas pueden incluir ningún conservante, pero en tales casos, las composiciones están empaquetadas en un envase especial que previene la contaminación de los contenidos del envase, por ejemplo en envases de una única unidad-dosis en los que cada dosis de solución está separadamente empaquetada.

Se conocen varios agentes conservantes para su uso en composiciones oftalmológicas. Tales agentes conservadores deberían tener un amplio espectro de actividad conservadora y no ser irritantes para el ojo. Sin embargo, muchos agentes conservadores tienen tendencia a irritar el tejido ocular, especialmente en altas concentraciones. Por lo tanto, es generalmente ventajoso emplear la menor concentración posible de agente conservador para evitar el riesgo de irritación ocular.

Las Patentes de Estados Unidos N 6.323.165 y N° 6.274.133 desvelan composiciones y métodos para bloquear los depósitos de proteína y/o lípido sobre las lentes de contacto hidrofílicas con polímeros del tipo policuaternio o polímeros catiónicos de celulosas para unirse a las lentes y bloquear los depósitos de la unión.

La Patente de Estados Unidos N° 4.443.429 desvela el uso en una solución desinfectante de lentes de contacto de un homopolímero de cloruro de dimetildialilamonio comercialmente conocido como Merquat™ 100 (es decir, que tiene un peso molecular de aproximadamente 10.000 a 1.000.000). Las concentraciones preferentes de solución desinfectante se recitaron en el presente documento como 0,0004% de peso a aproximadamente 0,02% de peso (4 ppm a 200 ppm).

El documento WO 02/34308 desvela la adhesión inhibidora de bacterias a la superficie de un dispositivo biomédico, tal como una lente de contacto, uniendo un polisacárido catiónico a la superficie del dispositivo.

Los números de Serie de Estados Unidos Pendientes 10/427.056 presentado el 30 de abril, 2003, y 10/427.084 presentado el 30 de abril, 2003, desvelan el uso de policones tales como Polímero JR (Policuaternio-10) como un aditivo que mejora el conservante. El Polímero JR fue menos irritante que los conservantes tradicionales pero mejoró la actuación del conservante tradicional. La Patente de Estados Unidos N° 5.460.834 desvela una composición fisiológica de lágrima que puede contener un compuesto de cinc en una concentración que tiene un mínimo de aproximadamente 0,005 y/o un máximo de aproximadamente 0,015 mmol/L además de otras sales conocidas por estar presentes en lágrimas.

La Patente de Estados Unidos N° 2.230.748 desvela una solución impregnante que previene la putrefacción de hongos en tejidos u otros materiales orgánicos. La solución impregnante incluye azúcar o sustancias sacaríferas. Las sales estables de cinc y cobre se desvelan como ingredientes en la solución.

Un estudio del National Eye Institute titulado: NEI Study: Antioxidantes and Zinc May Reduce AMD Risk, Review of Optometry, páginas 138-49, volumen 6(1) (15 de noviembre, 2001), concluyó que se creía que los altos niveles de antioxidantes y cinc reducían significativamente el riesgo de degeneración macular relacionada con la edad. El cinc se administró oralmente en el estudio.

Graham, B. H. y col, Zinc and the Eye, Journal of America College of Nutrition, vol. 20(2), páginas 106-118 (Abril 2001) indicó que el cinc jugaba un papel importante al mantener la función ocular normal. El cinc se administró oralmente a los pacientes. El documento WO 02/49615 se refiere a una formulación de lágrima artificial que comprende la combinación de tres demulcentes en una cantidad de 0,5 a 5% de peso, incluyendo dicha combinación HPCM, un dextrano, y glicerina; y agua.

Sería deseable proporcionar una composición oftalmológica con eficacia conservadora mejorada que sea segura, conveniente y económica de usar y que no sea irritante para el tejido ocular. La presente invención se dirige a estos y otros problemas encontrados en la técnica.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a una composición que incluye de 0,001% de peso a 1% de peso de un compuesto de cinc y que no tiene ningún agente conservador principal. La composición tiene el beneficio de estar adecuadamente conservada sin tener un efecto fisiológico severo tal como irritación o incomodidad causada al menos por algunos agentes conservadores tradicionales. La presente invención se refiere a procesos para la fabricación, métodos de mejora de las composiciones, y métodos de uso de la composición relacionada con la composición anterior.

De acuerdo con otra realización, la composición comprende además un material policatiónico que incluye, aunque no se limita a, Polímero catiónico celulósico tal como, por ejemplo, Polímero JR.

De acuerdo con una realización, la composición es una solución oftalmológica que opcionalmente incluye al menos un componente seleccionado del grupo consistente en agentes ajustadores de tonicidad, agentes tampones, agentes quelantes, agentes ajustadores de pH, agentes modificadores de la viscosidad, y agentes terapéuticos.

En una realización, la composición es una solución ocular en gota. En otra realización, la composición es una solución tratante de lentes de contacto. Típicamente, la composición es adecuada para la instilación directa en el ojo sin irritación del tejido ocular.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición que incluye de 0,001% de peso a 1% de peso de un compuesto de cinc y que no tiene ningún agente conservador principal. La composición tiene el beneficio de estar adecuadamente conservada sin tener un efecto fisiológico severo tal como irritación o incomodidad causada al menos por algunos agentes conservadores tradicionales. Asimismo en otra realización, hay una composición oftalmológica que comprende de 0,001% de peso a 1% de peso de un compuesto de cinc. La composición oftalmológica no comprende ningún agente conservador principal.

El término "conservante" o términos similares denotan agentes incluidos en las composiciones oftalmológicas para el fin de inhibir el crecimiento de microorganismos en el producto, ayudando de esta manera a mantener la esterilidad de la composición. El término "agente conservador" denota el agente activo específico, que proporciona la eficacia conservadora. Como se ha mencionado, la composición no tiene ningún agente conservador principal. Los agentes conservadores principales se definen como los compuestos que no contienen cinc que derivan su actividad conservadora a través de la interacción química o fisiológica con los organismos microbiales.

