

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 008 008**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 31/5575** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61P 27/06** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61K 31/382** (2006.01)  
**A61K 31/542** (2006.01)  
**A61K 31/498** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2021 PCT/IB2021/000426**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2021 WO21260430**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2021 E 21748935 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2024 EP 4167965**

54 Título: **Uso de ácido hialurónico de alto peso molecular como vehículo de transporte ocular**

30 Prioridad:

**21.06.2020 US 202063041937 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.03.2025**

73 Titular/es:

**I.COM MEDICAL GMBH (100.00%)  
Kaflerstraße 15  
81241 München, DE**

72 Inventor/es:

**MÜLLER-LIERHEIM, WOLFGANG, GEORG  
KONRAD**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 3 008 008 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**

Uso de ácido hialurónico de alto peso molecular como vehículo de transporte ocular

**Antecedentes de la invención**

5 Los colirios para el tratamiento tópico de enfermedades oculares tales como el glaucoma, inflamación crónica, alergia y atopia están compuestos por un principio farmacéutico activo (API) con actividad farmacológica, metabólica o inmunológica, disuelto o suspendido en un vehículo. Las posibles funciones del vehículo incluyen disolver o suspender el API, estabilizar la solución durante la vida útil de los colirios y durante el uso del paciente, prolongar el tiempo de contacto entre el API y la superficie ocular, ayudar a la penetración del API en la superficie ocular y mejorar la biocompatibilidad de los colirios [1, 2].

10 La mayoría de los colirios son soluciones acuosas que requieren aditivos, en particular tensioactivos para disolver los API lipófilos. Los colirios deben ser estériles; durante el uso por el paciente, esto puede lograrse mediante envases de un solo uso (monodosis), frascos con dispensadores particulares que evitan la contaminación microbiana o mediante la adición de conservantes como el cloruro de benzalconio. El tiempo de contacto con la superficie ocular puede prolongarse mediante la adición de polímeros que aumentan la viscosidad de la solución. Los aditivos mucoadhesivos como el hialuronano pueden, además, adherirse al glucocáliz de las células epiteliales apicales, promoviendo así el contacto entre el API y la superficie ocular. Los potenciadores de la penetración debilitan la función de barrera epitelial transcelular o paracelular, mejorando así la difusión del API en la superficie ocular. Se añaden sales para ajustar la osmolaridad y tampones para ajustar y estabilizar el valor de pH de los colirios a un nivel fisiológico y para estabilizar los colirios.

20 Los tensioactivos son capaces de reemplazar a las mucinas unidas a las células en el glucocáliz de las células epiteliales apicales y de incorporarse a la bicapa lipídica que forma la membrana celular, y así comprometer la función de barrera celular y ayudar al transporte del API a través de la membrana celular hacia dentro de la célula [3, 4]. Los tensioactivos como el cloruro de benzalconio (BAK, cloruro de cetalconio) y los polímeros catiónicos denominados policuaturnio todavía se usan ampliamente en los fármacos oftálmicos porque tienen un efecto combinado de disolver el API en la solución acuosa, potenciar su penetración en la superficie ocular y, al mismo tiempo, preservar la solución contra el crecimiento microbiano. Estos beneficios se obtienen a expensas de la irritación local y de la terrible enfermedad de la superficie ocular a largo plazo [5, 6].

La publicación internacional WO 2019/202015 se refiere a un método para restablecer o reponer el ácido hialurónico en una superficie epitelial de un sujeto.

30 El documento US 2014/0228364 se refiere a una composición que comprende al menos un análogo de prostaglandina y una cantidad estabilizante de al menos un HA o una sal del mismo, en donde la composición no comprende conservante.

El documento US 2012/0122976 se refiere a una composición exenta de fosfatos que comprende al menos un agonista del receptor de prostaglandina F (FP) y/o al menos un agonista del receptor de prostamida y sales de citrato y/o ácido cítrico.

35 Los aditivos como la sal sódica del etilendiaminotetraacético (EDTA) privan a las estrechas uniones entre las células epiteliales de los iones  $\text{Ca}^{2+}$  y, por lo tanto, debilitan la función de barrera paracelular del epitelio.

40 Los colirios actuales para el tratamiento del glaucoma, así como de la inflamación ocular crónica, producen efectos secundarios graves en un porcentaje significativo de pacientes. Estas reacciones oculares adversas no solo son causadas por los API, sino en gran medida por los vehículos utilizados. En los estudios clínicos para la aprobación regulatoria y reembolso, la seguridad y el rendimiento de los nuevos fármacos oftálmicos tópicos se ensayan con frecuencia en comparación con el vehículo solo. Esta estrategia permite eliminar los efectos negativos del vehículo, esclareciendo el efecto del producto.

45 Sería ventajoso tener disponible un vehículo capaz de transportar los API a través de la barrera epitelial ocular sin comprometer la superficie ocular y su función de barrera, y que permita el uso de una menor concentración de API para lograr el efecto terapéutico previsto, reduciendo así los efectos secundarios intrínsecos que pueden estar asociados con los API. Los colirios que contengan un vehículo de este tipo podrían convertirse en la plataforma para el desarrollo de la próxima generación de fármacos oftálmicos tópicos para el tratamiento de enfermedades que amenazan la vista, tales como el glaucoma y la inflamación ocular crónica.

**Breve compendio de la invención**

50 El principal desafío en la administración ocular es superar las barreras protectoras del ojo de modo que la molécula terapéutica pueda penetrar en el compartimento o tejido deseado en cantidades suficientes para tratar enfermedades oftálmicas o para ejercer su acción farmacológica. Aunque se han investigado sistemas de administración de fármacos convencionales tales como soluciones, suspensiones, geles, pomadas e insertos, para la administración ocular controlada, presentan problemas tales como drenaje deficiente de las soluciones instiladas, renovación lagrimal, mala permeabilidad corneal, drenaje nasolagrimal, absorción sistémica y visión borrosa. Los potenciadores de la penetración

convencionales en los fármacos oftálmicos mejoran su absorción corneal modificando la continuidad de la estructura epitelial corneal. Las investigaciones han mostrado que dichas propiedades las presentan agentes quelantes, conservantes (como el cloruro de benzalconio), tensioactivos y sales de ácidos biliares. Sin embargo, estas sustancias han presentado toxicidad local, lo que ha producido restricciones en su uso en formas de fármacos oftálmicos.

- 5 La presente invención se refiere al uso de ácido hialurónico de muy alto peso molecular (HMWHA) como vehículo de transporte para agentes bioactivos tales como fármacos oftálmicos y otros principios farmacéuticos activos (API), con efectos secundarios minimizados y sin toxicidad local.

Un aspecto de la invención incluye un sistema de administración de fármacos oftálmicos (ODS, por sus siglas en inglés *Ophthalmic Drug-delivery System*) que comprende un fluido de HMWHA y un agente bioactivo, en donde el ácido hialurónico tiene una viscosidad intrínseca de al menos 2,5 m<sup>3</sup>/kg (es decir, 2,5 m<sup>3</sup>/kg o mayor), en donde el agente bioactivo es latanoprost y está presente en el ODS en una concentración de aproximadamente 2 µg/ml a aproximadamente 45 µg/ml o está presente en el ODS en una concentración menor de 30 µg/ml, y el fluido de HMWHA es capaz de transportar el agente bioactivo hacia al ojo. En algunas realizaciones, el ODS es capaz de transportar el agente bioactivo a través del epitelio de la superficie ocular. En algunas realizaciones, el ODS es capaz de transportar el agente bioactivo a través del epitelio de la superficie ocular y a través del glucocáliz y la bicapa lipídica de las células epiteliales apicales de la superficie ocular. En algunas realizaciones, el ODS es capaz de transportar el agente bioactivo a través de la barrera paracelular hacia dentro de la matriz extracelular (ECM). En algunas realizaciones, el agente bioactivo es un producto combinado (combinación de molécula pequeña y producto biológico). En algunas realizaciones, el ODS comprende dos o más agentes bioactivos. En algunas realizaciones, el agente bioactivo es un agente antiglaucoma, agente antialérgico o agente antiinflamatorio.

Los autores de la presente invención han determinado que el HA no es un polímero inerte que mejora la viscosidad, sino que más bien contribuye activamente al transporte de agentes bioactivos, tales como fármacos, a su lugar de acción. Como se demostró en el ejemplo 1, 20 microgramos por mililitro de latanoprost disueltos en el vehículo HA de los autores de la invención son más eficaces para reducir la presión intraocular que 50 microgramos por mililitro de latanoprost en las gotas XALATAN® "tratamiento de referencia", que contienen cloruro de benzalconio, que se sabe que transporta el latanoprost al ojo comprendiendo la barrera de la superficie ocular. Esta eficacia mejorada con efectos secundarios reducidos aumentará la observancia del paciente.

La presente invención proporciona soluciones acuosas estables de agentes bioactivos sin la necesidad de ningún aditivo que no se encuentre de forma natural en el ojo humano. Por lo tanto, las composiciones oftálmicas son completamente biocompatibles y no sensibilizantes, lo que las hace particularmente útiles para su uso a largo plazo en la administración de agentes bioactivos al ojo. Además, el HA de los ODS puede mejorar la solubilidad de los agentes bioactivos contenidos en los mismos, como se demuestra con el latanoprost en el ejemplo 1.

Otro aspecto de la invención se refiere a un sistema de administración de fármacos oftálmicos (ODS) de la invención para usar en un método para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición o la recurrencia de un trastorno ocular en un sujeto humano o animal.

### Descripción detallada de la invención

El uso de ácido hialurónico (HA) en vehículos de fármacos oftálmicos se ha sugerido en la bibliografía [3, 10-16]. Se ha mostrado que el HA tiene el efecto de contrarrestar el efecto irritante de sustancias en el epitelio ocular [17-20]. Cuando se investigaron ácidos hialurónicos de tres pesos moleculares diferentes usando tejido bucal y vaginal porcino y una monocapa celular (línea celular Caco-2), el ácido hialurónico con el peso molecular más bajo mostró mayor rendimiento mucoadhesivo y la mejor potenciación de la penetración con cada sustrato ensayado [25].

Los autores de la invención proponen que el HA de alto peso molecular (HMWHA), es decir, que tiene una viscosidad intrínseca de al menos 2,5 m<sup>3</sup>/kg (2,5 m<sup>3</sup>/kg o mayor), es capaz de transportar los API a través de la barrera epitelial ocular sin comprometer la superficie ocular y su función de barrera. El uso de HMWHA en vehículos de fármacos permitirá una menor concentración de los API para lograr el efecto terapéutico previsto; esto proporcionará una reducción adicional de los efectos secundarios intrínsecos de los API. Los colirios que comprenden HMWHA, como vehículo sin efectos secundarios, tienen el potencial de convertirse en la plataforma para el desarrollo de la próxima generación de fármacos oftálmicos tópicos para el tratamiento de enfermedades que ponen en peligro la vista. En particular, al servir como vehículo de transporte, el HMWHA puede reemplazar los actuales potenciadores de la penetración en las formulaciones actuales de colirios, reduciendo significativamente los efectos secundarios en el tratamiento tópico a largo plazo de enfermedades oculares como la hipertensión ocular, glaucoma, alergia/atopia y la inflamación ocular crónica.

En el presente documento se proporciona un sistema de administración de fármacos oftálmicos (ODS) que comprende: fluido de ácido hialurónico de alto peso molecular (HMWHA) y un agente bioactivo, en donde el ácido hialurónico tiene una viscosidad intrínseca de al menos 2,5 m<sup>3</sup>/kg, en donde el agente bioactivo es latanoprost y está presente en el ODS en una concentración de aproximadamente 2 µg/ml a aproximadamente 45 µg/ml o está presente en el ODS en una concentración menor de 30 µg/ml, y en donde el fluido de HMWHA es capaz de transportar el agente bioactivo al ojo.

En una realización, el latanoprost está presente en el ODS en una concentración menor de 30 µg/ml.

## ES 3 008 008 T3

En una realización, el latanoprost está presente en el ODS en una concentración de aproximadamente 2 µg/ml a aproximadamente 45 µg/ml.

En una realización, el latanoprost está presente en el ODS en una concentración de aproximadamente 10 µg/ml a aproximadamente 40 µg/ml.

- 5 En una realización, el latanoprost está presente en el ODS en una concentración de aproximadamente 15 µg/ml a aproximadamente 25 µg/ml. En una realización, el latanoprost está presente en el ODS en una concentración de 19 µg/ml.

En una realización, el latanoprost está presente en el ODS en una concentración de aproximadamente 20 µg/ml a aproximadamente 25 µg/ml.

- 10 En una realización, el latanoprost está presente en el ODS en una concentración de  $20 \pm 1$  µg/ml.

En una realización, el fluido de HMWHA o el ODS que contiene el HMWHA no contiene un conservante o detergente, en donde el conservante o detergente normalmente produce daño en los tejidos corneales, preferiblemente en donde el conservante o detergente se selecciona de la lista que consiste en: conservante de amonio cuaternario, clorobutanol, edetato disódico (EDTA), policuaternario-1, agente oxidante estabilizado, conservante tamponado iónico, poli(hexametilenbiguanida) (PHMB), perborato de sodio, tiloxapol y sorbato.

- 15 En una realización, el ODS se formula para administración tópica en la superficie ocular en forma de colirio, lavado ocular o lente de contacto.

- 20 También se proporciona en el presente documento un ODS de la invención para usar en un método para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición o la recurrencia de un trastorno ocular en un sujeto humano o animal, comprendiendo el método la coadministración por vía tópica del ODS en la superficie ocular de un sujeto humano o animal, en donde el fluido de HMWHA transporta el agente bioactivo al ojo y el trastorno ocular es el glaucoma o la hipertensión ocular.

