

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

307 158

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/58 (2017.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2016-827**
(22) Přihlášeno: **23.12.2016**
(40) Zveřejněno: **07.02.2018**
(Věstník č. 6/2018)
(47) Uděleno: **27.12.2017**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **07.02.2018**
(Věstník č. 6/2018)

(56) Relevantní dokumenty:
A. J. Calles. "Solid polymer-based devices for ophthalmic application" Atencion Farmaceutica (20120430), 14 (2), 116-122, CODEN: AFARFP ISSN 1139-7357.
WO 2010/028025 A1; WO 2014/082611 A1; WO 99/24070; CZ 2012-842 A3; EP 0 216 453 A2.

(73) Majitel patentu:
Contipro a.s., Dolní Dobrouč, CZ

(72) Původce:
Kateřina Knotková, Choceň, CZ
Adéla Kotzianová, Opava, CZ
Vladimír Velebný, Žamberk, CZ

(74) Zástupce:
KANIA*SEDLÁK*SMOLA, Martina Dvořáková,
Mendlovo náměstí 1a, 603 00 Brno

(54) Název vynálezu:
Oftalmologický prostředek

(57) Anotace:
Předložený vynález popisuje oftalmologický prostředek, zejména pro léčbu a prevenci oftalmologických onemocnění a poruch. Tento oftalmologický prostředek je ve formě pevného vláknenného nosiče, který zahrnuje ve vodě rozpustná vlákna obsahující kyselinu hyaluronovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a/nebo jejich derivát a dále obsahuje ve vodě rozpustný syntetický polymer a účinnou látku, přičemž se pevný vláknenný nosič rozpouští po jeho styku s okem.

CZ 307158 B6

Oftalmologický prostředek

Oblast techniky

Vynález se týká onkologického prostředku ve formě pevného vláknenného nosiče, který zahrnuje ve vodě rozpustná nanovlákna obsahující kyselinu hyaluronovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, a/nebo alespoň jeden jejich derivát, dále obsahuje ve vodě rozpustný syntetický polymer a účinnou látku.

Dosavadní stav techniky

V oblasti farmaceutických aplikací je pro dosažení požadovaného efektu zásadní aplikace léčivých látek prostřednictvím specifických míst nebo specifických cest. Kriticky důležitý je také režim dávkování, který zajistí podání správného množství léčivých látek. Díky anatomické a fyziologické unikátnosti struktury oka je distribuce léčiv za účelem léčby oftalmologických onemocnění a poruch výzvou již dlouhou dobu.

V současnosti jsou v podstatě veškerá oftalmologická léčiva vyráběna ve formě očních kapek, a to i přesto, že takto není možné zajistit dostatečné setrvání terapeutického prostředku na rohovce. Navíc vstřebávání a účinnost terapeutického prostředku je ovlivněna mnoha dalšími faktory, jako je proudění krve ve spojivce, jeho odstraňování lymfou a především jeho ředění slzami a navazování léčiva na proteiny obsažené v slzách. Z důvodu výše zmíněných rizik stále existuje potřeba alternativní formy podávání oftalmologických léčiv, která dokáže překlenout alespoň některé z problémů běžně dostupných forem (Nagarsenker, M., et al. (1999). "Preparation and evaluation of liposomal formulations of tropicamide for ocular delivery." *International Journal of Pharmaceutics* 190(1): 63–71). Oční kapky tvoří zhruba 90 % lékových forem pro oční aplikace hned z několika důvodů, těmi jsou cena, dobrá akceptovatelnost pacienty a jednoduchost přípravy (Le Boursais, C., et al. (1998). "Ophthalmic drug delivery systems—recent advances." *Progress in retinal and eye research* 17(1): 33–58). Navzdory všem těmto výhodám jsou oční kapky vysoce neefektivní nástroj, kdy pouhých 5 % léčiva penetruje skrz rohovku (Lang, J. C. (1995). "Ocular drug delivery conventional ocular formulations." *Advanced Drug Delivery Reviews* 16(1): 39–43).

Po aplikaci léčiva ve formě roztoku je léčivo smícháno se slzami. Doba kontaktu léčiva s okem je krátká (1 až 2 minuty), protože oko produkuje 0,5 až 2,2 µl slzné tekutiny za minutu. Navíc frekvence mrkání (12 x za minutu) zvyšuje odtok slzné tekutiny a tím zvyšuje rychlost odvádění očních kapek (léčiva) z prostoru aplikace (Ahmed and Patton 1987, "DISPOSITION OF TIMOLOL AND INULIN IN THE RABBIT EYE FOLLOWING CORNEAL VERSUS NON-CORNEAL ABSORPTION." *International Journal of Pharmaceutics* 38(1–3): 9–21). Takový odvod léčiva je zohledněn jeho navýšením v dávce. Oko je tak vystaveno riziku příjmu nepředvídatelně velkého množství léčiva, v některých případech však nemusí být vstřebáno žádné. Zároveň se hůře určuje doba mezi jednotlivými aplikacemi léčiva.

Z těchto dat vyplývá, že stále existuje potřeba zlepšit vlastnosti a postupy dávkování léčivých látek pro oční aplikace, a to i přesto, že oční kapky stále tvoří 90 % lékových forem. Ideální systém pro dávkování léčiva do oka by neměl iritovat oko, neměl by způsobovat zaražené vidění či nějaké další podráždění nebo pálení a navíc by měl být v ideálním případě aplikován maximálně 2 x denně (Van Ooteghem, M. (1995). *Préparations ophtalmiques, Technique & Documentation—Lavoisier.*).

Jedním takovým řešením jsou polymerní gely, které zlepšují reakci oka a snižují vedlejší efekty, jako je systémová reakce na topicky aplikované oční léčivo. Gely umožňují delší kontakt léčiva s

tkání a dochází tak i k prodloužení doby absorpce léčiva a ke snížení frekvence dávkování. (Le Bourlais, Acar et al. 1998).

Díky svým regeneračním a zvlhčujícím účinkům je kyselina hyaluronová dlouhodobou součástí očního lékařství. Oční chirurgové kyselinu hyaluronovou injekčně vpravují do oka, aby zajistili, že oční bulva během operace udrží svůj tvar (Rah, M. J. (2011). "A review of hyaluronan and its ophthalmic applications." *Optometry—Journal of the American Optometric Association* 82(1): 38–43). Kyselina hyaluronová je také součástí některých roztoků pro kontaktní čočky a očních kapek, které se vyznačují výrazným zvlhčujícím, zklidňujícím, regeneračním a ochranným účinkem (Hyal-Drop[®], Hylo-gel[®], Hylo-care[®]).

Dalšími možnostmi, které jsou studovány a aplikovány mnohými vědeckými týmy, jsou kontaktní čočky s obsahem léčiva samotného nebo ve formě liposomů, nanomateriálů apod. Metod inkorporace léčiva do kontaktních čoček je hned několik. Základní a nejjednodušší metodou je forma impregnace, kdy se čočka máčí v roztoku léčiva a poté je aplikována do oka (Hehl, Beck et al. "Improved penetration of aminoglycosides and fluoroquinolones into the aqueous humour of patients by means of Acuvue contact lenses." *European journal of clinical pharmacology* 55(4): 317–323). Tento postup ale přináší problémy s dávkováním, protože obsah léčiva v čočce je omezeně kontrolován a dále limitován. Nejnovější výzkumy však již pracují s léčivem ve formě nanomateriálů (enkapsulované léčivo), které je do čoček zabudováno. Takovýto nanomateriál je pak vyroben z materiálu, ze kterého může léčivo difundovat a následně migrovat z čočky k oční tkáni (viz EP 15324202). Velikost částic s obsahem léčiva 1 až 5 % nepřesahuje 50 nm. Nicméně aplikace čoček do oka je složitá, může vést k podráždění oka, nepříjemným pocitům, jako je řezání, pálení oka. Zvyšuje se i riziko infekce oka.