El término "cantidad" como está relacionado con un compuesto de cinc se define como una cantidad de compuesto de cinc que se disuelve completamente en la composición o excede el nivel de saturación en una cantidad que no es perceptible por el paciente cuando la composición se aplica al ojo del paciente. Preferentemente, el compuesto de cinc está completamente disuelto.

De acuerdo con esta invención, hay una realización en la que el compuesto de cinc está en un estado de valencia +2. En otra realización, la composición tiene un mínimo de aproximadamente 0,001% de peso, aproximadamente 0,005% de peso, aproximadamente 0,01% de peso o aproximadamente 0,05% de peso de un compuesto de cinc por peso total de la composición y/o un máximo de aproximadamente 1% de peso, aproximadamente 0,5% de peso, aproximadamente 0,1% de peso o aproximadamente 0,05% de peso de un compuesto de cinc por peso total de la composición. En una realización, el compuesto de cinc se selecciona del grupo consistente en citrato de cinc, cloruro de cinc, acetato de cinc, bromuro de cinc, fluoruro de cinc, yoduro de cinc, sulfato de amonio de cinc, nitrato de cinc y sulfato de cinc. Preferentemente, el compuesto de cinc se selecciona del grupo que comprende citrato de cinc y cloruro de cinc en una realización. El citrato de cinc y el cloruro de cinc pueden obtenerse de Sigma-Aldrich Chemical Company, St. Louis, Missouri.

En una realización, el método comprende además añadir un material policatiónico. Las composiciones de la presente invención incluyen un material policatiónico. El término material "policatiónico" denota un material que tiene múltiples porciones catiónicas, tales como grupos de amonio cuaternario, en la misma molécula.

Muchos de los materiales policatiónicos, por sí mismos, no tiene suficiente eficiencia conservadora para conservar adecuadamente una composición oftalmológica contra un amplio espectro de microorganismos pero pueden mejorar la eficiencia conservadora cuando se usan en conjunto con un compuesto soluble de cinc. Los materiales policatiónicos ilustrativos incluyen polisacáridos catiónicos, proteínas catiónicas, polinucleótidos catiónicos, glicoproteínas catiónicas, glicosaminoglicanos catiónicos y polímeros de ioneno, que tienen múltiples moléculas catiónicas en la misma molécula.

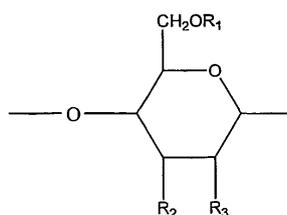
En general, los polímeros policuaternios adecuados para su uso en la presente invención son una clase bien conocida de la que muchas variaciones están disponibles en el mercado. El polímero policuaternio preferentemente incluye un contraión orgánico o inorgánico aniónico adecuado. Un contraión adecuado puede incluir, aunque no se limita a, iones de fluoruro, iones de cloruro, iones de bromuro, iones de yoduro y similares.

Por ejemplo, los policuaternios designados desde Policuaternio-1 a Policuaternio-44 (CTFA Diccionario Internacional de Ingredientes Cosméticos) incluyen un número de materiales que son útiles, en base a las presentes enseñanzas, en la presente invención. Las técnicas de polimerización para la separación de tales materiales son similarmente bien conocidas por aquellos expertos en la técnica y muchas variaciones de tales técnicas están similarmente en práctica en el comercio.

En general, los polímeros policuaternios para su uso en la presente invención tienen un peso molecular medio en un mínimo de aproximadamente 500 Daltones, aproximadamente 1.000 Daltones o aproximadamente 2.000 Daltones y/o un máximo de aproximadamente 5.000.000 Daltones, aproximadamente 500.000 Daltones o aproximadamente 200.000 Daltones. Una clase preferente de materiales policatiónicos es polisacáridos catiónico, y especialmente, polímeros catiónicos celulósicos. Los ejemplos específicos de polímeros catiónicos celulósicos incluyen, aunque no se limitan a, polímeros celulósicos que contienen grupos N,N-dimetilaminoetilo (ya sea protonado o cuaternizado) y/o grupos N,N-dimetilamino-2-hidroxiopropilo (ya sea protonado o cuaternizado). Los polímeros catiónicos celulósicos están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Como un ejemplo, el nitrógeno cuaternario que contiene glucósidos etoxilados se prepara haciendo reaccionar celulosa de hidroxietilo con un epóxido sustituido por trimetilamonio, de acuerdo con una realización.

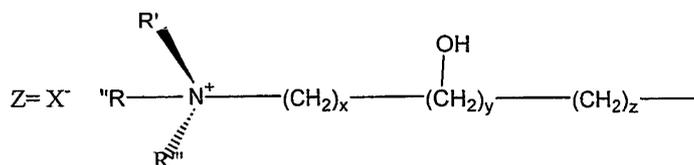
En una realización, la composición tiene un mínimo de aproximadamente 0,001% de peso, aproximadamente 0,005% de peso, aproximadamente 0,01% de peso y 0,05% de peso y/o un máximo de aproximadamente 0,5% de peso, aproximadamente 0,1% de peso o aproximadamente 0,05% de peso de polímero catiónico de celulosa en base al peso total de la combinación.

Varios polímeros catiónicos celulósicos preferentes están disponibles en el mercado, por ejemplo polímeros solubles en agua disponibles bajo la designación Policuaternio-10 de CTFA (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association) (a partir de ahora definido como Polímero JR). Tales polímeros están disponibles en el mercado bajo el nombre comercial Polímero UCARE® de Amechol Corp., Edison, N.J., Estados Unidos. Estos polímeros contienen grupos N,N-dimetilamino a lo largo de la cadena de polímero celulósico. Los materiales catiónicos celulósicos tienen la siguiente fórmula:



Donde R₁, R₂ y R₃ se seleccionan de H, derivados ácido carboxílico C₁-C₂₀, grupos alquilo C₁-C₂₀, alcoholes monohídricos y dihídricos C₁ a C₃, grupos de hidroxietilo, grupos de hidroxipropilo, grupos de óxido de etileno, grupos de óxido de propileno, grupos de fenilo, grupos "Z" y combinaciones de los mismos. Uno o más de R₁, R₂ o R₃ es un grupo Z.