En una realización, el trastorno ocular es el glaucoma.

En una realización, el glaucoma es glaucoma de ángulo abierto, glaucoma agudo de ángulo cerrado, glaucoma de tensión baja, glaucoma de tensión normal o glaucoma de tensión alta.

- 25 En una realización, el trastorno ocular es la hipertensión ocular.

En una realización, el sujeto es un niño menor de 18 años, opcionalmente en donde el niño es un bebé, adolescente o joven.

En una realización, el sujeto es un adulto.

- 30 Como se usa en el presente documento, la expresión "método para tratar, prevenir o retrasar" se refiere a un sistema de administración de fármacos oftálmicos (ODS) de la invención "para usar en un método de tratamiento, prevención y/o retraso".

- 35 El epitelio sano de la superficie ocular es topográficamente liso. La membrana plasmática de bicapa lipídica de las células epiteliales corneales apicales está texturizada por micropliegues que están revestidos con un glucocáliz protector antiadhesivo, que se une al agua (Wilcox MDP et al., [23], en particular la figura 3, publicado originalmente en Gipson IK y P Argueso [24]). El glucocáliz consiste principalmente en mucinas unidas a la membrana y está cubierto por una película lagrimal mucoacuosa con propiedades lubricantes, de unión de agua, principalmente debido a la mucina MUC5AC formadora de gel disuelta, secretada por las células caliciformes de la conjuntiva [7-9]. La mayor de las mucinas unidas a la membrana, la MUC16, se extiende desde el vértice de los micropliegues hasta la capa lagrimal mucoacuosa e impide la adhesión celular así como la adherencia e invasión bacterianas. La MUC16 no solo desempeña un papel importante para la función de barrera epitelial celular, sino que también contribuye a las uniones estrechas entre las células epiteliales y, por lo tanto, a la función de la barrera paracelular.

- 40 Sin querer estar limitados por la teoría del mecanismo de acción como vehículo de transporte, además de estabilizar la función de la barrera epitelial, actuar como agente antiinflamatorio y promover el contacto íntimo del agente bioactivo (p. ej., API) con la superficie ocular, los autores de la invención proponen que el HMWHA hace uno o más de lo siguiente: se une a la MUC16 en el glucocáliz de las células epiteliales apicales; se une a la molécula de adhesión CD44 en la superficie apical del epitelio de la conjuntiva corneal; se une al receptor de hialuronano para la motilidad mediada por el ácido hialurónico (RHAMM) en la superficie apical del epitelio de la conjuntiva corneal; aumenta la hidratación de los tejidos locales, permitiendo el desprendimiento temporal de células que pueden crear conductos o "carreteras" que permiten la migración celular y el transporte de los agentes bioactivos a lo largo de la ruta paracelular; y se une al receptor de HA para la endocitosis (HARE) en la superficie apical del epitelio de la conjuntiva corneal, produciendo la endocitosis del agente bioactivo mediada por HARE en el citoplasma de las células epiteliales. En cuanto al último mecanismo de acción propuesto, la presencia de receptores HARE en la superficie de las células epiteliales oculares les permite internalizar el HA por endocitosis. Esta es una opción novedosa para transportar agentes bioactivos con moléculas de HMWHA como vehículo a través de la membrana celular de las células epiteliales

sin dañar la membrana celular.

Se determinó en un sujeto de ensayo que los colirios comerciales que contenían 50 µg/ml de latanoprost inducían una reducción intraocular (PIO) promedio de 3,24 mmHg, mientras que los colirios prototipo que contenían 19 µg/ml de latanoprost inducían una reducción promedio de la PIO de 5,87 mmHg. Este hallazgo sugiere que la combinación de latanoprost y hialuronano de alto peso molecular es más eficaz para reducir la PIO que el latanoprost solo.

En combinación con la capacidad del HA para mejorar los efectos negativos de las sustancias corneotóxicas [17-20], se prevé que los pacientes se beneficien de esta nueva tecnología con HMWHA, en particular los que requieren un tratamiento tópico a largo plazo de enfermedades como el glaucoma, que actualmente sufren los efectos secundarios negativos de su tratamiento.

Las propiedades del hialuronano en los colirios dependen de la longitud de la cadena y la concentración. Aunque la concentración de HA normalmente forma parte del etiquetado del producto acabado, rara vez contiene cualquier información sobre la longitud de la cadena. Esto hace que sea muy difícil correlacionar el rendimiento de diferentes productos presentados en la bibliografía. La longitud de la cadena o la masa molecular promedio de las moléculas de hialuronano normalmente se determina por electroforesis en gel, cromatografía de exclusión por tamaño, dispersión de luz de ángulo pequeño o se calcula a partir de la viscosidad intrínseca  $[\eta]$ . Solo el método para determinar la viscosidad intrínseca del hialuronano se ha estandarizado y publicado en las Farmacopeas europea y japonesa [21, 22]. Además, el rendimiento clínico de los colirios que contienen HA de peso molecular muy alto (es decir, que tienen una viscosidad intrínseca de 2,5 m<sup>3</sup>/kg o más) es completamente diferente del de los colirios que contienen HA de bajo peso molecular (<1,8 m<sup>3</sup>/kg) al HA de peso molecular medio (1,8 m<sup>3</sup>/kg a menos de 2,5 m<sup>3</sup>/kg). Por lo tanto, se recomienda encarecidamente especificar la viscosidad intrínseca del HA en futuras publicaciones sobre colirios que contienen HA.

El ácido hialurónico de peso molecular alto o "HMWHA" usado en la invención se refiere a ácido hialurónico que tiene una viscosidad intrínseca de al menos 2,5 m<sup>3</sup>/kg (es decir, 2,5 m<sup>3</sup>/kg o mayor), determinada por el método de la Farmacopea Europea 9.0, "Hialuronato de sodio", página 3584 [21]. En resumen, la viscosidad intrínseca  $[\eta]$  se calcula mediante análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de Martin:  $\text{Log}_{10}(\eta_r - 1/c) = \log_{10} [\eta] + \kappa[\eta]c$ . En algunas realizaciones, el ácido hialurónico de alto peso molecular tiene una viscosidad intrínseca de al menos 2,9 m<sup>3</sup>/kg (es decir, 2,9 m<sup>3</sup>/kg o mayor).

Un aspecto de la invención incluye un sistema de administración de fármacos oftálmicos (ODS) que comprende un fluido de HMWHA y un agente bioactivo, en donde el ácido hialurónico tiene una viscosidad intrínseca de al menos 2,5 m<sup>3</sup>/kg, en donde el agente bioactivo es latanoprost y está presente en el ODS en una concentración de aproximadamente 2 µg/ml a aproximadamente 45 µg/ml o está presente en el ODS en una concentración menor de 30 µg/ml y el fluido de HMWHA es capaz de transportar el agente bioactivo al ojo. En algunas realizaciones, el ODS es capaz de transportar el agente bioactivo a través del epitelio de la superficie ocular. En algunas realizaciones, el ODS es capaz de transportar el agente bioactivo a través del epitelio de la superficie ocular y a través del glucocáliz y la bicapa lipídica de las células epiteliales apicales de la superficie ocular. En algunas realizaciones, el ODS es capaz de transportar el agente bioactivo a través de la barrera paracelular a la matriz extracelular (ECM). Según la invención, el agente biológico es latanoprost. El ODS puede contener un agente bioactivo adicional. En algunas realizaciones, el ODS comprende dos o más agentes bioactivos. En algunas realizaciones, el agente bioactivo es una molécula pequeña. En otras realizaciones, el agente bioactivo es latanoprost y un producto biológico tal como un ácido nucleico, péptido o proteína, o anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el agente bioactivo es un producto combinado (combinación de molécula pequeña y producto biológico). En algunas realizaciones, el agente bioactivo es un agente antiglaucoma, agente antialérgico o agente antiinflamatorio.

En algunas realizaciones, el ODS no incluye potenciadores de la penetración.

En algunas realizaciones, el ODS comprende el uno o más agentes bioactivos y un vehículo de transporte que consiste en, o consiste esencialmente en, el fluido de HMWHA, en donde el fluido de HMWHA es capaz de transportar el uno o más agentes bioactivos al ojo (p. ej., a través de uno o más de: el epitelio de la superficie ocular, el glucocáliz y la bicapa lipídica de las células epiteliales apicales de la superficie ocular y la barrera paracelular a la matriz extracelular (ECM)).

Ventajosamente, el ODS es estable en el almacenamiento. En algunas realizaciones, el ODS es una solución acuosa que es estable durante un período de al menos 4 semanas, al menos 3 meses o al menos 6 meses, en una o más de las siguientes condiciones: (i) temperatura de 15 a 25 grados C, (ii) temperatura de 2 a 8 grados C, o (iii) temperatura de 25 grados C al 60 % de humedad relativa.

También se describe en el presente documento un método para administrar un agente bioactivo en el ojo, que comprende la coadministración tópica del fluido de HMWHA y un agente bioactivo en la superficie ocular de un sujeto humano o animal, en donde el ácido hialurónico tiene una viscosidad intrínseca de al menos 2,5 m<sup>3</sup>/kg, y el fluido de HMWHA es capaz de transportar el agente bioactivo al ojo. El fluido de HMWHA y el agente bioactivo pueden coadministrarse por vía tópica como formulaciones o composiciones separadas, de forma simultánea o consecutiva en cualquier orden, o administrarse juntos en la misma formulación o composición como un ODS como se describe anteriormente.

Otro aspecto de la invención se refiere al ODS de la invención para usar en un método para tratar, prevenir y/o retrasar

- la aparición o la recurrencia de un trastorno ocular en un sujeto humano o animal, comprendiendo el método la coadministración tópica del ODS en la superficie ocular de un sujeto humano o animal, en donde el fluido de HMWHA transporta el agente bioactivo al ojo y el trastorno ocular es glaucoma o hipertensión ocular. El fluido de HMWHA y el agente bioactivo pueden coadministrarse por vía tópica como formulaciones o composiciones separadas, de forma simultánea o consecutiva en cualquier orden, o administrarse juntos en la misma formulación o composición como un ODS como se describe anteriormente.
- En algunas realizaciones, no se administran potenciadores de la penetración por vía tópica en la superficie ocular antes, durante y/o después de la administración tópica del agente bioactivo y el HMWHA.
- En algunas realizaciones, el ácido hialurónico tiene una concentración de < 0,2 % p/v. En algunas realizaciones, el ácido hialurónico tiene una concentración de 0,1 a 0,19 % p/v. En algunas realizaciones, el ácido hialurónico tiene una concentración de 0,15 % p/v.
- En algunas realizaciones, el fluido de HMWHA tiene la siguiente composición/características, que corresponden a las del colirio de hialuronato de sodio sin conservantes COMFORT SHIELD®:
- a) un pH de 6,8 - 7,6;
  - b) una osmolaridad de 240 - 330 mOsmol/kg;
  - c) una concentración de NaCl de 7,6 - 10,5 g/l; y/o
  - d) una concentración de fosfato de 1,0 - 1,4 mmol/l.
- En algunas realizaciones, el fluido es una solución transparente e incolora, exenta de impurezas visibles. Se prevé que el fluido sea estéril.
- En algunas realizaciones, el fluido según la invención es el colirio de hialuronato de sodio sin conservantes COMFORT SHIELD®.
- En algunas realizaciones, el HA tiene un peso molecular de al menos 3 millones de Daltons, calculado mediante la ecuación de Mark-Houwink. En algunas realizaciones, el HA tiene un peso molecular en el intervalo de 3 millones a 4 millones de Daltons, calculado mediante la ecuación de Mark-Houwink.
- En algunas realizaciones, el HMWHA es hialuronano. En algunas realizaciones, el HMWHA está reticulado. En algunas realizaciones, el HMWHA no está reticulado. En algunas realizaciones, el HMWHA es lineal. En algunas realizaciones, el HMWHA no es lineal (p. ej., ramificado). En algunas realizaciones, el HMWHA es un derivado de hialuronano, tal como un derivado de éster, un derivado de amida o un derivado sulfatado, o una combinación de dos o más de los anteriores.
- Como se usa en el presente documento en relación con el ODS de la invención, los usos y el kit, la expresión "agente bioactivo" se refiere al latanoprost, solo o en combinación con cualquier sustancia que tenga un efecto en el sujeto animal humano o no humano cuando se administra en una cantidad eficaz que afecte al tejido. El agente bioactivo adicional puede ser cualquier clase de sustancia, tal como una molécula farmacológica o biológica (p. ej., polipéptido, carbohidrato, glicoproteína, inmunoglobulina, ácido nucleico), puede ser un producto natural o producido artificialmente, y puede actuar por cualquier mecanismo, tal como farmacológico, inmunológico o metabólico. Los ejemplos de clases de agentes bioactivos incluyen sustancias que modifican la presión del ojo (p. ej., inhibidores enzimáticos) y agentes antiangiogénicos. Algunos ejemplos específicos de agentes bioactivos incluyen esteroides (p. ej., corticosteroides), antibióticos, inmunosupresores, agentes inmunomoduladores, tacrolimus, activador de plasmina, antiplasmina y ciclosporina A. En algunas realizaciones, el agente bioactivo adicional es un esteroide o antibiótico para tratar, retrasar la aparición o prevenir la infección ocular; un fármaco para el glaucoma o la hipertensión ocular, tal como análogo de prostaglandina, betabloqueante o agonista alfa, o inhibidor de la anhidrasa carbónica; un agente para aliviar la alergia ocular, tal como antagonista de la histamina o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo; o agente midriático.
- En algunas realizaciones, el trastorno ocular que se va a tratar, prevenir o retrasar su aparición es la hipertensión ocular o el glaucoma, y el agente bioactivo es el latanoprost. En algunas realizaciones, se selecciona un agente bioactivo adicional entre travoprost bimatoprost, tafluprost, prostaglandina F2a-etanolamida, bimatoprost (ácido libre)-d4, bimatoprost-dj, latanoprost etilamida, unoprostona, éster isopropílico de unoprostona o una combinación de dos o más de los anteriores.
- En algunas realizaciones, el agente bioactivo está encapsulado o unido a un lisosoma o nanopartícula.
- En algunas realizaciones, se usan dos o más agentes bioactivos en el ODS de la invención, los métodos y kit, y el fluido de HMWHA es capaz de transportar los dos o más agentes bioactivos al ojo. Un primer agente bioactivo del ODS, métodos y kit de la invención es latanoprost, y un segundo agente bioactivo puede ser otro agente que reduce la presión intraocular, tal como uno que reduce la presión intraocular por un mecanismo de acción diferente al del análogo de prostaglandina. En algunas realizaciones, el agente adicional es un agente bloqueante beta adrenérgico (p. ej., timolol), agonista colinérgico, inhibidor de la anhidrasa carbónica (p. ej., dorzolamida, brinzolamida) o

bloqueadores de receptores adrenérgicos (p. ej., brimonidina). En algunas realizaciones, el agente adicional comprende timolol (p. ej., maleato de timolol).