Kontaktní čočky vytvořené z nanovláken/vláken či obsahující nanovláknennou či vláknennou síť jsou v centru pozornosti poslední dekády. Nanovláknena se díky svým vlastnostem jeví jako vhodný materiál pro cílenou distribuci léčiv a řízené uvolňování (Valmikinathan, C. M., et al. (2009). "Polycaprolactone and Bovine Serum Albumin Based Nanofibers for Controlled Release of Nerve Growth Factor." *Biomacromolecules* 10(5): 1084–1089) a pro tvorbu scaffoldů jako nosičů buněk (Kim, K., et al. "Control of degradation rate and hydrophilicity in electrospun non-woven poly(D,L-lactide) nanofiber scaffolds for biomedical applications." *Biomaterials* 24(27): 4977–4985, 2003) s řízenou hydrofobicitou materiálu. Kombinace nanovláken a kontaktní čočky pak reprezentuje zlepšenou a zjednodušenou aplikaci léčiva, kdy je připravena nanovláknenná vrstva ze syntetických polymerů obsahujících léčivo, přičemž léčivo je inkorporováno až po přípravě nanovláken. Z nanovláknenné vrstvy jsou poté vyrobeny mikročástice a ty inkorporovány do čoček. Další možností je pak aplikovat přímo nanovláknennou vrstvu bez nutnosti přípravy čoček. Podobný postup popisuje patentový dokument WO 2010/120 489, kdy je jako nosič léčiva připravena nanovláknenná vrstva ze syntetického nerozpustného polymeru, přičemž léčivo je inkorporováno do nanovláken jejím ponořením do roztoku s léčivem. Polymer v nanovláknenné vrstvě je následně zesíten a vrstva je potažena další vrstvou syntetického nerozpustného polymeru, který je opět zesíten. Tato vrstva pak vytváří ochrannou vrstvu pro nanovláknena a zpomaluje tak uvolňování léčiva. Nicméně vzhledem k tomu, že se nejedná o ve vodě rozpustný materiál, může docházet k nepříznivému podráždění oka, zamlženému vidění. Navíc zde mohou zůstat rezidua povrchově aktivních činidel, síťovacích činidel, použitých při přípravě vrstvy.

V patentovém dokumentu US 2011/0 229 551 se zabývají nanovláknem jako přímým nosičem léčiva, které je aplikováno do tělních tekutin, kde tělní tekutinou je míněna krev a další tělní tekutiny. Nosič je v tomto případě tvořen nanovláknem z biodegradabilních syntetických polymerů jako je PLGA a PLLA, které však nejsou ve vodě rozpustné a jejich doba degradace je tím prodloužena. V případě aplikace do oka to zapříčiní delší setrvání i v řádu měsíců, pokud materiál není zpětně vyjmut. Další nanovláknenné nosiče pro řízené uvolňování jsou připraveny z mukoadhezivních polymerů jako polyvinylalkoholu, alginátu a případně jiných polymerů s přidáním dalších látek jako jsou plastifikátory, anorganické soli, nedegradabilní polymery a léčiva (Shivani, et al. (2014) IN 20140020411. TOPICAL NANO-FIBROUS OCULAR IMPLANTS). Další

patentový dokument WO2013/171 764 pak uvádí přípravek pro oční aplikace, který obsahuje tzv. řecké seno, které tvoří základ tohoto přípravku. K němu jsou pak přidávány další látky jako povrchově aktivní činidla, stabilizátory, plastifikátory a především plnidla (viz WO v 2013/471 764). Přidávky plastifikátorů, surfaktantů a dalších látek, které nejsou tělu vlastní, představují pro organismus zátěž a mohou být příčinou podráždění či alergických reakcí.

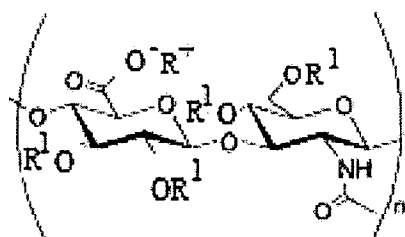
Nanovlákná z polyvinylalkoholu, polyethylenoxidu a hydroxypropylmethylcelulozy, případně z jejich směsí, byla použita také jako nosiče s přidavkem léčiv, což řeší patentový dokument US 2013/136784. Nevýhodou je užití hydroxypropylmethylcelulozy, která tady ve své podstatě funguje pouze jako plnivo, oproti našemu užití kyseliny hyaluronové, která zde funguje i jako zvlhčovač a je oku přirozená. Krom toho v tomto patentovém dokumentu je cílem vytvořit nanovláknennou vrstvu, která slouží ve své podstatě jako prekurzor pro výrobu tamponu s obsahem léčiva. Oproti ostatním určeným pro oční aplikace je tento přípravek primárně určen jako vaginální tampon se spermicidním účinkem.

Podstata vynálezu

Cílem vynálezu je vyvinout oftalmologický prostředek, který by překonal výše uvedené nedostatky a umožnil aplikaci s přesným dávkováním účinné látky, a jehož aplikace by byla značně jednoduchá a k uvolnění léčiva by docházelo jen jednou, a to pouze při jeho rozpuštění při kontaktu s okem, čímž by bylo zajištěno uvolnění správného množství jedné nebo více účinných látek.

Takovéto předpoklady splňuje oftalmologický prostředek obsahující kyselinu hyaluronovou, jehož podstatou je, že je ve formě pevného vláknenného nosiče, který zahrnuje ve vodě rozpustná nanovlákná obsahující kyselinu hyaluronovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl vybranou ze skupiny obsahující Na^+ , K^+ , Mg^{2+} nebo Ca^{2+} , s výhodou Na^+ ,

a/nebo alespoň jeden derivát kyseliny hyaluronové obecného vzorce I, kde



(I),

kde R^+ je H^+ nebo farmaceuticky přijatelná sůl vybraná ze skupiny obsahující Na^+ , K^+ , Mg^{2+} nebo Ca^{2+} , s výhodou Na^+ ,

R^1 je H nebo $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_x\text{H}_y$ nebo furanyl, kde x je celé číslo v rozmezí 3 až 21 a y celé číslo v rozmezí 7 až 43 a C_xH_y je lineární nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený řetězec C_3-C_{21} , přičemž alespoň v jedné opakující se jednotce je jeden nebo více $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})\text{C}_x\text{H}_y$ nebo furanyl, a kde n je v rozmezí 12 až 4000;

dále alespoň jeden ve vodě rozpustný syntetický polymer vybraný ze skupiny obsahující polyethylenoxid nebo polyvinylalkohol;

a alespoň jednu účinnou látku, s výhodou alespoň jednu oftalmologickou účinnou látku.

Molekulová hmotnost hyaluronanu nebo jeho derivátu je v rozmezí 10 000 až 300 000 g/mol, s výhodou 15 000 až 150 000 g/mol, výhodněji 40 000 až 115 000 g/mol. Stupeň substituce derivátů hyaluronanu je od 2 do 75 %, s výhodou od 2,5 do 66 %.

Podle výhodného provedení vynálezu derivát kyseliny hyaluronové je vybrán ze skupiny obsahující palmitoyl hyaluronan, kaproyl hyaluronan, oleyl hyaluronan, butanoyl hyaluronan, linoleoyl hyaluronan nebo furanyl hyaluronan.

- 5 Dále účinná látka je s výhodou vybraná ze skupiny obsahující antialergika, antibiotika, antimykotika, antineoplastika, antiflogistika, antivirotika, antiglaukomatika, antiseptika nebo diagnostické látky. Příklady oftalmologický účinných látek bez omezení jsou: tetrizolin, levokabastin, gentamycin, ofloxacin, neomycin, clotrimazol, terbinafin, nystatin, doxorubicin, prednisolon, dexamethason, diclofenac, ketorolac, acyklovir, latanoprost, dorzolamid, bimatoprost, tafluprost, travoprost, brinzolamid, karbetopendecium, jodid draselný, oktenidin.