La naturaleza del grupo "Z" es



donde:

R', R'' y R''' pueden ser H, CH₃, C₂H₅, CH₂CH₂OH y CH₂CH(OH)CH₂OH

X=0-5, y=0-4, y z=0-5

X = Cl⁻, Br⁻, I⁻, HSO₄⁻, CHSO₄⁻, H₂PO₄⁻, NO₃⁻

5

Varios grados disponibles en el mercado de polímero JR se resumen a continuación:

	JR-125	JR-400	JR-30 M
Viscosidad de Brookfield a 25 °C, centipoises, 2,0% de peso (1,7% de peso a 2,2% de peso)	110- 120 cps	400-440 cps	12.000-13.000 cps

10 En una realización, el polímero catiónico es Polímero JR. En otra realización, la composición comprende un mínimo de aproximadamente 0,001% de peso, aproximadamente 0,005% de peso, aproximadamente 0,01% de peso o aproximadamente 0,05% de peso y/o un máximo de aproximadamente 0,5% de peso, aproximadamente 0,1% de peso o aproximadamente 0,05% de peso de Polímero JR (incluyendo JR-125, JR-400 y JR-30M) en base al peso total de la composición. En el caso de soluciones oculares en gota, los polisacáridos catiónicos ofrecen la ventaja adicional de ser más efectivos como un agente activo para el tratamiento del ojo seco. En una realización, la proporción de compuesto de cinc con el material policatiónico en la composición es un mínimo de aproximadamente 0,001, aproximadamente 0,01 o aproximadamente 0,1 y/o un máximo de aproximadamente 10, aproximadamente 5, aproximadamente 1 o aproximadamente 0,01.

20 Como se ha mencionado, en esta invención pueden usarse otros materiales policatiónicos además de los polisacáridos catiónicos. Los ejemplos incluyen: policuaturnio-28, una sal de amonio policuaturnio basada en N-vinilpirrolidona y monómeros de metacrilamida de dimetilaminopropilo (disponibles bajo el nombre comercial Gafquat HS-100, GAF Chemicals, Wayne, Nueva Jersey, Estados Unidos); bromuro de hexadimetrina, un polímero de N,N,N',N'-tetrametilhexametileno-diamina y bromuro de trimetileno; cloruro de guar hidroxipropil triamonio, un amonio cuaternario derivado de goma guar (disponible en Carbomer, Inc., Westborough, Massachusetts, Estados Unidos); copolímeros de vinil caprolactamo/PVP/ metacrilato de dimetilaminoetil (tales como los disponibles bajo el nombre comercial Gaffix VC-713, GAF Chemicals, Wayne, Nueva Jersey, Estados Unidos).

30 Otros ejemplos son polímeros que contienen unidades de repetición funcionales cuaternarios-amina, definidos como unidades de repetición comprendiendo cada una un grupo cuaternario-amina, en el que un átomo de nitrógeno con carga positiva se enlaza covalentemente con cuatro radicales (sin átomos de hidrógeno) y se enlazan iónicamente con un contraión negativamente cargado tal como cloruro.

35 Los polímeros policuaturnarios específicos útiles como un material policatiónico en la presente invención pueden incluir, aunque no se limitan a, copolímeros en los que las unidades de repetición funcionales cuaternarias-aminas se derivan de uno o más de los siguientes tipos de monómeros: N,N-dimetil-N-etil-aminoetil acrilato y metacrilato, 2-metacrilatoetiltrimetilamonio, N-(3-metacrilamidopropil)-N,N,N-trimetilamonio, 1-vinil y 3-metil-1-vinilimidazola, N-(3-acrilamido-3-metilbutil)-N,N,N-trimetilamonio, N-(3-metacriloioloxi-2-hidroxipropil)-N,N,N-trimetilamonio, dialildimetilamonio, dialildietilamonio, vinilbenciltrimetilamonio, sus haluros y otras formas de sal, y derivados de los mismos.

40 Un ejemplo específico de un copolímero policuaturnario es el polímero Luviquat™ FC 370 (Diccionario Internacional de Ingredientes Cosméticos de CFA con designación policuaturnio-16 disponible en el mercado en BASF, Ludwigshafen, Alemania) que es el producto de polimerización de una mezcla de co-monómeros de los cuales el 70% es vinilpirrolidona y el 30% es 1-vinilimidazol metilcloruro, disponible en el mercado como una composición con un contenido sólido de aproximadamente 40% por peso en agua.

45 El componente policatión puede emplearse en la composición en una cantidad mínima de aproximadamente 0,001% de peso, aproximadamente 0,005% de peso o aproximadamente 0,01% de peso en base al peso total de la composición y/o una cantidad máxima de aproximadamente 1% de peso, aproximadamente 0,5% de peso o aproximadamente 0,1% de peso en base al peso total de la composición.

55 Como se ha señalado, la composición no tiene ningún agente conservador principal. Los agentes conservadores principales incluyen, aunque no se limitan a, ácido sórbico. Típicamente, el ácido sórbico se añade en una cantidad superior a aproximadamente 0,15% de peso en base al peso total de la composición para que sea efectiva como conservante. De acuerdo con la presente invención el ácido sórbico está presente en una cantidad inferior para que sea efectiva como conservante.