5 En algunas realizaciones, el agente bioactivo está asociado con (p. ej., unido a, encapsulado por o cargado en) un vehículo o sistema de administración tal como una nanopartícula (p. ej., nanoesfera o nanocápsula), liposoma, niosoma, discosoma, micela, dendrímero o hidrogel [26 - 28].

10 Desafortunadamente, en algunos casos, el agente o agentes bioactivos coadministrados con el fluido de HMWHA pueden ser irritantes o dañar el ojo (p. ej., ciclosporina A). Ventajosamente, a través de su propiedad reológica y otras propiedades, el HMWHA en el fluido puede aliviar y/o proteger al ojo de los efectos irritantes y/o dañinos del agente o agentes bioactivos dentro del fluido (es decir, el agente bioactivo sería más irritante o más dañino para el ojo si se administrara sin el HMWHA).

Preferiblemente, el fluido de HMWHA o el ODS que contiene el fluido de HMWHA no contienen un conservante o detergente (es decir, el fluido está exento de conservantes y detergentes).

En algunas realizaciones, el HMWHA o el ODS que contiene el HMWHA no contienen un conservante químico o conservante oxidante.

15 En algunas realizaciones, el HMWHA o el ODS que contiene el HMWHA no contienen un conservante o detergente que destruya las células microbianas susceptibles alterando la estructura lipídica de la membrana celular microbiana, aumentando así la permeabilidad de la membrana celular microbiana.

20 En algunas realizaciones, el HMWHA o el ODS que contiene el HMWHA no contienen un conservante o detergente que normalmente produce daño en los tejidos corneales, tales como el epitelio corneal, endotelio, estroma y las interfases tales como las membranas.

25 En algunas realizaciones, el HMWHA o el ODS que contiene el HMWHA no contienen uno o más (o ninguno) de los siguientes conservantes o detergentes: conservante de amonio cuaternario (p. ej., cloruro de benzalconio (BAK) o cloruro de cetalconio), clorobutanol, edetato disódico (EDTA), policuaternario-1 (p. ej., conservante POLYQUAD™), agente oxidante estabilizado (p. ej., complejo de oxígeno estabilizado (p. ej., conservante PURITE™)), conservante tamponado iónico (p. ej., conservante SOFZIA™), poli(hexametilenbiguanida) (PHMB), perborato de sodio (p. ej., conservante GENAQUA™), tiloxapol y sorbato.

En algunas realizaciones, el fluido de HMWHA está al menos esencialmente exento de mucina; o en otras palabras, tiene una concentración de mucina de < 0,3 % p/v.

30 El fluido se puede administrar en la superficie ocular de uno o ambos ojos del sujeto mediante cualquier método de administración tópica. Por ejemplo, el fluido se puede administrar como una o más gotas desde un dispositivo para dispensar gotas para los ojos, tal como un cuentagotas para los ojos. El fluido se puede autoadministrar o ser administrado por un tercero. La dosis administrada, como dosis única o múltiples, en una superficie ocular variará dependiendo de una variedad de factores, incluyendo las afecciones y características del paciente, extensión de los síntomas, tratamientos simultáneos, frecuencia del tratamiento y el efecto deseado. Por ejemplo, se pueden administrar una o más gotas (de, por ejemplo, aproximadamente 30 microlitros cada una).

35 Aunque la administración de 1-3 gotas, de una a tres veces al día, puede ser suficiente para la administración del agente bioactivo en algunas circunstancias, en algunos casos puede ser necesaria una administración conjunta tópica más frecuente, p. ej., 1-3 gotas cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más veces al día. En algunas realizaciones, se administran 3 o más gotas una o más veces al día.

40 También se describe en el presente documento un método para administrar un agente bioactivo en el ojo, que comprende la coadministración tópica del fluido de HMWHA y un agente bioactivo en la superficie ocular de un sujeto humano o animal, de manera que el fluido de HMWHA transporta el agente bioactivo al ojo.

45 Un aspecto específico de la invención proporciona un ODS de la invención para usar en un método para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición o la recurrencia de un trastorno ocular en un sujeto humano o animal, comprendiendo el método la coadministración tópica del ODS en la superficie ocular de un sujeto humano o animal, en donde el fluido de HMWHA transporta el agente bioactivo al ojo y el trastorno ocular es el glaucoma o la hipertensión ocular.

En algunas realizaciones, no se administran potenciadores de la penetración por vía tópica en la superficie ocular, ya sea en la misma formulación que el HMWHA y/o el agente bioactivo, o en una formulación de separación antes, durante y/o después de la administración tópica del HMWHA y/o el agente bioactivo.

50 En algunas realizaciones, un vehículo de transporte que consiste en, o consiste esencialmente en, el fluido de HMWHA, se administra por vía tópica en la superficie ocular, en donde el fluido de HMWHA es capaz de transportar el uno o más agentes bioactivos al ojo (p. ej., a través de uno o más de: el epitelio de la superficie ocular, el glucocáliz y la bicapa lipídica de las células epiteliales apicales de la superficie ocular y la barrera paracelular a la matriz extracelular (ECM)).

En algunas realizaciones, el fluido de HMWHA se coadministra por vía tópica con un agente bioactivo en la superficie ocular de un sujeto humano o animal, y el fluido de HMWHA transporta el agente bioactivo al ojo. El fluido de HMWHA y el agente bioactivo se pueden coadministrar por vía tópica como formulaciones separadas, de forma simultánea o consecutiva en cualquier orden. Si se coadministran simultáneamente, el fluido de HMWHA y el agente bioactivo se pueden coadministrar en formulaciones separadas, o se pueden coadministrar juntos en una sola formulación como un ODS de la invención.

Ya sea que el HMWHA se coadministre con el agente bioactivo en la misma formulación, como un ODS o en formulaciones separadas, el fluido de HMWHA se coadministra por vía tópica en la superficie ocular del ojo en una cantidad, y durante un período de tiempo, suficiente para actuar como un vehículo de transporte y transportar el agente bioactivo al ojo. En algunas realizaciones, el fluido de HMWHA se coadministra por vía tópica en la superficie ocular del ojo en una cantidad, y durante un período de tiempo, suficiente para transportar el agente bioactivo a través del epitelio de la superficie ocular. En algunas realizaciones, el fluido de HMWHA se coadministra por vía tópica en la superficie ocular del ojo en una cantidad, y durante un período de tiempo, suficiente para transportar el agente bioactivo a través del epitelio de la superficie ocular y a través del glucocáliz y la bicapa lipídica de las células epiteliales apicales de la superficie ocular. En algunas realizaciones, el fluido de HMWHA se coadministra por vía tópica en la superficie ocular del ojo en una cantidad, y durante un período de tiempo, suficiente para transportar el agente bioactivo a través de la barrera paracelular a la matriz extracelular (ECM).

En algunas realizaciones, el HMWHA o el ODS se formulan para la administración tópica en la superficie ocular en forma de colirio, lavado ocular o lente de contacto (p. ej., corneal o escleral).

En algunas realizaciones, el trastorno ocular se selecciona de entre el glaucoma (incluyendo glaucoma de tensión baja, tensión normal y tensión alta), hipertensión ocular, alergia, inflamación crónica, trastorno de la superficie ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD; atrófica (no exudativa o seca) o neovascular (exudativa o húmeda)), degeneración macular juvenil (p. ej., enfermedad de Stargardt), telangiectasia macular, maculopatía (p. ej., maculopatía relacionada con la edad) [ARM] y maculopatía diabética [DMP] [incluyendo DMP isquémica parcial]), edema macular (p. ej., edema macular diabético [DME, incluyendo DME clínicamente significativo, DME focal y DME difuso], síndrome de Irvine-Gass [edema macular posoperatorio] y edema macular tras RVO [incluyendo RVO central y RVO de rama]), retinopatía (p. ej., retinopatía diabética [DR, incluyendo en pacientes con DME], vitreoretinopatía proliferativa [PVR], retinopatía de Purtscher y retinopatía por radiación), oclusión arterial de la retina (RAO, p. ej., RAO central y de rama), oclusión venosa de la retina (RVO, p. ej., RVO central [incluyendo RVO central con edema macular cistoide {CME}] y RVO de rama [incluyendo RVO de rama con CME]), hipertensión ocular, retinitis (p. ej., enfermedad de Coats [retinitis exudativa] y retinitis pigmentosa [RP]), la coriorretinitis, coroiditis (p. ej., coroiditis serpigínosa), uveítis (incluyendo uveítis anterior, uveítis intermedia, uveítis posterior con o sin CME, panuveítis y uveítis no infecciosa), desprendimiento de retina (p. ej., en la enfermedad de von Hippel-Lindau), desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (RPE), distrofias de bastones o/y conos y enfermedades asociadas con un aumento del almacenamiento o acumulación de lípidos intracelulares o extracelulares además de la AMD.

En algunas realizaciones, el trastorno ocular es el glaucoma o la hipertensión ocular, y el agente bioactivo es el latanoprost. En algunas realizaciones, el ODS de la invención comprende además un análogo de prostaglandina u otro agente antiglaucoma que reduce la presión intraocular (p. ej., reduciendo la producción de humor acuoso o aumentando la descarga del humor acuoso de los compartimentos intraoculares). En algunas realizaciones, el fármaco antiglaucoma es un agente farmacológico seleccionado de entre un agente miótico o colinérgico (p. ej., pilocarpina o eserina), un antagonista beta adrenérgico o "betabloqueante" (p. ej., maleato timolol o betaxolol), un agonista alfa adrenérgico (p. ej., epinefrina o depiveprina), un inhibidor de la anhidrasa carbónica (p. ej., dorzolamida), un inhibidor de la rho quinasa (p. ej., netarsudil) y un profármaco de prostaglandina F2a.

En algunas realizaciones, el agente bioactivo está presente en una concentración menor que la que es eficaz para tratar y/o prevenir el trastorno ocular sin el HA (es decir, en ausencia del HA o con el agente bioactivo solo). Por ejemplo, cuando el agente bioactivo comprende un análogo de prostaglandina tal como el latanoprost, el análogo de prostaglandina está presente en una concentración menor que la que es eficaz para tratar y/o prevenir la hipertensión ocular o el glaucoma sin el HA.

En algunas realizaciones, el análogo de prostaglandina es el latanoprost y está presente en una concentración de menos de 50 microgramos por mililitro (menos de 50 µg/ml). En algunas realizaciones, el latanoprost está presente en una concentración de menos de 0,005 % en peso respecto al volumen total de la composición oftálmica (p/v). En algunas realizaciones, el latanoprost está presente en una concentración de menos de 30 microgramos por mililitro. En algunas realizaciones, el latanoprost está presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 2 microgramos por mililitro a aproximadamente 45 microgramos por mililitro, de aproximadamente 10 microgramos por mililitro a aproximadamente 40 microgramos por mililitro, de aproximadamente 15 microgramos por mililitro a aproximadamente 25 microgramos por mililitro, o de aproximadamente 20 microgramos por mililitro a aproximadamente 25 microgramos por mililitro. En algunas realizaciones, el latanoprost está presente en una concentración de aproximadamente 20 microgramos por mililitro.

Según la invención, el ODS contiene latanoprost. El ODS puede comprender además un análogo de prostaglandina que es un análogo de F2a, tal como travoprost, bimatoprost, tafluprost, prostaglandina F2a-etanolamida, biatoprost

(ácido libre)-d4, bimatoprost-dj, latanoprost etilamida, unoproston, éster isopropílico de unoproston o una combinación de dos o más de los anteriores. Según la invención, el ODS comprende al menos latanoprost como agente bioactivo.

5 En algunas realizaciones, el ODS comprende latanoprost y el latanoprost está presente en una concentración en el intervalo de aproximadamente 20 microgramos por mililitro a aproximadamente 25 microgramos por mililitro. En algunas realizaciones, el ODS comprende latanoprost y el latanoprost está presente en una concentración de aproximadamente 20 microgramos por mililitro.

