

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 864 638**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2016** **PCT/EP2016/064653**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2016** **WO16207340**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2016** **E 16733411 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2020** **EP 3313370**

54 Título: **Composición farmacéutica oftalmológica**

30 Prioridad:

26.06.2015 EP 15173997

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

14.10.2021

73 Titular/es:

CONTIPRO A.S. (100.0%)

c.p. 401

56102 Dolní Dobrouč, CZ

72 Inventor/es:

KALKBRENNER, HANS

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 864 638 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica oftalmológica

5 **SECTOR DE LA INVENCION**

La presente invención pertenece al sector de la oftalmología, en particular, a formas de dosificación de fármacos oftalmológicos utilizados para tratar afecciones oculares, que se administran directamente al ojo.

10 **ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR**

En aplicaciones farmacéuticas, es esencial que los principios activos, tales como los medicamentos, se apliquen en un sitio específico o mediante una ruta específica para conseguir el efecto deseado. Además, la selección del régimen de dosificación es de vital importancia para asegurar que el principio activo se administre en la cantidad correcta. Debido a la singularidad de los ojos, en términos de estructura anatómica y fisiología, la administración de fármacos a los ojos para el tratamiento de enfermedades y trastornos oftalmológicos ha sido un desafío durante mucho tiempo.

En la actualidad, prácticamente todos los fármacos oftalmológicos se fabrican en forma de colirio. Sin embargo, esta forma de administración tiene el inconveniente de que es difícil asegurar que el agente o los agentes terapéuticos contenidos en ella se retengan en la córnea durante un tiempo suficiente y la absorción y la eficacia están influenciadas por una variedad de factores, tales como el flujo sanguíneo conjuntival, el aclaramiento linfático y la dilución lagrimal.

Otro problema importante es que el paciente suele autoadministrarse el colirio. Si bien esto es conveniente porque permite la utilización en el hogar, tiene la desventaja de que administrar la dosis correcta, es decir, el número correcto de gotas, puede ser difícil y que la autoadministración puede ser en sí misma un problema para los pacientes, en particular, para los ancianos. Por lo tanto, el ojo corre el riesgo de recibir una dosis masiva e impredecible de medicación o ninguna.

Por tanto, todavía existe una necesidad en la técnica de formas de dosificación alternativas de medicamentos oftalmológicos que superen, como mínimo, algunos de los inconvenientes de las formas de dosificación existentes.

35 **CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION**

Los inconvenientes que resultan de las soluciones del estado de la técnica anterior se han superado mediante la composición farmacéutica, según se define en las reivindicaciones. La presente invención se basa en el descubrimiento inesperado de que las composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo sólido en forma de fibras solubles en agua se disuelven fácilmente y, de este modo, liberan un agente activo terapéuticamente al ojo. Esto es debido al hecho de que la administración de un vehículo sólido de este tipo es comparativamente simple y dado que el vehículo sólido solo se disuelve y libera el agente activo terapéuticamente una vez entra en contacto con el ojo, se puede garantizar que se administra la cantidad correcta.

La liberación segura del agente activo terapéuticamente al ojo y la disolución rápida del vehículo sólido se consiguen, de forma preferente, proporcionando composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo sólido en forma de fibras solubles en agua que comprende, consiste esencialmente en o consiste en ácido hialurónico o una sal o derivado del mismo.

Por tanto, estas nuevas composiciones farmacéuticas son ideales para todo tipo de aplicaciones, especialmente aquellas en las que los pacientes se administran fármacos sin la supervisión de un profesional médico.

Así, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos oftalmológicos, en la que la composición farmacéutica comprende, consiste esencialmente en o consiste en un vehículo sólido en forma de tela no tejida o tejida hecha de fibras solubles en agua y, como mínimo, un agente activo terapéuticamente, en la que dicho vehículo sólido está impregnado con dicho, como mínimo, un agente activo terapéuticamente y en la que el vehículo sólido se desintegra al entrar en contacto con el ojo.

En diversas realizaciones, el vehículo sólido se desintegra al entrar en contacto con el ojo dentro de un período de tiempo de ≤ 10 segundos, de forma preferente, ≤ 5 segundos, de forma más preferente, ≤ 2 segundos, de la forma más preferente, ≤ 1 segundo.

En diversas realizaciones, las fibras solubles en agua comprenden, consisten esencialmente en o consisten en nanofibras.

Las fibras o nanofibras solubles en agua pueden comprender, consistir esencialmente en o consistir en hialuronano

(ácido hialurónico) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo. En diversas realizaciones, las fibras solubles en agua, de forma preferente, nanofibras, comprenden, como mínimo, el 40 % en peso de hialuronano o una sal del mismo, de forma preferente, del 50 al 100 % en peso de hialuronano o una sal del mismo.

- 5 En diversas realizaciones, las fibras solubles en agua, de forma preferente, nanofibras, comprenden del 40 al 95 % en peso de hialuronano o una sal del mismo y, opcionalmente, del 5 al 60 % en peso, como mínimo, de un derivado de hialuronano soluble en agua, seleccionado, de forma preferente, entre el grupo que consiste en propinilamino hialuronano, azidil hialuronano, palmitoil hialuronano, formil hialuronano, caproil hialuronano, palmitoil formil hialuronano, oleil hialuronano, octanoil formil hialuronano, linolenoil hialuronano, heptanoil formil hialuronano, caproil formil hialuronano, butanoil hialuronano, anhidroformil hialuronano y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

- 15 En diversas realizaciones adicionales, las fibras solubles en agua comprenden hialuronano o una sal del mismo, por ejemplo, en cantidades, como mínimo, del 40 % en peso, de forma preferente, del 40 al 95 % en peso, y el resto, es decir, del 5 al 60 % en peso, es uno o más de otros polímeros solubles en agua aceptables farmacéuticamente, distintos de hialuronano y derivados de hialuronano, tales como polietilenglicol (PEG), dextrano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y similares.