60 Los agentes conservantes principales incluyen agentes conocidos que contienen nitrógeno orgánico, tales como biguanidas. Las biguanidas incluyen las bases libres o sales de biguanidas de alexidina, clorhexidina, hexametileno y sus polímeros, y/o combinaciones de lo anterior. Las sales de biguanidas son típicamente gluconatos, nitratos,

acetatos, fosfatos, sulfato, haluros y similares. Una biguanida preferente es la biguanida de hexametileno disponible en el mercado en Zeneca, Wilmington, DE bajo la marca comercial Cosmocil™ CQ. Generalmente, los polímeros de biguanida de hexametileno, también referida como poliaminopropil biguanida (PAPB), tienen pesos moleculares de hasta aproximadamente 100.000 como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.453.435 y WO 94/04028 cuyos contenidos completos se incorporan en el presente documento como referencia. Incluso otro ejemplo de un agente conservador principal es varios materiales disponibles como policuaternio-1. Otros agentes conservadores principales incluye, clorhexidina como la desvelada en la Patente de Estados Unidos N° 5.453.435; péptidos como los descritos en WO 03/006046 y la Publicación de Estados Unidos 2003/092612; peróxido y compuestos que producen peróxido como los desvelados en la Patente de Estados Unidos N° 4.899.914 y WO 02/40062; sales de imidazol como las desveladas en 5.200.453; EDTA en combinación con ácido ascórbico como el desvelado en la Patente de Estados Unidos N° 4.529.535; y EDTA en combinación con glicol de propileno y/o clorhexidina como el desvelado en WO 01/24837, de las cuales tales patentes y publicaciones se incorporan completamente en el presente documento como referencia.

La solución acuosa empleada en una realización de la presente invención contiene, además de los ingredientes descritos anteriormente, uno o más otros componentes que comúnmente están presentes en soluciones oftalmológicas, por ejemplo, agentes ajustadores de tonicidad; agentes tampones; agentes quelantes; agentes ajustadores de pH, agentes modificadores de la viscosidad, y demulcentes y similares, que ayudan a hacer composiciones oftalmológicas más cómodas para el usuario y/o más efectivas para el uso pretendido.

Las soluciones acuosas de la presente invención se ajustan típicamente con agentes de tonicidad para aproximar la tonicidad de fluidos lacrimales normales (aproximadamente equivalente a una solución de 0,9% de peso de cloruro de sodio o una solución de 2,8% de peso de glicerol). Típicamente, las soluciones son hipotónicas o sustancialmente isotónicas con suero fisiológico usado solo o en combinación con otros agentes de ajuste. Las composiciones oftalmológicas preferentemente tiene una osmolalidad que está en un mínimo de 225 mOsm/kg, aproximadamente 240 mOsm/kg o aproximadamente 280 mOsm/kg y/o un máximo de aproximadamente 400 mOsm/kg, aproximadamente 360 mOsm/kg, aproximadamente 340 mOsm/kg o aproximadamente 320 mOsm/kg.

Las composiciones pueden incluir agentes quelantes o agentes secuestrantes con el fin de quelar o unir iones de metal, que de lo contrario reaccionarían con la lente y/o depósitos de proteína y se recogerían sobre la lente. Los ejemplos de tales materiales preferentes pueden incluir, aunque no se limitan a, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), y sus sales (disodio), que normalmente se añaden en cantidades comprendidas aproximadamente entre 0,01% de peso y aproximadamente 0,2% de peso.

Las composiciones, tales como soluciones acuosas, para su uso en la presente invención, pueden formularse como soluciones acondicionadoras de lentes o gotas de ojos y venderse en una amplia variedad de envases de pequeño volumen desde aproximadamente 1 ml a aproximadamente 30 ml. Tales envases pueden estar hechos de HDPE (polietileno de alta densidad), LDPE (polietileno de baja densidad), polipropileno, poli(etileno tereftalato) y similares. Para las gotas oculares, las botellas flexibles que tienen partes superiores dispensadoras convencionales son especialmente adecuadas para su uso con la presente invención. La formulación para gota ocular de la invención se usa instilando, por ejemplo, aproximadamente una (1) o tres (3) gotas en el ojo u ojos como sea necesario.

En el caso de soluciones tratantes de lentes de contacto, los métodos y/o composiciones de la presente invención pueden ser aplicables a las categorías convencionales de lentes de contacto: (1) lentes duras formadas con materiales preparados mediante polimerización de ésteres acrílicos, tales como poli(metil metacrilato) (PMMA), (2) lentes rígidas permeables al gas (RGP) formadas con acrilatos de silicona y metacrilatos de fluorosilicona, (3) lentes de hidrogel blandas, (4) lentes de hidrogel de silicona y (5) lentes de elastómero sin hidrogel.

Como un ejemplo, las lentes de hidrogel blandas están hechas de material polimérico de hidrogel, definiéndose los hidrogeles como sistemas poliméricos reticulados que contienen agua en un estado de equilibrio. En general, los hidrogeles muestran excelentes propiedades de biocompatibilidad, es decir, la propiedad de ser biológicamente o bioquímicamente compatible al no producir ninguna respuesta tóxica, perjudicial o inmunológica en un tejido vivo. Los materiales de hidrogel convencionales representativos para lentes de contacto se hacen polimerizando una mezcla de monómero que comprende al menos un monómero hidrofílico, tal como ácido (met)acrílico, 2-hidroxi metil metacrilato (HEMA), gliceril metacrilato, N,N-dimetacrilamida, y V-vinilpirrolidona (NVP). En el caso de hidrogeles de silicona, la mezcla de monómero de la que se prepara el copolímero incluye además un monómero que contiene silicona, además del monómero hidrofílico. Generalmente, la mezcla de monómero incluirá un monómero reticulado, es decir, un monómero que tiene al menos dos radicales polimerizables, tales como un dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol, y vinilcarbonato de metacriloxietilo. Alternativamente, el monómero que contiene silicona o el monómero hidrofílico puede funcionar como un agente de reticulación.

El pH de las composiciones de una realización de la presente invención es un mínimo de aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 6,5 o aproximadamente 7. El pH de la composición de una realización de la presente invención es un máximo de aproximadamente 7,6 o aproximadamente 7,8. Pueden añadirse los tampones adecuados, tales como borato, bicarbonato, tri(hidroximetil)aminometano (TRIS-Base), aminoalcoholes y varios tampones de fosfato mezclados (en los que se incluyen combinaciones de Na₂HPO₄, NaH₂PO₄ y KH₂PO₄) y mezclas

de los mismos. Los tampones de borato son preferentes cuando el agente conservador principal es PHMB. Generalmente, los tampones se usarán en una cantidad que tiene un mínimo de aproximadamente 0,05% de peso o 0,1% de peso y /o un máximo de aproximadamente 1,5% de peso, 2,0% de peso o 2,5% de peso en base al peso total de la composición.