Pokud je účinná látka, s výhodou oftalmologický účinná látka, hydrofobní, je obsažena v nanovlákněch ve formě micel.

- 15 Obsah účinné látky, s výhodou oftalmologický účinné látky, v sušině nanovláken obsažených v oftalmologickém prostředku podle vynálezu je 0,01 až 50 % hmotn., s výhodou 0,1 až 50 % hmotn.

- 20 Obsah kyseliny hyaluronové nebo její farmaceuticky přijatelné soli a/nebo derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I v sušině nanovláken obsažených v oftalmologickém prostředku podle vynálezu je v rozmezí 5 až 90 % hmotn., s výhodou 10 až 90 % hmotn., výhodněji 50 až 80 % hmotn. Hmotnostní poměr ve směsi kyseliny hyaluronové nebo její soli a derivátu kyseliny hyaluronové je 1/9 až 9/1, s výhodou 3/7 až 7/3.

- 25 Obsah syntetického polymeru nebo jejich směsi v sušině nanovláken obsažených v oftalmologickém prostředku podle vynálezu je v rozmezí 10 až 95 % hmotn., s výhodou 10 až 90 % hmotn., výhodněji 20 až 50 % hmotn. Hmotnostní poměr polyethylenoxidu a polyvinylalkoholu ve směsi je v rozmezí od 19/1 do 3/17.

- 30 Oftalmologický prostředek podle vynálezu obsahuje v sušině nanovláken s výhodou 30 až 90 % hmotn. kyseliny hyaluronové nebo její farmaceuticky přijatelné soli a/nebo 30 až 80 % hmotn. alespoň jednoho derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, a 10 až 25 % hmotn. polyethylenoxidu.

- 35 Nanovlákná obsažená v oftalmologickém prostředku podle vynálezu mají průměry v rozsahu 50 až 1000 nm, s výhodou 50 až 500 nm, výhodněji 50 až 200 nm.

- 40 Oftalmologický prostředek podle vynálezu je ve formě vrstvy, jejíž plošná hmotnost je v rozmezí od 1 do 100 g/m², s výhodou v rozmezí od 1 do 20 g/m², výhodněji pak v rozmezí od 3 do 17 g/m².

Oftalmologický prostředek podle vynálezu je s výhodou opatřen držátkem pro manipulaci při jeho aplikaci do oka.

- 45 Oftalmologický prostředek podle vynálezu je vhodný pro použití při léčení nebo při prevenci oftalmologických stavů, s výhodou oftalmologických onemocnění a poruch vybraných ze skupiny zahrnující glaukom, syndrom suchého oka, makulární degeneraci, infekci, zánět nebo alergii.

- 50 Podrobný popis vynálezu

Hyaluronan je mezi glykosaminoglykany jediným nesulfátovaným, který je tělu vlastní. Unikátní je tím, že vzniká v plazmatické membráně namísto Golgiho aparátu a jeho molekulová hmotnost může dosahovat až milionů Da. Hyaluronan jako jedna z hlavních komponent extracelulární ma-

trice zásadně přispívá k buněčné proliferaci a migraci. Kyselina hyaluronová je tělu vlastní a funguje v prostředí podle vynálezu především jako zvlhčovač.

Předložený vynález je založen na dlouhodobě zkoumaném poznatku, že oční medikace může být snadno podána bez rizika jejího vylití nebo předávkování, a to díky pevné aplikační formě, konkrétně ve formě pevného vláknenného nosiče, a tedy bez nutnosti formy kapalné. Tato nanovláknina se při styku s vodným médiem, jako je slzná tekutina, velmi rychle rozpouští a uvolňují léčivé látky, které byly inkorporovány do pevného vláknenného nosiče v průběhu jeho výroby. Aplikace tohoto pevného vláknenného nosiče, který je obvykle ve tvaru proužku, je velmi jednoduchá a díky velmi rychlému rozpouštění nanovláken nosiče také překvapivě pohodlná. Tyto vlastnosti tak činí předložený pevný vláknenný nosič ideálním pro podávání specifických dávek zmíněných účinných látek do oka. Vzhledem k tomu, že se pevný vláknenný nosič rozpouští pouze v případě styku s vlhkým prostředím oka, nedochází k předčasnému uvolňování účinných látek, s výhodou léčivých látek, a je tak zajištěno správné dávkování.

Jak bylo popsáno výše, předložený vynález je především oftalmologickým prostředkem pro léčbu oftalmologických onemocnění a poruch, přičemž tento prostředek zahrnuje pevný nosič ve formě ve vodě rozpustných nanovláken resp. vláknenné vrstvy, která obsahuje alespoň jednu účinnou látku. Tento pevný vláknenný nosič je rozpustný při styku s okem.

Pevný vláknenný nosič představuje farmaceuticky přijatelnou kompozici, která doručuje účinnou látku na místo léčby.

V rámci tohoto vynálezu je nosičem pevná kompozice, a to za standardního tlaku a teploty (20 °C, 101,3 kPa), která zahrnuje ve vodě rozpustná nanovláknina ve formě vláknenné vrstvy. Tato vláknenná vrstva je ve vodě rozpustná, a tedy dochází k jejímu snadnému rozpouštění ve vodném prostředí. Nejlépe pak dojde k okamžitému rozpuštění nanovláken při kontaktu s vodním prostředím, ideálně slznou tekutinou.

Vláknenná vrstva je struktura tvořená individuálními nanovláknami, v náhodném nebo orientovaném uspořádání. Vláknenné vrstvy jsou vytvořeny jednou z uvedených technologií známých pod názvy elektrosponing nebo elektroblowing, případně meltblowing. Postupy přípravy nanovláken byly již mnohokrát publikovány (Ramakrishna, S., et al. (2005). An introduction to electrospinning and nanofibers, World Scientific), kdy materiály nejsou omezeny rozpustností či biodegradabilitou.

Výhodou oftalmologického prostředku podle vynálezu ve formě pevného vláknenného nosiče je nízký průměr nanovláken, velký specifický povrch a vysoký počet malých pórů mezi vlákny. Tyto vlastnosti vedou ke zvýšené reaktivitě nanovláken a tedy k rychlému uvolňování a ke zkrácení difuzních cest pro inkorporované léčivé látky. Pevný vláknenný nosič oftalmologického prostředku podle vynálezu je připravený ze směsi hyaluronanu a alespoň jednoho ve vodě rozpustného syntetického polymeru, například polyethylenoxidu nebo polyvinylalkoholu. Tyto vlastnosti umožňují rychlý rozpad pevného vláknenného nosiče. Pro dosažení požadovaných parametrů kinetiky rozpouštění při kontaktu s nepatrným množstvím tekutiny, tedy například při styku s vlhkým povrchem rohovky, mají průměry v rozsazích, jak bylo uvedeno výše. Specifická plošná hmotnost vláknenných vrstev podle vynálezu se pohybuje v rozmezí od 1 do 100 g/m², s výhodou však v rozmezí od 1 do 20 g/m², výhodněji pak v rozmezí od 3 do 17 g/m². Ve výhodných provedeních vynálezu, může být profil uvolňování léčivé látky upraven změnou struktury vláknenné vrstvy (tzn. průměrem vláken). Průměr nanovláken se dá ovlivnit použitím derivátů HA či jejich směsí s nativní HA, použití derivátu též určuje rychlost rozpouštění a případnou hydrofobicitu vrstvy. U furanyl derivátu IIA pak hraje velkou roli doba síťování. K jeho síťování se používá UV záření. Doba osvětlení je s výhodou asi 10 minut.