10 El ODS de la invención puede contener un análogo de prostaglandina adicional. En algunas realizaciones, el análogo de prostaglandina adicional es bimatoprost y está presente en una concentración de menos de 100 microgramos por mililitro (menos de 100 µg/ml). En algunas realizaciones, el bimatoprost está presente en una concentración de menos de 90 microgramos por mililitro. En algunas realizaciones, el bimatoprost está presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 5 microgramos por mililitro a aproximadamente 90 microgramos por mililitro, de aproximadamente 10 microgramos por mililitro a aproximadamente 80 microgramos por mililitro, de aproximadamente 20 microgramos por mililitro a aproximadamente 70 microgramos por mililitro, o de aproximadamente 20 microgramos por mililitro a aproximadamente 60 microgramos por mililitro. En algunas realizaciones, el bimatoprost está presente en una concentración de aproximadamente 50 microgramos por mililitro.

20 En algunas realizaciones, el análogo de prostaglandina adicional es travoprost y está presente en una concentración de menos de 30 microgramos por mililitro (menos de 30 µg/ml). En algunas realizaciones, el travoprost está presente en una concentración de menos de 25 microgramos por mililitro. En algunas realizaciones, el travoprost está presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 2 microgramos por mililitro a aproximadamente 25 microgramos por mililitro, de aproximadamente 3 microgramos por mililitro a aproximadamente 25 microgramos por mililitro, de aproximadamente 5 microgramos por mililitro a aproximadamente 20 microgramos por mililitro, o de aproximadamente 10 microgramos por mililitro a aproximadamente 15 microgramos por mililitro. En algunas realizaciones, el travoprost está presente en una concentración de aproximadamente 15 microgramos por mililitro.

25 En algunas realizaciones, el análogo de prostaglandina adicional es tafluprost y está presente en una concentración de menos de 15 microgramos por mililitro (menos de 15 µg/ml). En algunas realizaciones, el tafluprost está presente en una concentración de menos de 12 microgramos por mililitro. En algunas realizaciones, el tafluprost está presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 1 microgramo por mililitro a aproximadamente 12 microgramos por mililitro, de aproximadamente 2 microgramos por mililitro a aproximadamente 10 microgramos por mililitro, de aproximadamente 2 microgramos por mililitro a aproximadamente 10 microgramos por mililitro, o de aproximadamente 3 microgramos por mililitro a aproximadamente 9 microgramos por mililitro. En algunas realizaciones, el tafluprost está presente en una concentración de aproximadamente 7,5 microgramos por mililitro.

35 En algunas realizaciones, el análogo de prostaglandina adicional es unoprost y está presente en una concentración de menos de 1500 microgramos por mililitro (menos de 1500 µg/ml). En algunas realizaciones, el unoprost está presente en una concentración de menos de 1350 microgramos por mililitro. En algunas realizaciones, el unoprost está presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 50 microgramos por mililitro a aproximadamente 1350 microgramos por mililitro, de aproximadamente 100 microgramos por mililitro a aproximadamente 1200 microgramos por mililitro, de aproximadamente 200 microgramos por mililitro a aproximadamente 1000 microgramos por mililitro, o de aproximadamente 250 microgramos por mililitro a aproximadamente 900 microgramos por mililitro. En algunas realizaciones, el unoprost está presente en una concentración de aproximadamente 750 microgramos por mililitro.

Preferiblemente, el HMWHA transporta el agente bioactivo al sitio anatómico dentro del ojo donde existe o puede desarrollarse potencialmente el trastorno ocular, y/o al tejido dentro del ojo que está afectado por el trastorno ocular o que puede estar potencialmente afectado por el trastorno ocular.

45 En algunas realizaciones, el trastorno ocular es un trastorno del segmento anterior del ojo, y el HMWHA transporta el agente bioactivo al segmento anterior del ojo.

En algunas realizaciones, el trastorno ocular es un trastorno del segmento posterior del ojo, y el HMWHA transporta el agente bioactivo al segmento posterior del ojo.

50 El trastorno ocular puede estar en cualquier fase y puede ser un trastorno agudo o un trastorno crónico. Por ejemplo, el HMWHA y el agente bioactivo pueden coadministrarse en una fase temprana, fase intermedia o fase avanzada del trastorno ocular. El trastorno ocular puede ser de cualquier gravedad (p. ej., leve, moderado o grave).

En algunas realizaciones, el sujeto al que se coadministran por vía tópica el fluido de HMWHA y el agente bioactivo es un niño menor de 18 años (p. ej., bebé, adolescente o joven). En otras realizaciones, el sujeto es un adulto.

55 Para realizaciones terapéuticas en las que el sujeto tiene el trastorno ocular en el momento de la coadministración, el método de tratamiento puede incluir una etapa de identificación del sujeto como uno que tiene el trastorno ocular antes de la coadministración tópica del fluido de HMWHA y el agente bioactivo. El sujeto puede identificarse diagnosticando al sujeto el trastorno ocular usando una o más pruebas y/o exámenes de diagnóstico. Por ejemplo, el glaucoma puede

- detectarse mediante una o más técnicas de tonometría (medición de la presión intraocular), oftalmoscopia (examen del nervio óptico), perimetría (una prueba del campo visual que produce un mapa del campo de visión del sujeto, para identificar así áreas de pérdida de visión), gonioscopia (que determina si el ángulo donde el iris se une a la córnea es abierto y ancho o estrecho y cerrado) y paquimetría (medición del grosor de la córnea). La presión intraocular es la mejor medida para evaluar el estado de la hipertensión ocular o el glaucoma y los cambios en los mismos, tales como la progresión, estabilización o mejora (Konstas AG et al., *Expert Opinion On Drug Safety*, abril de 2021; 20(4): 453-466; Kass MA et al., *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(5): 558-566; y Allis K et al., *Cureus.* noviembre de 2020; 12(11): e11686). La presión intraocular se puede medir usando un tonómetro de aplanación de Goldmann, que es el instrumento estándar de referencia para la medición de la presión intraocular.
- 5 Opcionalmente, el sujeto se vigila una o más veces durante y/o después del tratamiento, y los resultados se pueden comparar con los resultados anteriores para evaluar el estado y el progreso del tratamiento del trastorno ocular.
- Opcionalmente, el método incluye una etapa, antes de la administración del fluido de HMWHA, de identificación del sujeto como uno que tiene uno o más signos o síntomas del trastorno ocular. Por ejemplo, en el caso del glaucoma, los signos y síntomas varían dependiendo del tipo y fase del trastorno. Por ejemplo, en el glaucoma de ángulo abierto, algunos signos y síntomas incluyen puntos ciegos desiguales en la visión lateral (periférica) o central del sujeto, con frecuencia en ambos ojos; y la visión de túnel en las fases avanzadas. En el glaucoma agudo de ángulo cerrado, algunos signos y síntomas incluyen dolor de cabeza intenso, dolor ocular, náuseas y vómitos, visión borrosa, halos alrededor de las luces y enrojecimiento de los ojos.
- 15 También se describe en el presente documento un kit que puede usarse para llevar a cabo los métodos descritos en el presente documento, es decir, el método para administrar un agente bioactivo en el ojo y el método para tratar, prevenir o retrasar la aparición o la recurrencia de un trastorno ocular. El kit comprende el fluido de HMWHA descrito en el presente documento y, opcionalmente, uno o más agentes bioactivos. Si se incluye, el agente bioactivo se puede envasar junto con el fluido de HMWHA dentro del mismo recipiente, separado del fluido de HMWHA, envasados en recipientes separados. Por lo tanto, el kit puede venir con uno o más agentes bioactivos en un recipiente separado del de HMWHA, o juntos en el mismo recipiente (p. ej., "premezclados"). Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas, envases blíster, etc. Los recipientes pueden estar formados de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.
- 20 El kit puede incluir un agente de administración (por separado o en asociación con el fluido) que debe ponerse en contacto con la superficie ocular u otra parte del ojo. Por ejemplo, el kit puede incluir partículas (p. ej., micropartículas o nanopartículas) que están recubiertas con el fluido y/o liberan el fluido sobre la superficie ocular.
- 25 Opcionalmente, el kit puede incluir un dispositivo para dispensar colirios (p. ej., un cuentagotas para el ojo), que puede servir o no como un recipiente para el fluido de HMWHA en el kit antes de acceder al envasado exterior del kit (p. ej., abrirlo), es decir, el dispositivo dispensador del colirio puede funcionar para contener el fluido proporcionado en el kit al que no se ha accedido (no abierto), o puede estar vacío y recibir el fluido después de acceder al kit. Opcionalmente, el kit puede incluir una etiqueta o prospecto con instrucciones impresas o digitales para el uso del kit, p. ej., para llevar a cabo los métodos de la invención.
- 30 Los kits pueden incluir material de envasado que está compartimentado para recibir uno o más recipientes, tales como viales, tubos y similares, incluyendo cada uno de los recipientes uno de los elementos separados que se van a usar en un método descrito en el presente documento. Los materiales de envasado para usar en el envasado de productos farmacéuticos incluyen, solo a modo de ejemplo, los de las patentes de EE. UU. N.º 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, envases blíster, frascos, tubos, bombas, bolsas, viales, recipientes sellados herméticamente, jeringas, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento previstos.
- 35 Un kit puede incluir uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de varios materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario para el uso de las composiciones descritas en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de dichos materiales incluyen, pero no se limitan a, tampones, diluyentes, vehículo, envase, recipiente, vial y/o tubos, etiquetas que indican el contenido y/o instrucciones de uso, y prospectos con instrucciones de uso.
- 40 Puede haber una etiqueta sobre o asociada con el recipiente. Una etiqueta puede estar sobre un recipiente cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están adheridos, moldeados o grabados en el propio recipiente; una etiqueta puede estar asociada con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o soporte que también contiene el recipiente, p. ej., como un prospecto. Se puede usar una etiqueta para indicar que el contenido se va a usar para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también puede indicar instrucciones para el uso del contenido, tal como en los métodos descritos en el presente documento.
- 45 En algunos casos, el fluido de HMWHA se puede presentar en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen una composición descrita en el presente documento. El envase puede contener, por ejemplo, una lámina metálica o plástica, tal como un envase blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración.
- 50
- 55

Preparación de fluido de HMWHA

El ácido hialurónico del fluido tiene una viscosidad intrínseca de al menos 2,5 m<sup>3</sup>/kg (es decir, 2,5 m<sup>3</sup>/kg o mayor) y preferiblemente una concentración de < 0,2 % p/v. En algunas realizaciones, el ácido hialurónico tiene una viscosidad intrínseca de al menos 2,9 m<sup>3</sup>/kg (2,9 m<sup>3</sup>/kg o mayor).

5 La viscoelasticidad se define como las características de un fluido que tiene propiedades tanto viscosas como elásticas. La viscosidad de cizalladura cero se determina como la viscosidad de meseta de cizalladura constante a una velocidad de cizalladura decreciente. Para formulaciones altamente viscosas, se prefiere la medición con un reómetro de esfuerzo controlado.

10 La relación entre el peso molecular y la viscosidad intrínseca  $[\eta]$  en m<sup>3</sup>/kg se obtiene mediante la ecuación de Mark-Houwink:

$$[\eta] = k \cdot (M_{rm})^a$$

siendo  $M_{rm}$  la masa molecular en MDa

y los coeficientes

$$k = 1,3327 \cdot 10^{-4}$$

15 y

$$a = 0,6691$$

cuyos valores para k y a se han considerado los más predictivos.

20 El fluido de HMWHA puede producirse por: esterilización de la línea de llenado; adición de agua purificada o agua para inyección (WFI) a un tanque de mezcla de acero inoxidable; adición de sales mientras se mezcla; adición lentamente de HA y mezcla hasta lograr una solución/fluido homogéneo; opcionalmente, adición de uno o más agentes bioactivos; ajuste del valor del pH añadiendo NaOH o HCl, si es necesario, mientras se continúa con el procedimiento de mezcla; transferencia de la solución sobre un cartucho de filtro de tamaño de poro de 1 μm a un tanque de retención estéril; y carga asépticamente de la solución mediante filtración estéril en el envase primario estéril (monodosis o vial). En el caso de las monodosis, esto puede hacerse mediante un procedimiento de soplado, llenado y sellado (BFS).

25 Preferiblemente, el fluido de HMWHA está al menos esencialmente exento de mucina o, en otras palabras, tiene una concentración de mucina de < 0,3 % p/v. Esto significa que el comportamiento o propiedades del flujo se alcanzan o ajustan esencialmente mediante el hialuronano y no mediante la mucina presente de forma natural en el fluido lagrimal del sujeto y que es el principal responsable del comportamiento del flujo del mismo.

30 Se prefiere que si se añaden sustancias que aumentan la viscosidad, se añadan hacia, o durante, o como una etapa final. La mezcla se lleva a cabo para así alcanzar una mezcla homogénea. Como alternativa o además, se prefiere proporcionar inicialmente agua purificada o agua para inyección como base, y luego, opcionalmente, se añaden primero electrolitos, tampones y sustancias que no aumentan la viscosidad al agua purificada o al agua para inyección.

El HA se describe con más detalle en la monografía de la Farmacopea Europea 9.0, página 3583 (Hialuronato de sodio).

35 En una realización, el fluido usado en el sistema de administración de fármacos oftálmicos (ODS), métodos y kit de la invención tiene las características indicadas en la Tabla 1:

Tabla 1.

Característica	Especificación	Métodos de ensayo
Aspecto	solución transparente e incolora, exenta de impurezas visibles	Ph. Eur.
valor de pH	6,8 - 7,6	Ph. Eur.
Osmolalidad	240 - 330 mosmol/kg	Ph. Eur.
Concentración de HA	0,10 - 0,19 % p/v	Ph. Eur.
Concentración de NaCl	7,6 - 10,5 g/l	Ph. Eur.
Esterilidad	Estéril	Ph. Eur.
Concentración de fosfato	1,0 - 1,4 mmol/l	Ph. Eur.