5 Los agentes terapéuticos son cualquier agente que, cuando se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva, da como resultado un efecto deseado fisiológico o farmacológico sistémico o local. Los agentes terapéuticos oftalmológicos incluyen todos los agentes oftalmológicos, que pueden aplicarse tópicamente. Tales agentes terapéuticos incluyen, aunque no se limitan a, agentes de glaucoma, tales como bloqueadores de beta, inhibidores muscarínicos y de anhidrasa carbónica; agonistas y antagonistas dopaminérgicos; anti-efectivos; antiinflamatorios esteroidales y no esteroidales, prostaglandinas; proteínas; factores del crecimiento y anti-alérgicos. Los agentes terapéuticos de acuerdo con una o más realizaciones de la presente invención incluyen combinaciones de dos o más agentes oftalmológicos.

15 Como se usa en el presente documento, el término “composición oftalmológica” denota una composición que tiene como objetivo la aplicación en el ojo o que tiene como objetivo tratar un dispositivo médico para que se coloque en contacto con el ojo tal como una lente de contacto. Las composiciones oftalmológicas específicamente incluyen composiciones para la instilación directa en el ojo, que incluyen soluciones oculares en gota tales como para tratar el ojo seco, y soluciones tratantes de lentes de contacto instiladas directamente en el ojo tales como para volver a humedecer una lente de contacto mientras se lleva puesta. Las composiciones oftalmológicas también incluyen composiciones instiladas directamente en el ojo, tal como soluciones tratantes de lentes de contacto para tratar la lente de contacto antes de que la lente se inserte en el ojo.

25 Los materiales adecuados para su uso en la presente invención pueden ser también útiles como un componente de una composición de limpieza, desinfección o acondicionamiento. Tales composiciones también pueden incluir, agentes conservadores, surfactantes, agentes que ajustan la tonicidad, tampones y similares que son conocidos por usarse como componentes para acondicionar y/o limpiar soluciones para lentes de contacto. Los ejemplos de formulaciones adecuadas para limpiar y/o desinfectar soluciones se enseñan en la Patente de Estados Unidos N° 5.858.937 de Richard y col., que se incorpora como referencia como se expone con detalle en el presente documento. Preferentemente, las composiciones de la presente invención pueden formularse como una “solución con múltiples fines”, lo que significa que tales composiciones se usan, en una realización, para limpieza, desinfección química, almacenaje y enjuague de lentes de contacto. Una solución con múltiples fines preferentemente tiene una viscosidad que es un mínimo de aproximadamente 1 cps y/o un máximo de aproximadamente 25 cps, 50 cps o 75 cps. La cantidad total de agua en la composición es un mínimo de aproximadamente 95% de peso, 97% de peso o 98% de peso en base al peso total de la composición.

40 Los surfactantes, que son adecuados para su uso en la presente invención, se clasifican en surfactantes catiónicos, surfactantes aniónicos, surfactantes no iónicos y surfactantes anfólicos dependiendo de su estado de disociación en sus soluciones acuosas. Entre ellos, varios surfactantes, que se clasifican en surfactantes catiónicos, particularmente surfactantes que consisten en un derivado de aminoácido, es decir, surfactantes catiónicos del tipo aminoácido, se han propuesto convencionalmente como agentes limpiadores desinfectantes o composiciones para la desinfección. La glicerina también puede incluirse como un componente de la presente invención. Los surfactantes anfotéricos adecuados para su uso en una composición de acuerdo con la presente invención incluyen materiales del tipo que se ofrecen en el mercado bajo el nombre comercial “Miranol”. Otra clase útil de surfactantes atmosféricos se ejemplifica con cocamidopil betaína, disponible en el mercado en varias fuentes.

50 Varios otros surfactantes adecuados para su uso en la composición pueden establecerse fácilmente, a la vista de la anterior descripción, de McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, Edición North America, McCutcheon Division, MC Publishing Co., Glen Rock, N.J. 07452 y CTFA International Cosmetic Ingredient Handbook, Publicado por The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Washington, D.C.

55 Opcionalmente, uno o más demulcentes adicionales poliméricos o no poliméricos pueden combinarse con los ingredientes anteriormente mencionados. Los demulcentes son conocidos por proporcionar efectos humectantes, hidratantes y/o lubricantes, dando como resultado una mayor comodidad. Los demulcentes poliméricos también pueden actuar como un constructor de viscosidad soluble en agua. Incluidos entre los constructores de viscosidad solubles en agua están los polímeros celulósicos no iónicos como metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa y carboximetilcelulosa, poli(N-vinilpirrolidona), poli(vinil alcohol) y similares. Tales constructores de viscosidad o demulcentes pueden emplearse en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5,0% de peso. Adecuadamente, la viscosidad de la formulación final es de desde aproximadamente 10 cps a aproximadamente 50 cps. Los agentes de comodidad tales como glicerina o glicol de propileno también pueden añadirse.

Ejemplos

65 El siguiente procedimiento se usó para evaluar la eficacia conservadora (EC) de varias soluciones de gota ocular contra *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027),

Candida albicans (ATCC 10231) y *Aspergillus niger* (ATCC 16404) de aquí en adelante referidos como un organismo patogénico. Este procedimiento se aplica al documento de guía de notificación previa a la comercialización de FDA (510(k)) y las pruebas de eficacia conservadora convencionales de ISO/DIS 14730 con una reexposición a los 14 días. Las evaluaciones se realizaron con tres lotes separados de cada solución de prueba para cada organismo patogénico. Cada lote se probó con una preparación diferente de cada organismo patogénico.