Přestože může být pevný vláknenný nosič připraven v mnoha různých tvarech a velikostech, lišících se dle specifické aplikace, jeho typickým tvarem je proužek, jehož velikost je vhodná pro oční aplikaci. Takovýto proužek zhruba obdélníkového tvaru má následující rozměry – délka od

5 do 100 mm, s výhodou od 10 do 60 mm, šířka od 1 do 20 mm, s výhodou od 1 do 10 mm a tloušťka vláknenné vrstvy od 0,010 do 2 mm, s výhodou 0,01 až 1 mm. Léčivá látka zůstává v pevném vláknenném nosiči, dokud nedojde k jeho rozpuštění při kontaktu s vodným roztokem, například se slznou tekutinou v oku.

Pevný nosič zahrnující ve vodě rozpustná nanovlákná v podobě vláknenné vrstvy, má tu výhodu, že k jeho rozpuštění dochází velmi rychle, nejčastěji v řádu sekund, a proto je toto provedení vynálezu velmi výhodné a jedinečné. Případný nepříjemný pocit při aplikaci prostředku tak velmi rychle ustává. Počáteční pocit však ujišťuje pacienta o správné aplikaci oftalmologického prostředku. Navíc, výhodou tohoto prostředku podle vynálezu je, že poskytuje jednoznačnou zpětnou vazbu, zda byla léčivá látka do oka aplikována nebo ne. Pokud dojde k aplikaci, pevný vláknenný nosič se rozpustí. Například v případě kdy pacient s třesem mine při aplikaci oko, zůstává pevný vláknenný nosič v pevné, a tedy snadno rozpoznatelné formě a pacient tak může aplikaci opakovat. Do oka tak může být podána specifická a velmi jasně definovaná dávka léčivé látky.

Pevný vláknenný nosič v různých provedeních prostředku podle vynálezu obsahuje ve vodě rozpustná nanovlákná s obsahem nativní kyseliny hyaluronové nebo její farmaceuticky přijatelné soli a/nebo alespoň jednoho farmaceuticky přijatelného derivátu kyseliny hyaluronové a dále obsahuje syntetický polymer a účinnou látku. Mezi využívané deriváty kyseliny hyaluronové patří hyaluronan estery C_4 – C_{22} mastných kyselin a furanyl derivát kyseliny hyaluronové, s výhodou palmitoyl hyaluronan, kaproyl hyaluronan, oleyl hyaluronan, butanoyl hyaluronan, linolcyoyl hyaluronan a jejich farmaceuticky přijatelné soli alkalických kovů, s výhodou sodná sůl.

Tyto deriváty jsou obzvláště vhodné pro přípravu pevných vláknenných nosičů biologicky léčivých látek. Rozpustnost pevného nosiče ve formě vláknenné vrstvy může být optimalizována pro danou aplikaci použitím vhodného typu derivátu kyseliny hyaluronové obecného vzorce I výše a taky jeho koncentrací ve vláknenném nosiči. Vlastnosti a parametry nanovláken, potažmo i vláknenných vrstev mohou být nastaveny správnou volbou kyseliny hyaluronové a/nebo jejího derivátu, případně více derivátů. Navíc, volbou typu derivátu kyseliny hyaluronové lze měnit profil uvolňování léčivé látky a připravit tak materiál nejvhodnější pro danou aplikaci.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu pro použití v oftalmologii s vysokým obsahem kyseliny hyaluronové je složen z nativní kyseliny hyaluronové nebo z její farmaceuticky přijatelné soli a/nebo z farmaceuticky přijatelného derivátu kyseliny hyaluronové obecného vzorce I výše a dále ze syntetického polymeru (například z polyethylenoxidu, polyvinylalkoholu, jejich směsí), kde se koncentrace hyaluronanu pohybuje v rozmezí 5 až 90 % hmotn., s výhodou 10 až 90 % hmotn., výhodněji 50 až 80 % hmotn., nejlépe 60 až 80 % hmotn. Ve vodě rozpustným syntetickým polymerem pro elektrospinning je například polyethylenoxid, polyvinylalkohol nebo jejich směs, které jsou přidávány čistě kvůli přípravě vláknenné vrstvy. Množství ve vodě rozpustného syntetického polymeru v nanovlákněch se pohybuje v rozmezí 10 až 95 % hmotn., s výhodou 10 až 90 % hmotn., výhodněji 10 až 50 % hmotn., nejlépe 20 až 40 % hmotn. Derivát kyseliny hyaluronové může zcela nahradit nativní hyaluronan, tudíž se jeho koncentrace pohybuje v rozmezí 5 až 90 % hmotn., s výhodou 10 až 90 % hmotn., výhodněji 50 až 80 % hmotn., nejlépe 60 až 80 % hmotn., nebo může hyaluronan nahradit částečně, a to tak, aby se koncentrace obou (kyseliny hyaluronové a jejího derivátu) pohybovala v rozmezí 5 až 90 % hmotn., s výhodou 10 až 90 % hmotn., výhodněji 50 až 80 % hmotn., nejlépe 60 až 80 % hmotn. Množství účinné látky, s výhodou oftalmologický účinné látky, může být v rozmezí 0,01 až 50 % hmotn., s výhodou 0,1 až 50 % hmotn. Její koncentrace pak závisí na konkrétním léčivu. Vlastnosti a parametry vláknenných vrstev mohou být nastaveny správnou volbou kyseliny hyaluronové a/nebo jejího derivátu, případně více derivátů, přičemž je tak možné docílit různé rychlosti rozpustnosti při styku s vodným roztokem, rozpustnosti polárních a/nebo hydrofobních léčivých látek.

V testovaných provedeních podle vynálezu je pevný vláknenný nosič rozpuštěn od 0,05 do 10 sekund, s výhodou od 0,1 do 1 sekundy, výhodněji od 0,05 do 0,5 sekund. Díky této rychlé dezintegraci pevného vláknenného nosiče, tak může být oftalmologický prostředek podle vynálezu

snadno podáván samotným neskoleným pacientem. Aplikace se tak ulehčuje zejména pro pacienty trpícími třesem a/nebo pro starší pacienty, pro které je podávání běžných očních medikamentů, jakými jsou oční kapky, často komplikované. "Úplné rozpuštění" pevného vláknenného nosiče označuje stav, kdy dojde k dezintegraci pevného vláknenného nosiče a také k rozpuštění ve vodě rozpustných nanovláken, a to tak, že se hydratují jednotlivé molekuly tvořící nanovlákná. V případě ve vodě rozpustných nanovláken podle vynálezu obsahujících kyselinu hyaluronovou a/nebo alespoň jeden její derivát a nanovláken z ní/nich připravených dojde k jejich rozkladu na jednotlivé řetězce kyseliny hyaluronové a/nebo jejích derivátů. Úplné rozpuštění tedy znamená, že 50 až 100 %, nebo s výhodou 70 až 100 % a výhodněji 90 až 100 % ve vodě rozpustných nanovláken je rozloženo na jednotlivé molekuly. Ve vodě rozpustná nanovlákná z hyaluronanu nebo jeho derivátu nebo jejich směsi se tak zcela rozpustí okamžitě po kontaktu s vodným médiem, jakým je např. slzná tekutina oka, nejpozději však do 10 sekund.

V některých provedeních vynálezu jsou pevný vláknenný nosič ve formě vláknenné vrstvy úplně rozpuštěny okamžitě po kontaktu s vodným médiem, jakým je např. slzná tekutina oka, tzn. čas nutný pro desintegraci je do 10 sekund, lépe však do 1 sekundy, nejlépe od 0,05 do 0,5 sekundy.