## Definiciones

El término "un", "una", "el", "la" y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse como que cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. Así, por ejemplo, la referencia a "una célula" o "un agente bioactivo" debe interpretarse como que cubre o abarca tanto una célula singular o bioactivo singular como una pluralidad de células y una pluralidad de agentes bioactivos, a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente. Del mismo modo, la palabra "o" pretende incluir "y" a menos que el contexto indique claramente lo contrario. La abreviatura "p. ej." deriva de "por ejemplo", y se usa en el presente documento para indicar un ejemplo no limitante. Por lo tanto, la abreviatura "p. ej." es sinónimo del término "por ejemplo".

Los términos "que comprende", "que incluye", "que tiene" y "que contiene" (y sus variaciones gramaticales) son intercambiables y son términos abiertos (inclusivos) que no excluyen la presencia de uno o más elementos, ingredientes o etapas del procedimiento adicionales que no se mencionan explícitamente, mientras que el término "que consiste en" y sus variaciones gramaticales son términos cerrados que excluyen la presencia de cualquier otro elemento, etapa o ingrediente adicional que no se indique explícitamente. La expresión "que consiste esencialmente en" y sus variaciones gramaticales son términos parcialmente abiertos que no excluyen la presencia de uno o más elementos, ingredientes o etapas adicionales, siempre que estos elementos, ingredientes o etapas adicionales no afecten esencialmente a las propiedades básicas y novedosas de la invención. Por consiguiente, el término transitorio "que comprende" (o variaciones gramaticales tales como "comprende/comprenden") incluye los términos "que consiste en", así como las expresiones "que consiste esencialmente en" y sus variaciones gramaticales. Los términos/frases transitorios (y cualquiera de sus variaciones gramaticales) "que comprende", "comprende", "comprenden", "que consiste esencialmente en", "consiste esencialmente en", "que consiste en" y "consiste en" se pueden usar indistintamente para unir el significado específico asociado a cada término.

El término "coadministrar" en el contexto de la coadministración de HMWHA y uno o más agentes bioactivos se refiere a la administración tópica del fluido de HMWHA y uno o más agentes bioactivos en la superficie ocular, de forma simultánea o consecutiva en cualquier orden, dentro de la misma composición o composiciones separadas. Si se administran consecutivamente, el fluido de HMWHA y el uno o más agentes bioactivos se administran suficientemente cerca en el tiempo para que el HMWHA contribuya al transporte del uno o más agentes bioactivos al ojo.

La expresión "cantidad eficaz" en el contexto del fluido administrado de la invención significa la cantidad de fluido necesaria para obtener un resultado deseado, tal como la cantidad necesaria para transportar un agente bioactivo al ojo.

El término "aislado", cuando se usa como modificador de una composición, significa que las composiciones se preparan mediante intervención humana o se separan de su entorno natural in vivo. En general, las composiciones así separadas están sustancialmente exentas de uno o más materiales con los que normalmente se asocian en la naturaleza, por ejemplo, una o más proteínas, ácidos nucleicos, lípidos, carbohidratos, membranas celulares. Una molécula "sustancialmente pura" se puede combinar con una o más de otras moléculas. Por lo tanto, la expresión "sustancialmente puro" no excluye combinaciones de composiciones. La pureza sustancial puede ser al menos aproximadamente 60 % o más de la molécula en masa. La pureza también puede ser de aproximadamente 70 % u 80 % o más, y puede ser mayor, por ejemplo, 90 % o más. La pureza se puede determinar mediante cualquier método apropiado, incluyendo, por ejemplo, espectroscopía UV, cromatografía (p. ej., HPLC, fase gaseosa), electroforesis en gel (p. ej., tinción con plata o Coomassie) y análisis de secuencias (para ácidos nucleicos y péptidos).

Como se usa en el presente documento, la expresión "ácido hialurónico" (HA) se refiere al glicosaminoglicano compuesto por repeticiones de disacárido de N-acetilglucosamina y ácido glucurónico que se encuentra en la naturaleza, también conocido como hialuronano (p. ej., el polímero de glicosaminoglicano de cadena lineal compuesto por unidades repetitivas del disacárido [-ácido D-glucurónico-b1,3-N-acetil-D-glucosaminoglucamina-b1,4-]n), así como derivados de hialuronano que tienen modificaciones químicas tales como ésteres de hialuronano, derivados de amida, derivados de alquilamina, formas de hialuronanos de bajo peso molecular y de alto peso molecular, y formas reticuladas tales como los hilanos. Por lo tanto, la cadena de disacáridos puede ser lineal o no lineal. El hialuronano se puede reticular uniendo agentes de reticulación tales como tioles, metacrilatos, hexadecilamidas y tiraminas. El hialuronano también se puede reticular directamente con formaldehído y divinilsulfona. Los ejemplos de hilanos incluyen, pero no se limitan a, hilano A, hilano B e hilano G-F 20 (Hargittai M y I Hargittai, "More Conversations with Hyaluronan Scientists," de Hyaluronan - *From Basic Science to Clinical Applications*, Balazs EA, Ed., Vol. 3, 2011, PubMatrix, Edgewater, NJ; Cowman MK et al., *Carbohydrate Polymers* 2000, 41:229-235; Takigami S et al., *Carbohydrate Polymers*, 1993, 22:153-160; Balazs EA et al., "Hyaluronan, its cross-linked derivative-Hylan-and their medical applications", en *Cellulosics Utilization: Research and Rewards in Cellulosics*, Actas de la Conferencia Internacional de Nisshinbo sobre la utilización de la celulosa en el futuro cercano (Eds Inagaki, H y Phillips GO), Elsevier Applied Science (1989), NY, págs. 233-241; Koehler L et al., *Scientific Reports*, 2017, 7, artículo n.º 1210; y Pavan M et al., *Carbohydr Polym*, 2013, 97 (2): 321-326).

El término "ácido hialurónico" o HA incluye el propio HA y sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como el hialuronato de sodio. El HA se puede formular en formas de sal farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de HA se pueden preparar usando técnicas convencionales.

La expresión "alto peso molecular" o "HMW" en el contexto del ácido hialurónico de la invención se refiere al ácido hialurónico que tiene una viscosidad intrínseca de al menos 2,5 m<sup>3</sup>/kg (es decir, 2,5 m<sup>3</sup>/kg o mayor) determinada por el método de la Farmacopea Europea 9.0, "Hialuronato de sodio", página 3584. En resumen, la viscosidad intrínseca  $[\eta]$  se calcula mediante análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de Martin:  $\text{Log}_{10} (\eta_r - 1/c) = \log_{10} [\eta] + k[\eta]c$ . En algunas realizaciones, el ácido hialurónico de alto peso molecular tiene una viscosidad intrínseca de al menos 2,9 m<sup>3</sup>/kg (es decir, 2,9 m<sup>3</sup>/kg o mayor).

Como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno ocular" o "trastorno del ojo" pretende incluir en general cualquier anomalía del ojo (p. ej., enfermedad, afección, traumatismo) que pueda beneficiarse del agente bioactivo coadministrado (terapéutica o profilácticamente). El trastorno puede estar en cualquier fase y puede ser un trastorno agudo o trastorno crónico. Por ejemplo, el HMWHA y el agente bioactivo pueden coadministrarse en una fase temprana, fase intermedia o fase avanzada del trastorno ocular. El trastorno puede ser de cualquier gravedad (p. ej., leve, moderado o grave). En algunas realizaciones, el trastorno ocular es un trastorno del segmento anterior, del segmento posterior o de ambos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "superficie ocular" se refiere a la córnea y la conjuntiva, y a partes de las mismas, incluyendo la conjuntiva que cubre los párpados superior e inferior. El fluido de HMWHA y uno o más agentes bioactivos se pueden coadministrar por vía tópica en una o más partes de la superficie ocular, incluyendo, por ejemplo, toda la superficie ocular.

Como se usa en el presente documento, la expresión "potenciador de la penetración" se refiere a un agente que es capaz de potenciar la administración de un agente bioactivo, tal como un fármaco, a través de membranas de permeabilidad limitada o de otro modo impermeables, tales como la córnea, por cualquier mecanismo de acción, tal como actuando sobre el epitelio. Los potenciadores de la penetración pueden ser cualquier clase de sustancia que funcione como un potenciador de la penetración como se describe anteriormente. Por ejemplo, un potenciador de la penetración puede ser una molécula farmacológica o producto biológico, puede ser un producto natural o producido artificialmente y puede actuar por cualquier mecanismo para potenciar la penetración, ya sea por sí mismo o en cooperación con otro agente. Ejemplos específicos de potenciadores de la penetración y clases de potenciadores de la penetración se identifican en Moiseev, R.V., et al., *Penetration Enhancers in Ocular Drug Delivery. Pharmaceuticals*, 2019. 11(7). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, una ciclodextrina, agente quelante, conservante (tal como cloruro de benzalconio), tensioactivo, éter corona, ácido biliar, sal biliar, péptido que penetra en las células y otros compuestos anfífilos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácidos como de bases. Se pretende que una sal farmacéuticamente aceptable de HA o uno cualquiera de los otros compuestos descritos en el presente documento abarque todas y cada una de las formas de sales farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas descritas en el presente documento son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanólicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanólicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Por lo tanto, las sales de ejemplo incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinato suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S. M. et al. [29]). Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos se pueden preparar poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con los métodos y técnicas con los que esté familiarizado un experto en la técnica.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-

5 dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, N-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véase Berge et al., véase antes. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal sódica (véase "Hialuronato de sodio" en la página 3583 de la Farmacopea Europea 9.0).

10 Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto", "paciente" e "individuo" se refieren a un animal humano o no humano. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un pájaro o pez. Por lo tanto, los métodos pueden llevarse a cabo en el entorno médico y en el entorno veterinario. El sujeto animal no humano puede ser, por ejemplo, una mascota o un modelo animal de una enfermedad ocular o no ocular. En algunas realizaciones, el sujeto es un adulto humano. En otras realizaciones, el sujeto es un niño menor de 18 años (p. ej., bebé, adolescente o joven).

15 La frase "administración tópica" se usa en el presente documento en su sentido convencional para referirse a la administración tópica en el sitio anatómico deseado, tal como la superficie ocular. El fluido que comprende ácido hialurónico de alto peso molecular se puede aplicar directa o indirectamente en la superficie ocular de cualquier manera que permita que una cantidad eficaz del fluido y la superficie ocular entren en contacto. Por ejemplo, el fluido se puede aplicar directamente en la superficie ocular, tal como mediante colirios o lavado, o aplicar indirectamente mediante un agente de administración (es decir, un agente de administración de fluido) que se pone en contacto con la superficie ocular u otra parte del ojo. Un ejemplo de un agente de administración es una partícula (p. ej., micropartículas o nanopartículas) que está recubierta con el fluido y/o libera el fluido sobre la superficie ocular. Dichas partículas pueden estar compuestas de diversos materiales, tales como polímeros naturales o sintéticos. En algunas realizaciones, el propio agente de administración puede administrarse en forma de gotas.

20 Los términos "trata", "tratar" y "tratamiento" incluyen aliviar, mejorar, inhibir el progreso, revertir o anular una afección médica, tal como un trastorno ocular, o uno o más síntomas o complicaciones asociados con la afección, y aliviar, mejorar o erradicar una o más causas de la afección.

25 La invención se describe solo a modo de ejemplo mediante las realizaciones de la descripción y los dibujos y no se limita a las mismas, sino que incluye todas las variaciones, modificaciones, sustituciones y combinaciones que el experto pueda extraer de los documentos completos de esta solicitud en consideración y/o en combinación con sus conocimientos específicos.

30 Los siguientes son ejemplos que ilustran procedimientos para poner en práctica la invención. Estos ejemplos no deben interpretarse como limitantes. Todos los porcentajes son en peso y todas las proporciones de la mezcla de disolventes son en volumen, a menos que se indique lo contrario.

35 Ejemplo 1 - Comparación de una combinación de latanoprost y ácido hialurónico de alto peso molecular con latanoprost solo en la reducción de la presión intraocular

#### Materiales y métodos

40 Se usó una solución estéril a granel para la producción del colirio COMFORT SHIELD® MDS (i.com medical GmbH, Múnich, Alemania) como vehículo para la preparación de la solución a granel de latanoprost prototipo (PLBS). El vehículo contenía 0,15 % p/v de hilano A (HA con viscosidad intrínseca de 2,9 m<sup>3</sup>/kg) disuelto en una solución salina tamponada con fosfato (NaCl 8,035 g/l; Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2 mmol/l; pH 7,4). El latanoprost se obtuvo de Yonsung Fine Chemicals Co. Ltd., Gyeonggi-do, República de Corea. La PLBS fue preparada por Medi-pharm Laboratorium GmbH, Falkensee, Alemania, disolviendo 20±1 µg/ml de latanoprost en el vehículo.

45 Los frascos estériles de 10 ml con dispensador oftálmico de compresión (OSD, por sus siglas en inglés *Ophthalmic Squeeze Dispenser*) se obtuvieron de Aptar Radolfzell GmbH, Radolfzell, Alemania. Medi-pharm Laboratorium GmbH preparó dos lotes de muestras de ensayo de latanoprost prototipo (PLTS-A) para el cribado de estabilidad mediante carga asépticamente de 9 ml de PLBS en frascos Aptar y cerrándolos con el dispensador OSD. Los frascos blandos estériles NOVELIA® de 11 ml y los cuentagotas PUREFLOW® 1500 con un diámetro de válvula de 1,6 se obtuvieron en Nemera, La Verpillière, Francia. Pharmpur GmbH, de Königsbrunn, Alemania, preparó muestras de ensayo de latanoprost prototipo (PLTS-N) para la autoprueba de PIO mediante carga asépticamente de 10 ml de PLBS en frascos estériles de Novelia y cerrándolos con los cuentagotas. Estas muestras de ensayo tenían que mantenerse en posición vertical para minimizar el contacto entre la solución y el cuentagotas, ya que el latanoprost tiene tendencia a adsorberse en las partes de silicona contenidas en el cuentagotas. La concentración de latanoprost en el frasco de PLTS-N usado para la autoprueba era de 19 µg/ml.