Las bacterias crecieron sobre Agar inclinado de Trypticase de Soja (TSA) a una temperatura comprendida entre 30 °C y 35 °C en una incubadora durante un periodo de tiempo de 18 horas a 24 horas. Las células micóticas crecieron sobre agar inclinado de dextrosa Saboruraud (SDA) a una temperatura comprendida entre 20 °C y 25 °C en una incubadora durante un periodo de tiempo de 2 a 7 días. Las células se cosecharon en desde 5 ml a 10 ml de Salino (USP, 0,9% salino, con o sin 0,1% Tween), que se añadió a cada agar inclinado, seguido de una suave agitación con un hisopo de algodón estéril. Las suspensiones celulares se prepararon asépticamente en tubos centrifugadores de polipropileno estériles. Las células se cosecharon mediante centrifugación a 3.000 rpm durante 10 minutos, se lavaron una vez y se volvieron a suspender en Salino TS en una concentración de 2×10^5 células por ml.

La suspensión celular (0,1 ml) se diluyó con 20 ml del artículo (solución de prueba) para alcanzar una concentración final de desde $1,0 \times 10^5$ a $1,0 \times 10^6$ unidades que forman colonias (UFC). El tampón fosfato salino (PBS) se usó como un artículo de control. La prueba inoculada y los artículos de control se incubaron a una temperatura comprendida 20 °C y 25 °C en cultivo estático. En el tiempo cero, 1 ml de PB (Tampón Fosfato, USP, pH 7,2) del artículo de control se diluyó con 9 ml de PB y las células diluidas en serie se colocaron en placas por triplicado sobre TSA para bacterias y SDA para hongos. Las placas bacterianas se incubaron a una temperatura comprendida entre 30 °C y 35 °C durante un periodo comprendido entre 2 días y 4 días. Las placas micóticas se incubaron a una temperatura comprendida entre 20 °C y 25 °C durante un periodo comprendido entre 2 y 7 días.

Similarmente, los días 7 y 14, 1 ml de volumen de los artículos de prueba se añadió a 9 ml de caldo neutralizador Dey-Engley (DEB) y se diluyó en serie en DEB y se colocó en placas por triplicado sobre TSA para bacterias y SDA para hongos. Las placas bacterianas se incubaron a una temperatura comprendida entre 30 °C y 35 °C durante un periodo comprendido entre 2 días y 4 días. Las placas micóticas se incubaron a una temperatura comprendida entre 20 °C y 25 °C durante un periodo comprendido entre 2 y 7 días. Se contabilizaron las colonias que se desarrollaron.

Inmediatamente después del muestreo del día 14, los artículos de prueba se re-inocularon para dar concentraciones finales comprendidas entre $1,0 \times 10^4$ a $1,0 \times 10^5$ de cada organismo patogénico. En el tiempo cero, 1 ml del control inóculo se añadió a 9 ml de PB y las posteriores diluciones en serie se colocaron en placas por triplicado sobre TSA para bacterias y SDA para hongos. Las placas bacterianas se incubaron a una temperatura comprendida entre 30 °C y 35 °C durante un periodo comprendido entre 2 días y 4 días. Las placas micóticas se incubaron a una temperatura comprendida entre 20 °C y 25 °C durante un periodo comprendido entre 2 y 7 días.

Los días 21 y 28, 1 ml de artículos de prueba se añadió a 9 ml de caldo neutralizador Dey-Engley (DEB) y de nuevo, Las diluciones en serie se colocaron en placas por triplicado sobre TSA. Las placas se incubaron a una temperatura comprendida entre 30 °C y 35 °C durante un periodo comprendido entre 2 días y 4 días y se contabilizaron las colonias que se desarrollaron.

En base a los criterios de aceptación para bacterias y hongos una solución es aceptable si el número de bacterias y hongos recuperados por ml se reduce al menos en 3,0 logaritmos el día 14 y después de la reexposición el día 14, la concentración de bacterias y hongos se reduce al menos en 3,0 logaritmos para el día 28.

Los resultados los días 14 y 28 para las soluciones probadas se muestran en las siguientes tablas, donde "ND" indica "niveles bacterianos no detectables".

50 Ejemplo 1. Formulación Base en PE

Tabla 1: Composición y Propiedades del Ejemplo 1

Ingrediente	% Peso
Cloruro Sódico	0,220
Ácido Bórico	0,850
Borato Sódico	0,090
EDTA	0,050
Polímero JR	0,02
pH	7,2-7,4
Osmolalidad (mOsmo/Kg)	200-240
PE	Falló

Tabla 2: Resultados de la Prueba de Eficacia Conservadora Detallada para el Ejemplo 1

<i>Staphylococcus aureus</i>	7 Días	1,5
	14 Días	2,5
	21 Días	0,6
	28 Días	1,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 Días	ND
	14 Días	ND
	21 Días	ND
	28 Días	ND
<i>Escherichia coli</i>	7 Días	3,6
	14 Días	4,5
	21 Días	2,7
	28 Días	3,6
<i>Candida albicans</i>	7 Días	0,6
	14 Días	2,6
	21 Días	0,4
	28 Días	1,5
<i>Aspergillus niger</i>	7 Días	1,5
	14 Días	2,5
	21 Días	0,0
	28 Días	-0,3

El Ejemplo 1 muestra que la combinación de EDTA, una composición con actividad conservadora conocida, y el Polímero JR no tuvieron suficiente actividad conservadora para pasar la prueba de eficacia conservadora en la solución desvelada en la Tabla 1.