Tato provedení vynálezu jsou obzvláště výhodná, jelikož umožňují v podstatě okamžitou aplikaci léčivých látek do oka a pacientům nezpůsobují žádnou bolest, podráždění, ani nepříjemný pocit. Jinými slovy, k podání léčivé látky dochází, jakmile pacient přijímající prostředek podle vynálezu mrkne. Toto je obzvláště výhodné v případech, kdy pacient přijímající léčbu není schopný řádné aplikace konvenčních očních kapek, např. nedokáže řádně stisknout lahvičku nebo trpí třesem (pacienti s nedostatečnou silou v rukou a/nebo s neurodegenerativní poruchou jako např. s Parkinsonovou nemocí).

Jak bylo popsáno výše, předložený vynález je především oftalmologickým prostředkem pro léčbu oftalmologických onemocnění a poruch, přičemž tento prostředek je ve formě pevného nosiče ve formě vláknenné vrstvy, která obsahuje alespoň jednu léčivou látku, přičemž tento pevný vláknenný nosič je rozpustný při styku s okem.

Účinné látky, s výhodou oftalmologické účinné látky, jsou v oftalmologickém prostředku podle vynálezu obsaženy v účinném množství, které je definováno jako množství účinné látky, které je postačující k tomu, aby bylo dosaženo požadovaného lokálního nebo systémového efektu a účinnosti za přijatelného poměru mezi rizikem a přínosem.

Alespoň jedna účinná látka je do nanovláken resp. vláknenné vrstvy aplikována během její produkce. Aplikace léčiva do vláknenné vrstvy je zajištěna přidáním účinné látky ve formě prášku (spreje) nebo roztoku do směsi/roztoku určeného pro výrobu pevného vláknenného nosiče. Také se účinná látka dá přidat do hotového pevného vláknenného nosiče tzv. impregnací.

Pevná hydrofobní léčiva jsou přidávána ve formě micel, kdy tělo micely je tvořeno derivátem hyaluronanu podle vynálezu a uvnitř micely je enkapsulováno léčivo. Kapalná hydrofobní léčiva mohou být přidána ve své vlastní podobě, kdy je vytvořena emulze, ze které se vlákní.

Navíc, výhodou tohoto oftalmologického prostředku je, že poskytuje jednoznačnou zpětnou vazbu, zda byla léčivá látka do oka aplikována nebo ne. Pokud dojde k aplikaci, pevný vláknenný nosič se rozpustí. Např. v případě kdy pacient s třesem mine při aplikaci oko, zůstává pevný vláknenný nosič v pevné, a tedy snadno rozpoznatelné formě a pacient tak může aplikaci opakovat. Do oka tak může být podána specifická a velmi jasně definovaná dávka léčivé látky. Předložený vynález zahrnuje pevný vláknenný nosič obsahující jednu dávku na oftalmologický prostředek podle vynálezu.

Oftalmologický prostředek podle vynálezu tak může obsahovat navíc další farmaceuticky přijatelné pomocné látky vybrané ze skupiny obsahující antioxidanty, vitamíny nebo anorganické soli.

Pomocnými látkami mohou být ty, které jsou ve své standardní formě a pokojové teplotě pevné, např. antioxidanty, vitamíny a anorganické soli nebo jejich kombinace. Mezi tyto anorganické soli spadají chlorid draselný, chlorid sodný, chlorid vápenatý, chlorid horečnatý, avšak použití není limitováno pouze na tyto anorganické soli. Antioxidanty mohou být tokoferol, tokotrienol, tokomonoenol nebo gama-tokoferol (MDT) v omezeném množství (do 5 %). Antioxidanty mohou tak být vybrány ze skupiny obsahující alfa-, beta-, gama-, delta-tokoferol, alfa-, beta-, gama-, delta-tokotrienol, alfa-, beta-, gama-, delta-tokomonoenol, alfa-, beta-, gama-, delta-MDT a jejich směsi.

Oftalmologický prostředek podle vynálezu může po rozpuštění dosahovat pH v rozmezí 6 až 8, s výhodou pak okolo 7.

Předložený oftalmologický prostředek neobsahuje žádné konzervanty. Je tak možné vyhnout se případnému podráždění, které by mohly některé konzervanty způsobovat. Dlouhodobá stabilita prostředku je zajištěna samotným pevným vlákněným nosičem, jehož způsob přípravy umožňuje konzervanty ze systému vyloučit. S výhodou je oftalmologický prostředek sterilně balen, tzn. ve sterilních sáčcích nebo blistrech. Sterilizace je prováděna pomocí etylenoxidu (ETO) nebo gama zářením.

Oftalmologický prostředek podle vynálezu může být pro snadnější manipulaci uchycen do držátka, které je pro aplikaci oftalmologického prostředku do oka uzpůsobeno. Oftalmologický prostředek, nejlépe ve tvaru proužku, se do držátka uchytí obvyklými postupy. Oftalmologický prostředek je vložen do držátka tak, aby zůstala volná ta část proužku, která obsahuje požadované množství léčiva (obr. 1). Toto je výhodné zejména pro pacienty stresem a/nebo starší pacienty. Dále také umožňuje přípravu oftalmologického prostředku natolik malého, že je zároveň minimalizován jak nepříjemný pocit během aplikace, a tak i doba rozpouštění pevného vlákněného nosiče.

Předmětný vynález zahrnuje oftalmologický prostředek, přičemž některá provedení jsou pak blíže určena pro léčbu a prevenci oftalmologických stavů, jakými jsou oftalmologické onemocnění a poruchy. Některá z výhodných provedení předloženého oftalmologického prostředku podle vynálezu mohou být využita v oblasti oftalmologických onemocnění a poruch jakými jsou například glaukom, syndrom suchého oka, makulární degenerace, infekce, zánět a alergie.

Definice pojmů

Všechna % hmotn. jsou vztažena na sušinu nanovláken.

Termín "oftalmologický prostředek" se zde odkazuje na prostředek, který je připraven takovým způsobem, aby byl vhodný pro podání lidem, např. postup přípravy vyhovuje podmínkám správné výrobní praxe (GMP). Prostředek je v pevné formě a může mít tvar proužku. Typicky je prostředek vyroben zpevněného vlákněného nosiče, který zahrnuje nanovlákná s obsahem HA, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a/nebo alespoň jednoho derivátu HA obecného vzorce 1 výše a dále obsahuje ve vodě rozpustný syntetický polymer a alespoň jednu účinnou látku a může obsahovat také další pomocné složky.

Termínem "rozpuštěný/á" je zde míněn výsledek procesu dezintegrace pevného vlákněného nosiče v rozpouštědle, a to do takové míry, že již není registrovatelný pacientem, kterému byl podán nebo jej pacient již necítí. Tento proces zahrnuje oddělení a/nebo rozpouštění ve vodě rozpustné vlákněné vrstvy tak, že je narušena její strukturální integrita (vnitřní struktura) a není tak dále pacientem vnímána jako (pevný) cizí objekt.

Termíny "hyaluronan", "kyselina hyaluronová" a "HA" jsou zde zaměnitelné a odkazují na anionický, nesulfátovaný glykosaminoglykan distribuovaný zejména pojivovou, epitelovou a nervovou tkání.

Termínem "účinná látka" je zde označována látka, která má být podávána, tedy látka schopná docílit požadovaného efektu nebo zamýšlené akce. Takováto látka zahrnuje, ne výlučně, oftalmologický účinnou látku, tedy léčivou látku, ale i diagnostické látky a jejich směsi. Požadovaný efekt nebo zamýšlená akce může zahrnovat, ale ne výlučně, profylaktický účinek na organismus, 5
zabránění nežádoucích efektů (např. infekce) a zmírnění průběhu onemocnění (např. zmírnění bolesti nebo infekce způsobené nemocí) a/nebo zmírnění nebo úplnou eliminaci nemoci z organismu). Účinek může být lokální nebo systémový. Léčeným organismem jsou savci, převážně lidé.