55 El colirio XALATAN® (PFIZER OFG Germany GmbH, Berlín, Alemania) que contenía latanoprost 50 µg/ml, cloruro de benzalconio 0,2 mg/ml y fosfatos 6,3 mg/ml se usó como muestra comparativa en la autoprueba de PIO.

El colirio de hilano A al 0,15 % COMFORT SHIELD® MDS (i.com medical GmbH, Múnich, Alemania), compuesto por el vehículo de las muestras de ensayo de latanoprost prototipo, se usó como control y durante el período de lavado

de la autoprueba de PIO.

Sujeto de ensayo

5 El sujeto de ensayo (TS) es un varón de 71 años con una superficie ocular sana, sin antecedentes de traumatismo ocular o cirugía ocular ni uso de colirios con conservantes, con hipertensión ocular no tratada no asociada con glaucoma.

Métodos

10 En un ensayo previo, se añadieron 25 µg/ml y 50 µg/ml de latanoprost al vehículo y la solución se agitó durante 18 horas a 40°C. El contenido de latanoprost se determinó por HPLC usando una columna Hypersil BDS C18 de 5 µg, 150,0x4,0 mm (VDS optilab) y un detector UV (200 nm). Independientemente de la cantidad inicial, se encontró que se habían disuelto 20,8 µg/ml de latanoprost en el vehículo, en comparación con una solubilidad de 12,9 µg/ml de latanoprost en agua (PubChem Compound Summary para CID 5311221, Latanoprost. Centro Nacional de Información Biotecnológica).

15 Las muestras de dos lotes de PLTS-A se almacenaron durante seis meses a temperatura ambiente (15-25°C), a 2-8°C, a 25°C/60 % de humedad relativa (HR) y a 40°C/75 % de HR. Inicialmente, después de 4 semanas, después de 3 meses y después de 6 meses, las muestras se inspeccionaron visualmente para determinar su aspecto (trasparencia) y ausencia de partículas, y se analizaron el valor de pH, contenido de latanoprost y pérdida de peso.

20 Durante la autoprueba se midió la PIO usando un tonómetro de rebote portátil iCareHome modelo TA022 diseñado para uso propio (Icare Finland Oy, Vantaa, Finlandia) (Liu, J., et al., Icare Home Tonometer: A Review of Characteristics and Clinical Utility. *Clin Ophthalmol*, 2020. 14: págs. 4031-4045). Se tomaron medidas por triplicado y se anotó el valor promedio.

25 Se sabe que la PIO fluctúa ampliamente durante el período de 24 horas (circadiano) y, además, que el momento del máximo de la PIO varía de un paciente a otro (Barkana, Y., et al., Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2006. 124(6): págs. 793-7; Mansouri, K., et al., Review of the measurement and management of 24-hour intraocular pressure in patients with glaucoma. *Surv Ophthalmol*, 2020. 65(2): págs. 171-186). Se sabe menos sobre la variabilidad de día a día (interdiaria) de la PIO. Por lo tanto, el TS midió la PIO de ambos ojos durante siete días consecutivos a las 08:00 (8 a.m.), 11:00 (11 a.m.), 15:00 (3 p.m.), 19:00 (7 p.m.) y 22:00 (10 p.m.). Se eligió la hora individual del máximo de la PIO del TS (11:00) para vigilar la PIO durante todo el ensayo de cribado.

30 Ocho semanas antes de la autoprueba, el TS aplicó una gota de colirio Comfort Shield (= vehículo) en cada ojo por la mañana y por la noche. La autoprueba duró un período de cinco semanas y la PIO de ambos ojos se midió diariamente a las 11:00. En las semanas 1, 3 y 4, el vehículo se aplicó por la mañana y por la noche. Durante las semanas 2 y 5, el vehículo solo se aplicó por la mañana (entre las 7:00 y las 8:00) y se instiló una gota de colirio de latanoprost en cada ojo entre las 19:00 y las 20:00 de la noche. Durante la semana 2 se aplicó el colirio XALATAN® (50 µg/ml de latanoprost), mientras que la semana 5 se instiló el colirio PLTS-N (19 µg/ml de latanoprost).

35 Resultados

Cribado de estabilidad

Los resultados del cribado de estabilidad para dos lotes de muestras de ensayo de latanoprost prototipo (PLTS-A) se resumen en las tablas 2 y 3.

Tabla 2. Resultados de los ensayos de estabilidad en PLTS-A, lote E030219

condiciones de almacenamiento	parámetro de ensayo	inicialmente	4 semanas	3 meses	6 meses
15-25 °C	aspecto	transparente	transparente	transparente	transparente
	partículas	no visibles	no visibles	no visibles	no visibles
	valor de pH	7,06	7,02	7,01	6,25
	contenido de latanoprost (µg/ml)	20,66	20,74	20,20	20,62
	pérdida de peso	0,00	0,19	0,71	2,55
2-8 °C	aspecto	transparente	transparente	transparente	transparente
	partículas	no visibles	no visibles	no visibles	no visibles
	valor de pH	7,06	6,99	7,03	6,38
	contenido de latanoprost (µg/ml)	20,66	20,56	20,68	18,68
	pérdida de peso	0,00	0,05	0,07	0,96

condiciones de almacenamiento	parámetro de ensayo	inicialmente	4 semanas	3 meses	6 meses
25°C/60 % de HR	aspecto	transparente	transparente	transparente	transparente
	partículas	no visibles	no visibles	no visibles	no visibles
	valor de pH	7,06	7,03	6,95	6,27
	contenido de latanoprost (µg/ml)	20,66	20,56	20,35	20,20
	pérdida de peso	0,00	0,37	1,78	4,80
40°C/75 % de HR	aspecto	transparente	transparente	transparente	transparente
	partículas	no visibles	no visibles	no visibles	no visibles
	valor de pH	7,06	6,96	6,66	5,81
	contenido de latanoprost (µg/ml)	20,66	18,96	18,43	11,64
	pérdida de peso	0,00	0,81	2,01	5,05

Tabla 3. Resultados de los ensayos de estabilidad en PLTS-A, lote E040219

condiciones de almacenamiento	parámetro de ensayo	inicialmente	4 semanas	3 meses	6 meses
15-25 °C	aspecto	transparente	transparente	transparente	transparente
	partículas	no visibles	no visibles	no visibles	no visibles
	valor de pH	7,06	7,04	7,03	6,22
	contenido de latanoprost (µg/ml)	20,88	20,30	20,15	20,11
	pérdida de peso	0,00	0,26	0,80	n.d.*
2-8 °C	aspecto	transparente	transparente	transparente	transparente
	partículas	no visibles	no visibles	no visibles	no visibles
	valor de pH	7,06	7,10	7,07	6,36
	contenido de latanoprost (µg/ml)	20,88	20,64	20,14	19,59
	pérdida de peso	0,00	0,04	0,07	n.d.
25°C/60 % de HR	aspecto	transparente	transparente	transparente	transparente
	partículas	no visibles	no visibles	no visibles	no visibles
	valor de pH	7,06	7,04	6,97	6,25
	contenido de latanoprost (µg/ml)	20,88	19,52	19,53	19,33
	pérdida de peso	0,00	0,31	0,84	n.d.
40°C/75 % de HR	aspecto	transparente	transparente	transparente	transparente
	partículas	no visibles	no visibles	no visibles	no visibles
	valor de pH	7,06	6,87	6,73	5,88
	contenido de latanoprost (µg/ml)	20,88	17,50	13,58	10,50
	pérdida de peso	0,00	0,61	1,61	n.d.

\* n.d. = no determinado

## Autopruueba de PIO

- 5 Con el fin de estudiar el ritmo circadiano individual y la variabilidad interdiaria, el TS realizó mediciones de la PIO durante siete días consecutivos. La PIO del TS alcanzó un máximo al final de la mañana, seguido de una disminución continua hasta la noche (véase la Tabla 4).

## ES 3 008 008 T3

Tabla 4: Variación circadiana e interdiaria de la PIO en el ojo derecho (OD) e izquierdo (OS) del TS

hora	PIO OD en mm Hg					PIO OS en mm Hg				
	08:00	11:00	15:00	19:00	22:00	08:00	11:00	15:00	19:00	22:00
día 1	27,0	29,3	26,7	24,0	22,3	25,3	28,3	25,3	23,0	22,7
día 2	24,7	29,3	30,0	24,7	24,3	24,7	26,3	28,7	25,7	23,0
día 3	28,7	31,7	27,3	24,3	25,3	28,3	30,0	26,0	24,3	23,7
día 4	25,7	29,3	25,7	24,3	24,7	25,0	27,3	26,0	23,3	23,3
día 5	29,7	26,3	27,7	27,3	25,7	29,3	25,7	27,7	26,0	24,7
día 6	27,3	31,0	28,7	29,0	24,0	26,3	30,7	29,7	27,0	22,0
día 7	25,7	29,7	28,3	25,3	26,3	25,0	30,3	29,3	25,3	26,7
PIO media	27,0	29,5	27,8	25,6	24,7	26,3	28,4	27,5	25,0	23,7
desviación estándar	1,8	1,7	1,4	1,9	1,3	1,8	2,0	1,8	1,5	1,5

5 Por este motivo, se decidió realizar las mediciones de la PIO a las 11:00 para comparar la eficacia del colirio de latanoprost en los ojos del TS. También hubo diferencias significativas de un día a otro, por lo que las mediciones de la PIO con y sin colirio de latanoprost se realizaron durante siete días consecutivos.

Los resultados de la autoprueba se resumen en la tabla 5.

Tabla 5: Valores de PIO antes (semana 1) y durante la aplicación de colirio comercial de latanoprost de 50 µg/ml (semana 2), y valores de PIO antes (semana 4) y durante la aplicación del colirio de latanoprost de 19 µg/ml PLTS-N (semana 5)

	PIO en mm Hg							
	semana 1		semana 2		semana 4		semana 5	
	vehículo		latanoprost 50 µg/ml		vehículo		PLTS-N 19 µg/ml	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
día 1	24,67	26,33	23,33	25,00	26,00	27,00	22,67	23,00
día 2	26,33	27,67	23,00	26,00	28,67	28,00	20,67	23,00
día 3	28,33	30,33	22,67	24,00	27,33	28,33	24,67	24,67
día 4	27,00	28,67	23,33	24,00	22,33	24,33	19,67	20,33
día 5	25,67	27,67	23,67	25,67	28,00	28,67	17,00	19,33
día 6	29,33	29,00	23,00	25,00	27,00	28,33	22,00	20,33
día 7	27,67	28,00	26,33	26,33	29,00	29,33	20,33	22,33
PIO media	27,00	28,24	23,62	25,14	26,90	27,71	21,00	21,86
desviación estándar	1,60	1,26	1,24	0,92	2,26	1,65	2,44	1,91

10 Tras la aplicación del colirio comercial que contenía 50 µg/ml de latanoprost, la presión intraocular disminuyó en 3,24 mm Hg, desde un valor basal promedio de 27,62 mm Hg a un valor promedio de 24,38 mm Hg, mientras que la muestra de ensayo de latanoprost prototipo PLTS-N que contenía solo 19 µg/ml dio como resultado una disminución de la PIO de 5,87 mm Hg, desde un valor basal promedio de 27,30 mm Hg a un valor promedio de 21,43 mm Hg.

### 15 Conclusiones

En los ojos del sujeto del ensayo (TS), el colirio comercial que contenían 50 µg/ml de latanoprost indujo una reducción de la PIO promedio de 3,24 mm Hg, mientras que el colirio prototipo PL20 que contenían 19 µg/ml de latanoprost indujo una reducción promedio de la PIO de 5,87 mm Hg. Este hallazgo sugiere que la combinación de latanoprost y hialuronano de alto peso molecular es más eficaz para reducir la PIO que el latanoprost solo.

### 20 Ejemplo 2 - Ciclosporina y ketotifeno como principios activos en el fluido de HMWHA como solución de matriz

El fármaco inmunosupresor ciclosporina se usa en oftalmología para el tratamiento de la queratitis grave en adultos con ojos secos que no han mejorado a pesar del tratamiento con sustitutos de las lágrimas. Por ejemplo, la empresa Santen GmbH lo comercializa con el nombre comercial de colirio IKERVIS® 1 mg/ml.

La ciclosporina (C62H111N11O12, PM 1202,62) es un péptido cíclico de 11 aminoácidos de pH neutro con propiedades fuertemente hidrófobas/lipófilas. La sustancia es prácticamente insoluble en agua. Estas propiedades hacen que sea muy difícil formular preparaciones eficaces y tolerables para los ojos. En principio, es posible producir ciclosporina para su aplicación en el ojo en las formas farmacéuticas en suspensión, emulsión o solución. En la bibliografía hay varias sugerencias para la formulación de colirios de ciclosporina. En varias solicitudes de patente, también se hacen propuestas de formulación y ciertas composiciones se reivindican como invenciones.

Cuando se formulan colirios de ciclosporina, uno se enfrenta a los siguientes problemas:

#### 1. Formulación de emulsiones

La ciclosporina se disuelve en un disolvente lipófilo, tal como triglicéridos de cadena media, y se emulsiona en agua con la ayuda de sustancias tensioactivas (surfactantes). Por regla general, se requiere una proporción relativamente alta de tensioactivos para lograr una emulsión estable. Los tensioactivos actúan como jabones y son mal tolerados por el ojo. A menudo se produce enrojecimiento, ardor, picazón y sensación de cuerpo extraño. También tienen una influencia negativa en la estabilidad de la película lagrimal. El producto IKERVIS® de Santen es un colirio en emulsión.