Ejemplo 2: efecto de citrato de cinc en pe

Tabla 3: Composición y Propiedades del Ejemplo 3

Ingrediente	% Peso
Cloruro Sódico	0,220
Ácido Bórico	0,850
Borato Sódico	0,090
EDTA	0,050
Polímero JR	0,02
Citrato de cinc	0,05
pH	7,0-7,4
Osmolalidad (mOsmo/Kg)	200-240
PE	Pasó

10

15

Tabla 4: Resultado de la Prueba de Eficacia Conservadora Detallada para el Ejemplo 3

<i>Staphylococcus aureus</i>	7 Días	4,0
	14 Días	ND
	21 Días	ND
	28 Días	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 Días	1,8
	14 Días	4,0
	21 Días	2,3
	28 Días	3,3
<i>Escherichia coli</i>	7 Días	4,8
	14 Días	ND
	21 Días	3,8
	28 Días	ND
<i>Candida albicans</i>	7 Días	0,6
	14 Días	1,7
	21 Días	0,1
	28 Días	0,7
<i>Aspergillus niger</i>	7 Días	ND
	14 Días	ND
	21 Días	0,2
	28 Días	0,1

El Ejemplo 2 muestra la misma combinación que en el Ejemplo 1, excepto que 0,05% de peso de acetato de cinc está presente. La composición del Ejemplo 2 pasó la prueba de eficacia conservadora. De este modo, la adición de acetato de cinc mejoró la eficacia conservadora frente a la composición del Ejemplo 1.

Ejemplo 3. Efecto de Cloruro de Cinc en PE

Tabla 5: Composición y Propiedades del Ejemplo 3

Ingrediente	% Peso
Cloruro Sódico	0,220
Ácido Bórico	0,850
Borato Sódico	0,090
EDTA	0,050
Polímero JR	0,02
Cloruro de cinc	0,05
pH	7,2-7,6
Osmolalidad (mOsmo/Kg)	260-300
PE	Pasó

10

15

Tabla 6: Resultados de la Prueba de Eficacia Conservadora Detallada para el Ejemplo 3

<i>Staphylococcus aureus</i>	7 Días	ND
	14 Días	ND
	21 Días	ND
	28 Días	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 Días	ND
	14 Días	ND
	21 Días	ND
	28 Días	ND
<i>Escherichia coli</i>	7 Días	ND
	14 Días	ND
	21 Días	ND
	28 Días	ND
<i>Candida albicans</i>	7 Días	0,6
	14 Días	2,6
	21 Días	0,4
	28 Días	1,5
<i>Aspergillus niger</i>	7 Días	2,2
	14 Días	2,7
	21 Días	0,4
	28 Días	0,2

5 El Ejemplo 3 muestra la misma combinación que en el Ejemplo 1, excepto que 0,05% de peso de acetato de cinc está presente. La composición exacta está ilustrada en la Tabla 5 más abajo. La composición del Ejemplo 3 pasó la prueba de eficacia conservadora incluso cuando la composición del Ejemplo 1 no pasó la prueba de eficacia conservadora. De este modo, la adición de acetato de cinc mejoró la eficacia conservadora frente a la composición del Ejemplo 1. Los resultados detallados se desvelan en la Tabla 6 más abajo.

10 **Ejemplo 4. Efecto de Cloruro de Cinc en PE**

Tabla 7: Composición y Propiedades del Ejemplo 4

Ingrediente	% Peso
Cloruro Sódico	0,450
Ácido Bórico	0,850
Borato Sódico	0,090
EDTA	0,050
Cloruro de cinc	0,050
Polímero JR	0,02
pH	7,2-7,4
Osmolalidad (mOsmo/Kg)	300-340
PE	Pasó

Tabla 8: Resultados de la Prueba de Eficacia Conservadora Detallada para el Ejemplo 4

<i>Staphylococcus aureus</i>	7 Días	
	14 Días	ND
	21 Días	
	28 Días	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 Días	
	14 Días	ND
	21 Días	
	28 Días	ND
<i>Escherichia coli</i>	7 Días	
	14 Días	ND
	21 Días	
	28 Días	ND
<i>Candida albicans</i>	7 Días	
	14 Días	2,3
	21 Días	
	28 Días	1,7
<i>Aspergillus niger</i>	7 Días	
	14 Días	1,6
	21 Días	
	28 Días	0,3

El Ejemplo 4 desvela la misma composición que el Ejemplo 3 excepto que la cantidad de cloruro sódico en la composición del Ejemplo 4 es aproximadamente el doble que la cantidad de cloruro sódico en la composición del Ejemplo 3 y la osmolaridad es más alta en la composición del Ejemplo 4. La composición del Ejemplo 4 pasó la prueba de eficacia conservadora.

Se hicieron varias soluciones de acuerdo con las proporciones descritas en la Tabla 9, Tabla 10 y Tabla 11. El Ejemplo 5 representa una solución que se prepara como una muestra control/comparación. Contiene solución de cloruro sódico amortiguada con borato sódico/ácido bórico. Falló la prueba PE.

La solución mostrada en el Ejemplo 6 es la misma que la solución mostrada en el Ejemplo 5, excepto que la solución mostrada en el Ejemplo 6 contiene 0,05% de peso EDTA. EDTA tiene una conocida actividad microbiana pero en la solución no pasó la prueba de eficacia conservadora.

La solución en el Ejemplo 7 es la misma que la solución en el Ejemplo 6 excepto que contiene Polímero JR además de EDTA. La combinación de Polímero JR y EDTA en las concentraciones desveladas no produjo un efecto conservador en las concentraciones particulares en la solución del Ejemplo 7.

La solución en el Ejemplo 8 es la misma que la solución en el Ejemplo 6 más cinc (cloruro de cinc). La combinación de cinc y EDTA pasó la prueba de eficacia conservadora.

La solución en el Ejemplo 9 es la misma que la solución en el Ejemplo 8 y además tiene la misma cantidad de Polímero JR que en Ejemplo 7. Pasó la prueba de eficacia conservadora.

La solución en el Ejemplo 10 es la misma que la solución en el Ejemplo 9 excepto que tuvo la mitad del compuesto de cinc encontrado en el Ejemplo 9. Pasó la prueba de eficacia conservadora.

La solución en el Ejemplo 11 es la misma que la solución en el Ejemplo 10 excepto que tuvo la mitad del compuesto de cinc encontrado en la solución del Ejemplo 10 y un cuarto del compuesto de cinc encontrado en la solución del Ejemplo 9. La osmolaridad fue 231. Falló la prueba de eficacia conservadora.