10 Termín „ve vodě rozpustný syntetický polymer“ znamená biokompatibilní ve vodě rozpustný syntetický polymer, který lze samostatně elektrostaticky zvláknit. Je farmakologicky přijatelný a nezpůsobuje jakoukoliv nežádoucí lokální nebo systémovou toxicitu.

15 Termín "oftalmologický stav" zde označuje stav, nemoc nebo poruchu oka od nepříjemného pocitu zaznamenaného pacientem bez onemocnění až po vážná a neléčitelná onemocnění oka, včetně okolních tkání, tekutin a svalů oka, kdy onemocnění je definováno jako stav způsobující bolest, dysfunkci, utrpení, sociální problémy postižené osobě, nebo podobné problémy těm, kteří jsou ve styku s danou osobou včetně zranění, vad, poruch, syndromů, infekcí a ojedinělých symptomů.

20

Objasnění výkresů

Vynálezu bude lépe porozuměno při předložení podrobného popisu spolu s příloženými nákresey.

25 Na obr. 1 je vyobrazeno provedení, kde je součástí pevného vlákenného nosiče také místo určené k jeho uchycení a manipulaci. Detailně je tedy zobrazen pevný vlákenný nosič (1), který je přichycen k držátku (2), které může být jednorázové nebo využitelné opakovaně.

30 Na obr. 2 je schematicky zobrazena aplikace pevného vlákenného nosiče za pomoci držátka (2) do oka pacienta, aniž by tento musel do oka sahat. Po styku se slznou tekutinou dojde k úplnému rozpuštění pevného vlákenného nosiče a uvolnění účinných látek.

35 Na obr. 3 je znázorněna vlákenná vrstva z kyseliny hyaluronové (molekulová hmotnost 81 000 g/mol; 79,6 % hmotn. a polyethylenoxidu (molekulová hmotnost 400 000 g/mol; 20 % hmotn. obsahující oktenidin o koncentraci 0,4 % hmotn. Průměr vláken 100 ± 30 nm.

40 Na obr. 4 je znázorněna vlákenná vrstva z kyseliny hyaluronové (molekulová hmotnost 76 000 g/mol; 58 % hmotn.) a polyethylenoxidu (molekulová hmotnost 400 000 g/mol; 20 % hmotn.) obsahující jodid draselný o koncentraci 21 % hmotn. a 4 % hmotn. dihydrátu dihydrogen fosforečnanu sodného. Průměr vláken 156 ± 26 nm.

45 Na obr. 5 je znázorněna vlákenná vrstva z kyseliny hyaluronové (molekulová hmotnost 137 000 g/mol; 79,83 % hmotn.), polyethylenoxidu (molekulová hmotnost 400 000 g/mol; 3 % hmotn.) a polyvinylalkoholu (molekulová hmotnost 190 000 g/mol; 17 % hmotn.), obsahující oktenidin o koncentraci 0,17 % hmotn. Průměr vláken 102 ± 30 nm.

50 Na obr. 6 je znázorněna vlákenná vrstva z palmitoyl HA [SS 68%; molekulová hmotnost 115 kDa, 79,83 % hmotn.) a polyethylenoxidu (molekulová hmotnost 400 000 g/mol; 20 % hmotn.) obsahující oktenidin o koncentraci 0,17 % hmotn. Průměr vláken 513 ± 114 nm.

Na obr. 7 je znázorněna nanovlákenná vrstva z metakroyl HA [SS 80 %; molekulová hmotnost 93 kDa, 73 % hmotn.) a polyvinylalkoholu (molekulová hmotnost 190 000 g/mol; 20 % hmotn.) obsahující dexamethason o koncentraci 7 % hmotn.

Na obr. 8 je znázorněna nanovláknenná vrstva z metakroyl HA [SS 80 %; molekulová hmotnost 93 kDa, 73 % hmotn.) a polyethylenoxidu (molekulová hmotnost 600 000 g/mol; 20 % hmotn.) obsahující diclofenac o koncentraci 7 % hmotn.

- 5 Na obr. 9 je znázorněna nanovláknenná vrstva z furanyl HA [SS 4 %; molekulová hmotnost 115 000 g/mol, 79,8 % hmotn.) a polyethylenoxidu (molekulová hmotnost 600 000 g/mol; 20 % hmotn.), obsahující dezinfekční činidlo brilliant green o koncentraci 0,2 % hmotn.

10 Příklady uskutečnění vynálezu

Příklad 1

- 15 Oktenidin hydrochlorid byl inkorporován do roztoku pro přípravu vláknenné vrstvy z kyseliny hyaluronové a polyethylenoxidu (PEO) v koncentracích 0,17, 0,4 a 0,6 % hmotn. na sušinu. Oktenidin hydrochlorid byl rozpuštěn v ethylalkoholu tak, aby koncentrace byla 10 % hmotn. Z tohoto zásobního roztoku pak byly připraveny další tři roztoky obsahující 0,17/0,4/0,6 % hmotn. podle pořadí oktenidinu hydrochloridu, 20 % hmotn. polyethylenoxidu (molekulová hmotnost
20 400 000 g/mol) a 79,83/79,6/79,4 % hmotn. podle pořadí kyseliny hyaluronové (molekulová hmotnost 81 000 g/mol). Roztok byl naplněn do stříkačky a elektrostaticky zvlákněn na deskový kolektor za použití napětí 80 kV a vzdálenosti 20 cm mezi emitorem a kolektorem. Vzniklá vláknenná vrstva o plošné hmotnosti 3 g/m² byla nařezána na proužky o rozměrech 5x15 mm.

25

Příklad 2

- Jodid draselný byl inkorporován do roztoku pro přípravu vláknenné vrstvy z kyseliny hyaluronové a polyethylenoxidu v koncentraci 21 % hmotn. na sušinu, kdy bylo přidáno ještě 3 % hmotn. dihydrátu dihydrogenfosforečnanu sodného. Koncentrace hyaluronanu (molekulová hmotnost
30 76 000 g/mol) činila 56 % hmotn. Koncentrace PEO (molekulová hmotnost 400 000 g/mol) byla 20 % hmotn. na sušinu.

- Roztok byl naplněn do stříkačky a elektrostaticky zvlákněn na deskový kolektor za použití napětí
35 60 kV a vzdálenosti 20 cm mezi emitorem a kolektorem. Vzniklá vláknenná vrstva o plošné hmotnosti 5 g/m² byla nařezána na proužky o rozměrech 5x15 mm.

Příklad 3

40

Vláknenné vrstvy byly připraveny podle postupu uvedeného v příkladu 1, přičemž látky, které byly pro přípravu vrstvy použity, jsou uvedeny v tabulce 1 níže:

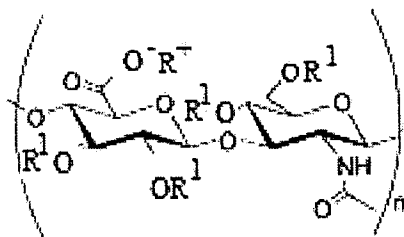
Tabulka 1

HA derivát	Stupeň substituce [%]	molekulová hmotnost HA [x1000 g/mol]	HA/HA-der hmotn. poměr	Účinná látka	obsah účinné látky [hm %]	polymer	[molekulová hmotnost syntet. polymeru [x1000 g/mol]	Polymer nebo jejich směs [hm. %]	Čas úplného rozpouštění v oku [sek]
furanyl	2,2	81	1/9	oktenidin	0,17	PEO	400	20	10
furanyl	2,2	81	9/1	oktenidin	0,4	PEO	400	20	10
-	-	82,3	10/0	oktenidin	0,17	PEO	600	20	0,1
-	-	82,3	10/0	oktenidin	0,4	PEO	400	50	0,1
-	-	82,3	10/0	oktenidin	0,17	PEO	600	20	0,1
palmitoyl	68	76	0/10	dexamethason	6	PEO	400	10	1,5
palmitoyl	68	76	0/10	diklofenak	6	PEO	400	15	1,5
metakroyl	80	93	0/10	dexamethason	7	PEO	600	20	1
metakroyl	80	93	0/10	diklofenak	7	PEO	600	50	1
kaproyl	88	115	5/5	gentamycin	10	PEO	300	20	0,5
furanyl	4	76	5/5	dexametason	40	PEO	600	20	10
palmitoyl	75	68	2/8	naproxen	50	PEO	400	15	1,5
kaproyl	78	95	0/10	oktenidin	0,17	PVA	190	20	0,5
kaproyl	78	95	5/5	dexamethason	6	PVA	190	20	0,5
kaproyl	85	95	2/8	diklofenak	6	PVA	190	50	0,5
-	-	81	10/0	gentamycin	10	PEO/PVA	400/190	15/5	0,1
furanyl	4	115	0/10	dexamethason	7	PEO/PVA	600/80	15/5	10
palmitoyl	65	137	5/5	kartopendecium	5	PEO/PVA	400/190	17/3	1,5