#### 2. Formulación de soluciones

Debido a sus propiedades químicas, la ciclosporina es prácticamente insoluble en agua. Por lo tanto, el principio activo solo se puede disolver en disolventes lipófilos. Son adecuados los triglicéridos de cadena media (aceite neutro) o aceites vegetales tales como el aceite de ricino. Los colirios oleosos son mal tolerados por el ojo y producen deficiencia visual significativa después de su aplicación. Por lo tanto, los pacientes suelen rechazarlos. Desde hace algunos años, también se ha discutido una y otra vez la formación de complejos de sustancias insolubles en agua con las denominadas ciclodextrinas. Los complejos de sustancia activa-ciclodextrina obtenidos de esta manera pueden presentar una solubilidad en agua mejorada. Sin embargo, aún deben aclararse muchas cuestiones para una aplicación amplia en el ojo, tales como la estabilidad a largo plazo, la compatibilidad en el ojo durante un uso prolongado y la liberación del principio activo del complejo, que es un requisito previo para la eficacia (biodisponibilidad).

#### 3. Formulación en forma de suspensión

Los principios activos insolubles en agua se pueden distribuir finamente en forma micronizada. Sin embargo, sin aditivos adicionales, las partículas micronizadas del principio activo sedimentan prácticamente de inmediato y se depositan en forma de aglomerados que son difíciles o imposibles de agitar. Estos problemas en la formulación generalmente se reducen añadiendo aditivos y tensioactivos que aumentan la viscosidad. Los derivados de la celulosa tales como la metilcelulosa (MC) o la metilhidroxipropilcelulosa (MHPC) se utilizan con frecuencia como aditivos que aumentan la viscosidad. Sin embargo, se requieren concentraciones relativamente altas de estos aditivos para reducir la tendencia a la sedimentación. Esto puede conducir a adherencias e incompatibilidades cuando se aplica en el ojo.

Las consideraciones para el desarrollo de una formulación novedosa para el colirio de ciclosporina llevaron a la idea de usar el colirio COMFORT SHIELD® (i.com medical GmbH) como base (solución de matriz). COMFORT SHIELD® es un colirio que contiene ácido hialurónico con una viscosidad comparativamente baja. Se usa con mucho éxito para el tratamiento de los ojos secos y se tolera muy bien.

La ciclosporina se introdujo en forma de un polvo fino en una concentración de 0,05 % en la solución de matriz COMFORT SHIELD® y se distribuyó homogéneamente mediante agitación. Se añadió una pequeña cantidad de polisorbato 80 (tensioactivo bien tolerado) para mejorar la humectabilidad de las partículas de principio activo. Sorprendentemente, las partículas de principio activo se distribuyeron rápida y homogéneamente en la solución de matriz. Se produjo una ligera sedimentación solo después de reposo largo durante varias horas. Una breve agitación era suficiente para obtener de nuevo una suspensión homogénea. El sedimento aglomerado sólido y apenas agitado, el temido "apelmazamiento", no se pudo observar ni siquiera después de reposo durante semanas.

Receta:

Ciclosporina: 500 mg

Tween 80: 2,5 ml

Solución de matriz: 1000 ml

Producción:

Primero se añadieron 2,5 ml de Tween 80 a la cantidad total de solución de matriz. La mezcla se agitó hasta que el Tween 80 se disolvió por completo. Posteriormente, la cantidad total de 500 mg de ciclosporina se transfirió a la parte restante con una cantidad parcial de la solución de matriz de aproximadamente 300 ml. Después, la preparación total se agitó en el agitador magnético hasta que la sustancia activa ciclosporina estaba completa y homogéneamente distribuida.

La suspensión de ciclosporina se cargó en recipientes especiales para colirios sin conservantes. Estos recipientes

## ES 3 008 008 T3

consisten en un frasco de plástico convencional para colirio con una capacidad máxima de 10 ml y una parte superior que evita la penetración de gérmenes durante la extracción gota a gota. Usando este concepto innovador, se podría evitar la adición de un conservante.

De esta manera, se produjeron y cargaron dos lotes de colirio de ciclosporina (lote E281019-1 y lote E281019-2).

- 5 Las muestras de colirio de ciclosporina se almacenaron en diferentes condiciones climáticas para ensayar su vida útil. Las condiciones para estos ensayos de estabilidad eran:

Condiciones de almacenamiento	Puntos de ensayo
2°C - 8°C	T=0, T=4 semanas, T=3 meses
15°C - 25°C	T=0, T=4 semanas, T=3 meses
25°C / 60 % de HR	T=0, T=4 semanas, T=3 meses
40°C / 75 % de HR	T=0, T=4 semanas, T=3 meses
HR = humedad relativa	
T = tiempo del ensayo (T = 0 inmediatamente después de la fabricación)	

### Discusión de los resultados de estabilidad

- 10 La determinación del contenido de la sustancia activa ciclosporina se llevó a cabo con un método de HPLC frente a un patrón de ciclosporina. Otros parámetros del ensayo eran el aspecto de la suspensión y el valor del pH.

#### Lote E281019-1

En el tiempo de ensayo T = 0, es decir, inmediatamente después de la producción, el valor de pH de la suspensión era 7,21. El contenido de ciclosporina era de 100,89 %. El aspecto de la suspensión era de color blanco a crema y la suspensión podía agitarse sin problemas.

- 15 En el tiempo de ensayo T = 4 semanas y almacenamiento a 2°C - 8°C, el valor de pH era 6,23. El contenido de ciclosporina era de 100,31 %. El aspecto de la suspensión de color blanco a crema no había cambiado y la suspensión podía agitarse sin ningún problema.

- 20 En el tiempo de ensayo T = 3 meses y almacenamiento a 2°C - 8°C, el valor de pH era 6,93. El contenido de ciclosporina era de 96,71 %. El aspecto de la suspensión de color blanco a crema no había cambiado y la suspensión podía agitarse sin ningún problema.

En el tiempo de ensayo T = 4 semanas y almacenamiento a 15°C - 25°C, el valor de pH era 6,27. El contenido de ciclosporina era de 99,63 %. El aspecto de la suspensión de color blanco a crema no había cambiado y la suspensión podía agitarse sin ningún problema.

- 25 En el tiempo de ensayo T = 3 meses y almacenamiento a 15°C - 25°C, el valor de pH era 6,93. El contenido de ciclosporina era de 94,04 %. El aspecto de la suspensión de color blanco a crema no había cambiado y la suspensión podía agitarse sin ningún problema.

En el tiempo de ensayo T = 4 semanas y almacenamiento a 25°C / 60 % de HR, el valor de pH era 6,29. El contenido de ciclosporina era de 98,62 %. El aspecto de la suspensión de color blanco a crema no había cambiado y la suspensión podía agitarse sin ningún problema.

- 30 En el tiempo de ensayo T = 3 meses y almacenamiento a 25°C / 60 % de HR, el valor de pH era 6,94. El contenido de ciclosporina era de 97,88 %. El aspecto de la suspensión de color blanco a crema no había cambiado y la suspensión podía agitarse sin ningún problema.

- 35 En el tiempo de ensayo T = 4 semanas y almacenamiento a 40°C / 75 % de HR, el valor de pH era 6,24. El contenido de ciclosporina era de 93,47 %. El aspecto de la suspensión de color blanco a crema no había cambiado y la suspensión podía agitarse sin ningún problema.

En el tiempo de ensayo T = 3 meses y almacenamiento a 40°C / 75 % de HR, el valor de pH era 6,71. El contenido de ciclosporina era de 98,37 %. El aspecto de la suspensión de color blanco a crema no había cambiado y la suspensión podía agitarse sin ningún problema.

Los resultados muestran una buena vida útil de la preparación.

- 40 El valor de pH de aproximadamente 7,2 medido después de la producción cayó inicialmente a un valor de pH de aproximadamente 6,3 en el espacio de 4 semanas y volvió a subir a un valor de pH de aproximadamente 6,9 tras un período de almacenamiento de 3 meses. Los valores de pH medidos después de un período de almacenamiento de 4 semanas obviamente no son correctos. Probablemente el medidor de pH usado no estaba calibrado correctamente. El contenido de ciclosporina no disminuyó significativamente en ninguna condición de almacenamiento hasta un

## ES 3 008 008 T3

tiempo de almacenamiento de 3 meses. Incluso cuando se almacenaba a 40°C/ 75 % de HR (¡prueba de esfuerzo!) los resultados eran discretos. El valor de contenido algo bajo después de un período de almacenamiento de 4 semanas en estas condiciones de estrés todavía está aproximadamente en el intervalo de precisión de la medición.

Lote E281019-2

5 En el tiempo de ensayo T = 0, es decir, inmediatamente después de la producción, el valor de pH de la suspensión era 7,36. El contenido de ciclosporina era de 100,43 %. El aspecto de la suspensión era de color blanco a crema y la suspensión podía agitarse sin problemas.

10 En el tiempo de ensayo T = 4 semanas y almacenamiento a 2°C - 8°C, el valor de pH era 6,26. El contenido de ciclosporina era de 99,17 %. El aspecto de la suspensión de color blanco a crema no había cambiado y la suspensión podía agitarse sin ningún problema.

En el tiempo de ensayo T = 3 meses y almacenamiento a 2°C - 8°C, el valor de pH era 6,93. El contenido de ciclosporina era de 96,87 %. El aspecto de la suspensión de color blanco a crema no había cambiado y la suspensión podía agitarse sin ningún problema.

15 En el tiempo de ensayo T = 4 semanas y almacenamiento a 15°C - 25°C, el valor de pH era 6,29. El contenido de ciclosporina era de 78,86 %. El aspecto de la suspensión de color blanco a crema no había cambiado y la suspensión podía agitarse sin ningún problema.

En el tiempo de ensayo T = 3 meses y almacenamiento a 15°C - 25°C, el valor de pH era 6,93. El contenido de ciclosporina era de 93,65 %. El aspecto de la suspensión de color blanco a crema no había cambiado y la suspensión podía agitarse sin ningún problema.

20 En el tiempo de ensayo T = 4 semanas y almacenamiento a 25°C / 60 % de HR, el valor de pH era 6,26. El contenido de ciclosporina era de 57,12 %. El aspecto de la suspensión de color blanco a crema no había cambiado y la suspensión podía agitarse sin ningún problema.

25 En el tiempo de ensayo T = 3 meses y almacenamiento a 25°C / 60 % de HR, el valor de pH era 6,90. El contenido de ciclosporina era de 73,56 %. El aspecto de la suspensión de color blanco a crema no había cambiado y la suspensión podía agitarse sin ningún problema.

En el tiempo de ensayo T = 4 semanas y almacenamiento a 40°C / 75 % de HR, el valor de pH era 6,23. El contenido de ciclosporina era de 92,65 %. El aspecto de la suspensión de color blanco a crema no había cambiado y la suspensión podía agitarse sin ningún problema.

30 En el tiempo de ensayo T = 3 meses y almacenamiento a 40°C / 75 % de HR, el valor de pH era 6,80. El contenido de ciclosporina era de 97,12 %. El aspecto de la suspensión de color blanco a crema no había cambiado y la suspensión podía agitarse sin ningún problema.

Los resultados parecen ser en parte contradictorios. Sin embargo, los valores de pH medidos respaldan la observación descrita para el lote E281019-1 de que el medidor de pH no se calibró correctamente.

35 El valor de pH de aproximadamente 7,2 medido después de la producción cayó inicialmente en el espacio de 4 semanas a un valor de pH de aproximadamente 6,3 y volvió a subir a un valor de pH de aproximadamente 6,9 tras un período de almacenamiento de 3 meses. Los valores de pH medidos después de un período de almacenamiento de 4 semanas obviamente no son correctos. Probablemente el medidor de pH usado no estaba calibrado correctamente (véase el lote E281019-1). El contenido de ciclosporina no disminuyó significativamente hasta un tiempo de almacenamiento de 3 meses en ninguna de las condiciones de almacenamiento. Incluso cuando se almacenaba a 40°C/ 75 % de HR (¡prueba de esfuerzo!) los resultados eran discretos. El valor de contenido algo bajo después de un período de almacenamiento de 4 semanas en estas condiciones de estrés todavía está principalmente en el intervalo de precisión de la medición.