La solución en el Ejemplo 12 es la misma que la solución en el Ejemplo 11 excepto que tuvo aproximadamente la mitad del compuesto de cinc en la solución del Ejemplo 11, aproximadamente un cuarto del compuesto de cinc encontrado en la solución del Ejemplo 10 y aproximadamente un octavo de compuesto de cinc encontrado en la

solución del Ejemplo 9. La osmolalidad fue 224. Falló la prueba de eficacia conservadora.

La solución en el Ejemplo 13 es la misma que la solución en el Ejemplo 10 con la excepción de que la solución en el Ejemplo 13 no tuvo ningún Polímero JR. La solución en el Ejemplo 13 no pasó la prueba de eficacia conservadora.

- 5 La presencia de Polímero JR mejora la eficacia conservadora de los compuestos de cinc. Los datos sugieren que un material policatiónico, incluyendo un polímero celulósico mejorará la eficacia conservadora de un compuesto de cinc. Los Ejemplos 14 y 15 desvelan una solución que es la misma que la del Ejemplo 13 excepto que tiene una cantidad menor de cinc y de la misma manera falló la prueba de eficacia conservadora.
- 10 Las soluciones en los Ejemplos 16, 17 y 19 son las mismas que las soluciones en los Ejemplos 13, 14 y 15, respectivamente excepto que las soluciones en los Ejemplos 16, 17 y 18 no contenían ningún EDTA. De manera sorprendente, las soluciones sin EDTA en los Ejemplos 16, 17 y 18 pasaron la prueba de eficacia conservadora mientras que las soluciones con cinc y EDTA no la pasaron.
- 15 La solución en los Ejemplos 19 y 10 son las mismas que la solución de control en el Ejemplo 5 excepto que la solución en el Ejemplo 19 contenía 0,1% de peso de Polímero JR y la solución en el Ejemplo 20 contenía 0,05% de peso de Polímero JR sin un compuesto de cinc o EDTA. Las soluciones en los Ejemplos 19 y 20 fallaron la prueba de eficacia conservadora.
- 20 Todos los ejemplos demostraron que el compuesto de cinc tiene eficacia conservadora en ciertas concentraciones. La eficacia conservadora mejorar en presencia del polímero JR. La eficacia conservadora no mejora con la adición de EDTA. Un compuesto de cinc solo o en combinación con Polímero JR tiene efecto conservador y son conservantes relativamente suaves en relación con los agentes conservadores y/o antimicrobianos conocidos.

25 Tabla 9: Composición y Propiedades de Ejemplos 5 a 10

	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10
Ingredientes (% de peso)						
Borato sódico	0,090	0,090	0,090	0,090	0,090	0,090
Ácido bórico	0,850	0,850	0,850	0,850	0,850	0,850
NaCl	0,220	0,220	0,220	0,220	0,220	0,220
EDTA		0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
Cinc				0,050	0,050	0,025
Polímero JR			0,020		0,020	0,020
pH	7,32	7,22	7,22	6,96	6,97	7,00
Osmolalidad (mOsmo/kg)	218	222	223	233	235	230
Observación antes de autosegmentación	clara	clara	clara	clara	clara	clara
Resultados PE	Falló	Falló	Falló	Pasó	Pasó	Pasó

30

35

Tabla 10: Composición y Propiedades de Ejemplos 11-15

	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
Ingredientes (% de peso)					
Borato sódico	0,090	0,090	0,090	0,090	0,090
Ácido bórico	0,850	0,850	0,850	0,850	0,850
NaCl	0,220	0,220	0,220	0,220	0,220
EDTA	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
Cinc	0,125	0,0065	0,025	0,0125	0,0065
Polímero JR	0,020	0,020			
pH	7,1	7,19	7,12	7,20	7,22
Osmolaridad (mOsmo/kg)	231	224	227	223	223
Observación antes de autosegmentación	clara	clara	clara	clara	clara
Resultados PE	Falló	Falló	Falló	Falló	Falló

Tabla 11: Composición y Propiedades de Ejemplos 16-20

5

	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19	Ejemplo 20
Ingredientes (% de peso)					
Borato sódico	0,090	0,090	0,090	0,090	0,090
Ácido bórico	0,850	0,850	0,850	0,850	0,850
NaCl	0,220	0,220	0,220	0,220	0,220
EDTA				0,050	0,050
Cinc	0,025	0,0125	0,0065		
Polímero JR				0,100	0,050
pH	7,40	7,44	7,43	6,78	6,96
Osmolaridad (mOsmo/kg)	221	219	218	227	221

ES 2 381 269 T3

	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19	Ejemplo 20
Ingredientes (% de peso)					
Observación antes de autosegmentación	clara	clara	clara	clara	clara
Resultados PE	Pasó	Pasó	Pasó	Falló	Falló

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftalmológica que comprende:
- 5 agua;
 una cantidad soluble de un compuesto de cinc,
 un polímero catiónico celulósico;
 ningún agente conservador principal,
 un agente tampón, y
10 un agente quelante,
- en el que la composición tiene un mínimo de 0,001% de peso y un máximo de 1% de peso del compuesto de cinc por peso total de la composición.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición tiene un mínimo de 0,001% de peso y un máximo de 0,5% de peso de polímero catiónico celulósico.
3. La composición de la reivindicación 2, en la que el polímero catiónico celulósico es Polímero JR.
4. La composición de la reivindicación 1, que tiene forma de una solución ocular en gota.
- 20 5. La composición de la reivindicación 1, que tiene forma de una solución tratante de lentes de contacto.
6. La composición de la reivindicación 1, que es adecuada para la instilación directa en el ojo sin causar irritación en al tejido ocular.
- 25 7. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un agente terapéutico seleccionado del grupo consistente en agentes para glaucoma, muscarínicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas y antagonistas dopaminérgicos, anti-infectivos, antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos, prostaglandinas, enzimas, factores del crecimiento, bloqueadores beta y mezclas y combinaciones de los mismos.
- 30 8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 a 7 para su uso en el tratamiento de una condición oftalmológica.