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 **1.** Oftalmologický prostředek obsahující kyselinu hyaluronovou, **vyznačující se tím**, že je ve formě pevného vláknenného nosiče, který zahrnuje ve vodě rozpustná nanovlákná obsahující

kyselinu hyaluronovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl,
a/nebo alespoň jeden derivát kyseliny hyaluronové obecného vzorce I



(I),

10

kde R⁺ je H⁺ nebo farmaceuticky přijatelná sůl,

- R¹ je H nebo –C(=O)C_xH_y nebo furanyl, kde x je celé číslo v rozmezí 3 až 21 a y celé číslo v rozmezí 7 až 43 a C_xH_y je lineární nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený řetězec C₃–C₂₁,
15 přičemž alespoň v jedné opakující se jednotce je jeden nebo více R¹ –C(=O)C_xH_y nebo furanyl, a kde n je v rozmezí 12 až 4000,

a alespoň jeden ve vodě rozpustný syntetický polymer vybraný ze skupiny obsahující polyethylenoxid nebo polyvinylalkohol,

20

a alespoň jednu oftalmologicky účinnou látku,

přičemž ve vodě rozpustná nanovlákná pevného vláknenného nosiče jsou rozpustná v slzné tekutině oka z 50 až 100 % za 0,05 až 10 sekund.

25

- 2.** Oftalmologický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že derivát kyseliny hyaluronové je vybrán ze skupiny obsahující palmitoyl hyaluronan, kaproyl hyaluronan, oleyl hyaluronan, butanoyl hyaluronan, linoleoyl hyaluronan nebo furanyl hyaluronan.

- 30 **3.** Oftalmologický prostředek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že účinná látka je vybrána ze skupiny obsahující tetrizolin, levokabastin, gentamycin, ofloxacin, neomycin, clotrimazol, terbinafin, nystatin, doxorubicin, prednisolon, dexamethason, diclofenac, ketorolac, acyklovir, latanoprost, dorzolamid, bimatoprost, tafluprost, travoprost, brinzolamid, karbetopendecium, jodid draselný, oktenidin.

35

- 4.** Oftalmologický prostředek podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že účinná látka je hydrofobní a je obsažena v nanovlákněch ve formě micel.

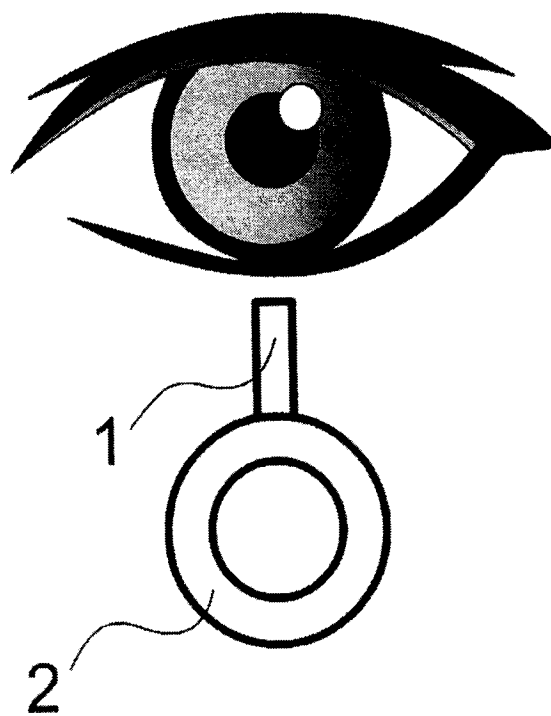
- 40 **5.** Oftalmologický prostředek podle nároku 3 nebo 4, **vyznačující se tím**, že obsah účinné látky je 0,01 až 50 % hmotn., s výhodou 0,1 až 50 % hmotn.

- 6.** Oftalmologický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že obsah kyseliny hyaluronové a/nebo derivátu kyseliny hyaluronové nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí je v rozmezí 5 až 90 % hmotn., s výhodou 10 až 90 % hmotn., výhodněji 50 až 80 % hmotn.

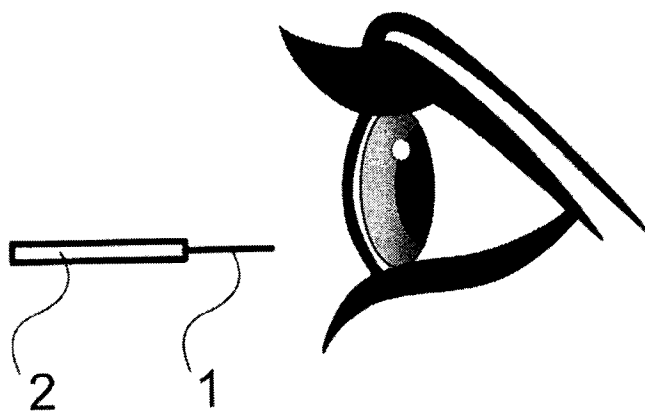
45

7. Oftalmologický prostředek podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr kyseliny hyaluronové nebo její soli a derivátu kyseliny hyaluronové je 1/9 až 9/1, s výhodou 3/7 až 7/3.
- 5 8. Oftalmologický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že obsah ve vodě rozpustný syntetický polymer syntetického polymeru nebo jejich směs je v rozmezí 10 až 90 % hmotn., s výhodou 20 až 50 % hmotn.
- 10 9. Oftalmologický prostředek podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr polyethylenoxidu a polyvinylalkoholu ve směsi je v rozmezí od 19/1 po 3/17.
- 15 10. Oftalmologický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, **vyznačující se tím**, že nanovlákná mají průměry v rozsahu 50 až 1000 nm, s výhodou 50 až 500 nm, výhodněji 50 až 200 nm.
- 20 11. Oftalmologický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10, **vyznačující se tím**, že je ve formě vláknenné vrstvy, jejíž plošná hmotnost je v rozmezí od 1 do 100 g/m², s výhodou v rozmezí od 1 do 20 g/m², výhodněji pak v rozmezí od 3 do 17 g/m².
- 25 12. Oftalmologický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11, **vyznačující se tím**, že je opatřen držátkem pro manipulaci při jeho aplikaci.
- 30 13. Oftalmologický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, pro použití při léčení nebo při prevenci oftalmologických stavů, s výhodou oftalmologických onemocnění a poruch vybraných ze skupiny zahrnující glaukom, syndrom suchého oka, makulární degeneraci, infekci, zánět nebo alergii.