40

Tabla 6. Colirio de ciclosporina A, 10 ml, Lote n.º E281019-1, almacenamiento a 15°C - 25°C

Parámetro de ensayo	T=0	T=4 semanas	T=3 meses
Aspecto	concuerta	concuerta	concuerta
Valor de pH	7,21	6,27	6,93
Contenido de ciclosporina A (µg de ciclosporina A/1,0 ml de solución de colirio) Método LC	504,14 g/ml 100,89 %	497,85 µg/ml 99,63 %	469,91 µg/ml 94,04 %

45 Tabla 7. Colirio de ciclosporina A, 10 ml, Lote n.º E281019-1, almacenamiento a 2°C - 8°C

## ES 3 008 008 T3

Parámetro de ensayo	T=0	T=4 semanas	T=3 meses
Aspecto	concuerta	concuerta	concuerta
Valor de pH	7,21	6,23	6,93
Contenido de ciclosporina A (µg de ciclosporina A/1,0 ml de solución de colirio) Método LC	504,14 µg/ml 100,89 %	501,25 µg/ml 100,31 %	483,27 µg/ml 96,71 %

Tabla 8. Colirio de ciclosporina A, 10 ml, Lote n.º 281019-1, almacenamiento a 25°C/60 % de HR

Parámetro de ensayo	T=0	T=4 semanas	T=3 meses
Aspecto	concuerta	concuerta	concuerta
Valor de pH	7,21	6,29	6,94
Contenido de ciclosporina A (µg de ciclosporina A/1,0 ml de solución de colirio) Método LC	504,14 µg/ml 100,89 %	492,79 µg/ml 98,62 %	489,13 µg/ml 97,88 %

Tabla 9. Colirio de ciclosporina A, 10 ml, Lote n.º E281019-1, almacenamiento a 40°C/75 % de HR

Parámetro de ensayo	T=0	T=4 semanas	T=3 meses
Aspecto	concuerta	concuerta	casi transparente, algunas partículas
Valor de pH	7,21	6,24	6,71
Contenido de ciclosporina A (µg de ciclosporina A/1,0 ml de solución de colirio) Método LC	504,14 µg/ml 100,89 %	467,09 µg/ml 93,47 %	491,55 µg/ml 98,37 %

5

Tabla 10. Colirio de ciclosporina A, 10 ml, Lote n.º E281019-2, almacenamiento a 15°C - 25°C

Parámetro de ensayo	T=0	T=4 semanas	T=3 meses
Aspecto	concuerta	concuerta	concuerta
Valor de pH	7,36	6,29	6,93
Contenido de ciclosporina A (µg de ciclosporina A/1,0 ml de solución de colirio) Método LC	502,86 µg/ml 100,43 %	394,86 µg/ml 78,86 %	468,89 µg/ml 93,65 %

Tabla 11. Colirio de ciclosporina A, 10 ml, Lote n.º E281019-2, almacenamiento a 2°C - 8°C

Parámetro de ensayo	T=0	T=4 semanas	T=3 meses
Aspecto	concuerta	concuerta	concuerta
Valor de pH	7,36	6,26	6,93
Contenido de ciclosporina A (µg de ciclosporina A/1,0 ml de solución de colirio) Método LC	502,86 µg/ml 100,43 %	496,54 µg/ml 99,17 %	485,03 µg/ml 96,87 %

10

Tabla 12. Colirio de ciclosporina A, 10 ml, Lote n.º 281019-2, almacenamiento a 25°C/60 % de HR

Parámetro de ensayo	T=0	T=4 semanas	T=3 meses
Aspecto	concuerta	concuerta	concuerta
Valor de pH	7,36	6,26	6,90
Contenido de ciclosporina A (µg de ciclosporina A/1,0 ml de solución de colirio) Método LC	502,86 µg/ml 100,43 %	286,00 µg/ml 57,12 %	368,29 µg/ml 73,56 %

Tabla 13. Colirio de ciclosporina A, 10 ml, Lote n.º E281019-2, almacenamiento a 40°C/75 % de HR

## ES 3 008 008 T3

Parámetro de ensayo	T=0	T=4 semanas	T=3 meses
Aspecto	concuerta	concuerta	concuerta
Valor de pH	7,36	6,23	6,80
Contenido de ciclosporina A (µg de ciclosporina A/1,0 ml de solución de colirio) Método LC	502,86 µg/ml 100,43 %	463,90 µg/ml 92,65 %	486,27 µg/ml 97,12 %

### Compendio

5 Se prepararon dos lotes de suspensión ocular de ciclosporina (lotes E281019-1 y E281019-2), se cargaron en frascos cuentagotas especiales para colirios sin conservantes y se almacenaron en diferentes condiciones climáticas durante un período de 3 meses. La estabilidad de las muestras almacenadas se ensayó para determinar su vida útil inmediatamente después de la producción, después de un período de almacenamiento de 4 semanas y 3 meses. Ambos lotes mostraron una buena estabilidad hasta un tiempo de almacenamiento de 3 meses, incluso cuando se almacenaron en condiciones de estrés (40°C / 75 % de HR).

10 La presente formulación representa un avance con respecto a las formulaciones descritas en la bibliografía y también con respecto a la formulación disponible en el mercado (colirio IKERVIS®), ya que se podría prescindir de los agentes auxiliares que normalmente se requieren para los colirios en suspensión, tales como los derivados de celulosa para aumentar la viscosidad o los tensioactivos para humedecer las partículas de principio activo suspendidas, además de los 2,5 ml de Tween 80.

15 Se prepararon dos lotes de ketotifeno (lotes E180419-1 y E180419-2) y se cargaron de manera similar en frascos cuentagotas especiales para colirios sin conservantes y se almacenaron en diferentes condiciones climáticas durante un período de 3 - 6 meses.

Tabla 14. Colirio de ketotifeno, 9 ml, Lote n.º E180419-1, almacenamiento a 15°C - 25°C

Parámetro de ensayo	T=0	T=4 Semanas	T=3 Meses	T=6 Meses
Aspecto (transparencia)	concuerta	concuerta	concuerta	concuerta
Partículas	concuerta	concuerta	concuerta	concuerta
Valor de pH	5,99	5,68	4,57	5,30
Contenido de ketotifeno (µg de ketotifeno/1,0 ml de solución de colirio) Método LC	345,50 µg/ml 100,06 %	339,64 µg/ml 98,36 %	335,41 µg/ml 97,14 %	347,02 µg/ml 100,59 %
Pérdida de peso	n.n.	0,25 %	1,32 %	

Tabla 15. Colirio de ketotifeno, 9 ml, Lote n.º E180419-1, almacenamiento a 2°C - 8°C

Parámetro de ensayo	T=0	T=4 Semanas	T=3 Meses	T=6 Meses
Aspecto (transparencia)	concuerta	concuerta	concuerta	concuerta
Partículas	concuerta	concuerta	concuerta	concuerta
Valor de pH	5,99	5,87	5,34	5,90
Contenido de ketotifeno (µg de ketotifeno/1,0 ml de solución de colirio) Método LC	345,50 µg/ml 100,06 %	340,39 µg/ml 98,58 %	352,06 µg/ml 101,96 %	351,65 µg/ml 101,84 %
Pérdida de peso	n.n.	0,21 %	0,37 %	

20

## ES 3 008 008 T3

Tabla 16. Colirio de ketotifeno, 9 ml, Lote n.º E180419-1, almacenamiento a 25°C/60 % de HR

Parámetro de ensayo	T=0	T=4 Semanas	T=3 Meses
Aspecto (transparencia)	concuerta	concuerta	concuerta
Partículas	concuerta	concuerta	concuerta
Valor de pH	5,99	5,64	4,60
Contenido de ketotifeno (µg de ketotifeno 1,0 ml de solución de colirio) Método LC	345,50 µg/ml 100,06 %	337,95 µg/ml 97,87 %	332,26 µg/ml 96,22 %
Pérdida de peso	n.n.	0,28 %	0,90 %

Tabla 17. Colirio de ketotifeno, 9 ml, Lote n.º E180419-1, almacenamiento a 40°C/75 % de HR

Parámetro de ensayo	T=0	T=4 Semanas	T=3 Meses
Aspecto (transparencia)	concuerta	concuerta	concuerta
Partículas	concuerta	concuerta	concuerta
Valor de pH	5,99	5,17	4,07
Contenido de ketotifeno (µg de ketotifeno/1,0 ml de solución de colirio) Método LC	345,50 µg/ml 100,06 %	306,19 g/ml 88,67 %	310,19 g/ml 89,82 %
Pérdida de peso	n.n.	0,72 %	1,49 %

5

Tabla 18. Colirio de ketotifeno, 9 ml, Lote n.º E180419-2, almacenamiento a 15°C - 25°C

Parámetro de ensayo	T=0	T=4 Semanas	T=3 Meses	T=6 Meses
Aspecto (transparencia)	concuerta	concuerta	concuerta	concuerta
Partículas	concuerta	concuerta	concuerta	concuerta
Valor de pH	6,01	5,68	4,51	5,27
Contenido de ketotifeno (µg de ketotifeno/1,0 ml de solución de colirio) Método LC	342,70 µg/ml 99,13 %	337,84 µg/ml 97,73 %	340,94 µg/ml 98,62 %	352,35 µg/ml 101,92 %

Tabla 19. Colirio de ketotifeno, 9 ml, Lote n.º E180419-2, almacenamiento a 2°C - 8°C

Parámetro de ensayo	T=0	T=4 Semanas	T=3 Meses	T=6 Meses
Aspecto (transparencia)	concuerta	concuerta	concuerta	concuerta
Partículas	concuerta	concuerta	concuerta	concuerta
Valor de pH	6,01	5,85	5,30	5,89
Contenido de ketotifeno (µg de ketotifeno/1,0 ml de solución de colirio) Método LC	342,70 µg/ml 99,13 %	337,89 µg/ml 97,74 %	348,63 µg/ml 100,85 %	352,13 µg/ml 101,86 %

Tabla 20. Colirio de ketotifeno, 9 ml, Lote n.º E180419-2, almacenamiento a 25°C/60 % de HR

Parámetro de ensayo	T=0	T=4 Semanas	T=3 Meses
Aspecto (transparencia)	concuerta	concuerta	concuerta
Partículas	concuerta	concuerta	concuerta
Valor de pH	6,01	5,64	4,70
Contenido de ketotifeno (µg de ketotifeno 1,0 ml de solución de colirio) Método LC	342,70 µg/ml 99,13 %	336,35 µg/ml 97,30 %	331,93 µg/ml 96,02 %

10

## ES 3 008 008 T3

Tabla 21. Colirio de ketotifeno, 9 ml, Lote n.º E180419-2, almacenamiento a 40°C/75 % de HR

Parámetro de ensayo	T=0	T=4 Semanas	T=3 Meses
Aspecto (transparencia)	concuerta	concuerta	concuerta
Partículas	concuerta	concuerta	concuerta
Valor de pH	6,01	5,22	4,17
Contenido de ketotifeno (µg de ketotifeno/1,0 ml de solución de colirio) Método LC	342,70 µg/ml 99,13 %	304,23 µg/ml 88,01 %	311,80 µg/ml 90,19 %

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un sistema de administración de fármacos oftálmicos (ODS) que comprende: fluido de ácido hialurónico de alto peso molecular (HMWHA) y un agente bioactivo, en donde el ácido hialurónico tiene una viscosidad intrínseca de al menos  $2,5 \text{ m}^3/\text{kg}$ , en donde el agente bioactivo es latanoprost y está presente en el ODS en una concentración de aproximadamente  $2 \text{ }\mu\text{g/ml}$  a aproximadamente  $45 \text{ }\mu\text{g/ml}$  o está presente en el ODS en una concentración de menos de  $30 \text{ }\mu\text{g/ml}$ , y en donde el fluido de HMWHA es capaz de transportar el agente bioactivo al ojo.
2. El ODS de la reivindicación 1, en donde el latanoprost está presente en el ODS en una concentración de menos de  $30 \text{ }\mu\text{g/ml}$ .
- 10 3. El ODS de la reivindicación 1, en donde el latanoprost está presente en el ODS en una concentración de aproximadamente  $2 \text{ }\mu\text{g/ml}$  a aproximadamente  $45 \text{ }\mu\text{g/ml}$ .
4. El ODS de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en donde el latanoprost está presente en el ODS en una concentración de aproximadamente  $10 \text{ }\mu\text{g/ml}$  a aproximadamente  $40 \text{ }\mu\text{g/ml}$ .
- 15 5. El ODS de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el latanoprost está presente en el ODS en una concentración de aproximadamente  $15 \text{ }\mu\text{g/ml}$  a aproximadamente  $25 \text{ }\mu\text{g/ml}$ , opcionalmente en donde el latanoprost está presente en el ODS en una concentración de  $19 \text{ }\mu\text{g/ml}$ .
6. El ODS de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el latanoprost está presente en el ODS en una concentración de aproximadamente  $20 \text{ }\mu\text{g/ml}$  a aproximadamente  $25 \text{ }\mu\text{g/ml}$ .
7. El ODS de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el latanoprost está presente en el ODS en una concentración de  $20 \pm 1 \text{ }\mu\text{g/ml}$ .
- 20 8. El ODS de la reivindicación 1-7, en donde el fluido de HMWHA o el ODS que contiene el HMWHA no contienen un conservante o detergente, en donde el conservante o detergente normalmente produce daño en los tejidos corneales, preferiblemente en donde el conservante o detergente se selecciona de la lista que consiste en: conservante de amonio cuaternario, clorobutanol, edetato disódico (EDTA), policuaternario-1, agente oxidante estabilizado, conservante tamponado iónico, poli(hexametilénbiguanida) (PHMB), perborato de sodio, tiloxapol y sorbato.
- 25 9. El ODS de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el ODS se formula para administración tópica en la superficie ocular en forma de un colirio, lavado ocular o lente de contacto.
10. El ODS de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para usar en un método para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición o la recurrencia de un trastorno ocular en un sujeto humano o animal, comprendiendo el método la coadministración por vía tópica del ODS en la superficie ocular de un sujeto humano o animal, en donde el fluido de HMWHA transporta el agente bioactivo al ojo y el trastorno ocular es glaucoma o hipertensión ocular.
- 30 11. El ODS para uso de la reivindicación 10, en donde el trastorno ocular es glaucoma.
12. El ODS para uso de las reivindicaciones 10 u 11, en donde el glaucoma es glaucoma de ángulo abierto, glaucoma agudo de ángulo cerrado, glaucoma de tensión baja, glaucoma de tensión normal o glaucoma de tensión alta.
13. El ODS para uso de la reivindicación 10, en donde el trastorno ocular es hipertensión ocular.
- 35 14. El ODS para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en donde el sujeto es un niño menor de 18 años, opcionalmente en donde el niño es un bebé, adolescente o joven.
15. El ODS para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en donde el sujeto es un adulto.