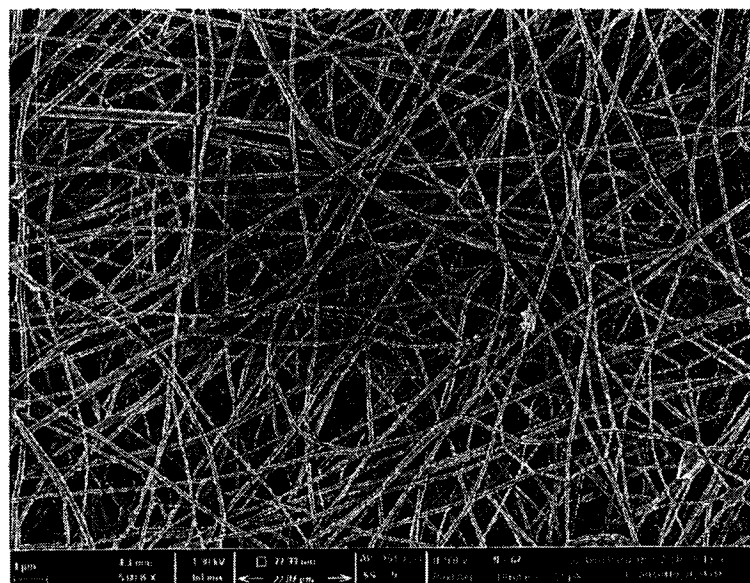
5 výkresů



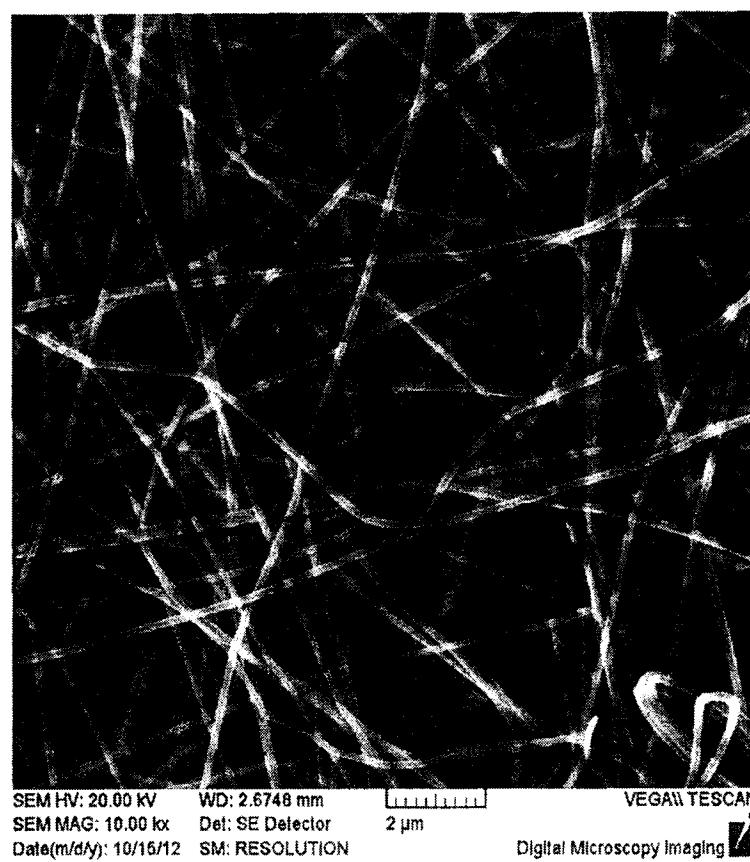
Obr. 1



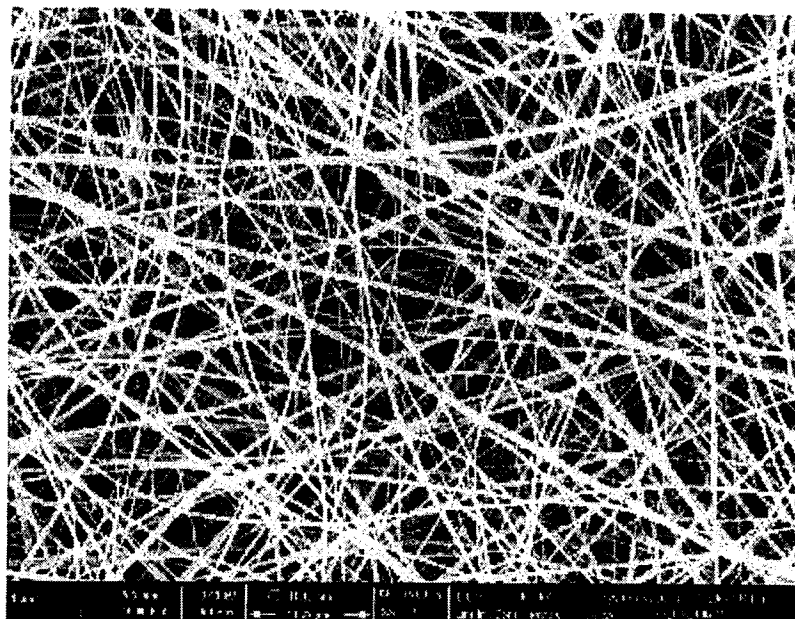
Obr. 2



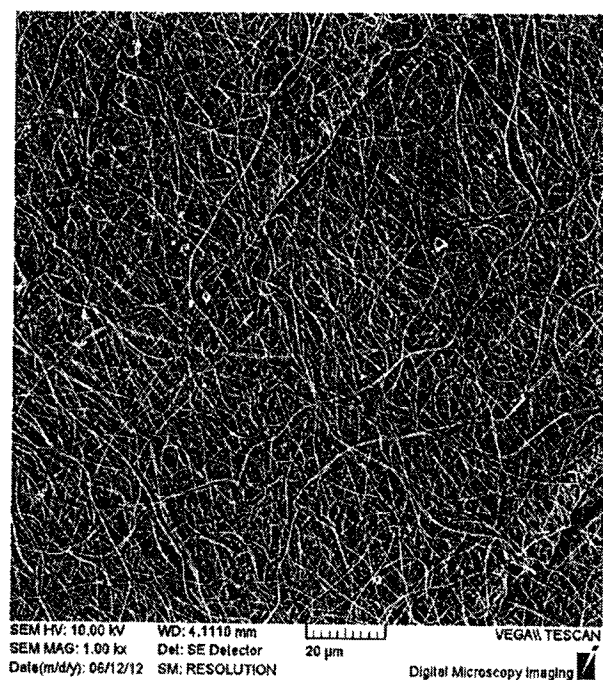
Obr. 3



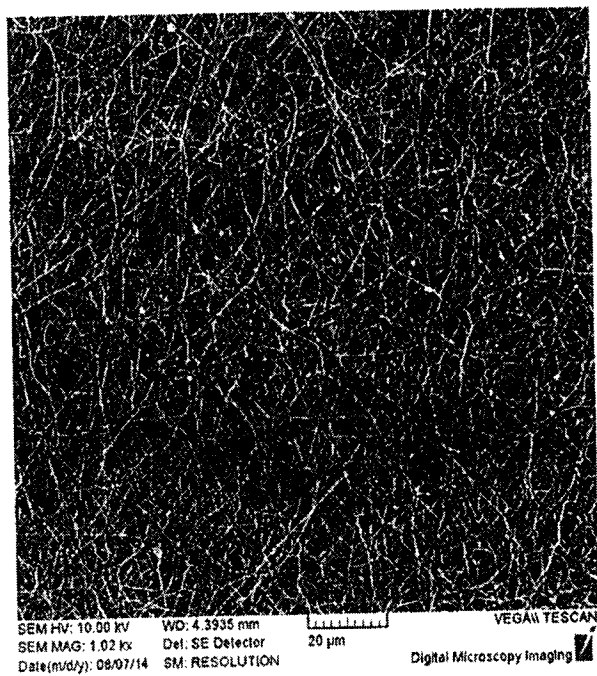
Obr. 4



Obr. 7



Obr. 8



Obr. 9

Konec dokumentu