- 20 En diversas realizaciones, la sal de hialuronano o derivado de hialuronano utilizada puede ser una sal de metal alcalino, de forma preferente, la sal de sodio.

- 25 En diversas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica reivindicada en la presente invención comprende, consiste esencialmente en o consiste en un vehículo sólido que comprende, como mínimo, el 10 % en peso, de forma preferente, como mínimo, el 40 % en peso, o incluso de forma más preferente, como mínimo, el 80 % en peso de ácido hialurónico o una sal o derivado del mismo. En algunas realizaciones, el vehículo sólido puede comprender o consiste en, como mínimo, el 90 o el 100 % en peso de hialuronano o una sal o derivado del mismo.

- 30 Para facilitar la administración y la manipulación, el vehículo sólido puede tener la forma de una tira (por ejemplo, similar a una tira reactiva que se utiliza para análisis de sangre u orina) y se puede unir a un mango o punta (por ejemplo, similar a una tira reactiva que se utiliza para análisis de sangre u orina).

- 35 En una realización el, como mínimo, un agente activo terapéuticamente se selecciona entre el grupo que consiste en prostaglandinas y análogos de prostaglandinas, tales como latanoprost, dorzolamida, bimatoprost, tafluprost, travoprost y/o inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como brinzolamida y/o imidazolininas, tales como brimonidina, y/o betabloqueantes, tales como timolol, y/o antibióticos, tales como ofloxacina, gentamicina, dexametasona, neomicina y/o antihistamínicos, tales como azelastina, levocabastina, ketotifeno y/o agonistas alfa adrenérgicos, tales como tetrizolina, y/o antisépticos, tales como bibrocato, y/o fármacos antiinflamatorios, tales como prednisolona, ácido cromoglicólico, diclofenaco, ketorolaco y/o carbómero y povidona. También se incluyen combinaciones de dos o más de los agentes enumerados.

- 40 En diversas realizaciones, la enfermedad o trastorno oftalmológico se selecciona del grupo que consiste en glaucoma, síndrome del ojo seco, degeneración macular, infección, inflamación y alergia.

- 45 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oftalmológica que comprende, consiste esencialmente en o consiste en un vehículo sólido en forma de una tela no tejida o tejida hecha de fibras solubles en agua y, como mínimo, un agente activo terapéuticamente, en la que el vehículo sólido está impregnado con dicho, como mínimo, un agente activo terapéuticamente, en la que las fibras solubles en agua, de forma preferente, comprenden, consisten esencialmente en o consisten en nanofibras y comprenden, consisten esencialmente en o consisten en hialuronano o bien una sal aceptable farmacéuticamente del mismo y en la que el vehículo sólido se desintegra al entrar en contacto con el ojo, de forma preferente, dentro de un período de tiempo de ≤ 10 segundos, de forma más preferente, ≤ 5 segundos, incluso de forma más preferente, ≤ 2 segundos, de la forma más preferente, ≤ 1 segundo.

- 55 En diversas realizaciones de dichas composiciones, las nanofibras son tal como se definieron anteriormente.

- 60 En aún un aspecto adicional, la presente invención también abarca la utilización de una tela no tejida o tejida hecha de fibras solubles en agua que comprenden, consisten esencialmente en o consisten en nanofibras que comprenden, consisten esencialmente en o consisten en hialuronano o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, como un vehículo sólido, como mínimo, para un agente activo terapéuticamente en una composición farmacéutica oftalmológica, en la que la tela no tejida o tejida se desintegra completamente al entrar en contacto con el ojo, de forma preferente, dentro de un período de tiempo de ≤ 10 segundos, de forma más preferente, ≤ 5 segundos, incluso de forma más preferente, ≤ 2 segundos, de la forma más preferente, ≤ 1 segundo.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

La presente invención se entenderá mejor con referencia a la descripción detallada cuando se considere junto con los dibujos adjuntos.

En la **figura 1** se representa esquemáticamente una realización en la que el vehículo sólido está unido a un mango. En detalle, el vehículo sólido (1) está unido a un mango (2), que puede ser desechable o reutilizable.

En la **figura 2** se representa esquemáticamente cómo el paciente puede aplicar el vehículo sólido en el ojo sin tocarlo mediante la utilización del mango (2). Al entrar en contacto con el líquido lagrimal acuoso en el ojo, el vehículo sólido se disuelve y libera el agente activo terapéuticamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se basa en el descubrimiento sorprendente de que la medicación ocular se puede administrar fácilmente sin riesgo de derrame o sobredosis mediante la utilización de una forma de administración sólida, a saber, un vehículo sólido hecho de fibras en forma de una tela no tejida o tejida. Las fibras se disuelven fácil y rápidamente al entrar en contacto con un medio acuoso, tal como el líquido lagrimal del ojo, y liberan un agente activo con el que se han impregnado durante la fabricación. La aplicación del vehículo sólido, que típicamente está en forma de una tira, es comparativamente fácil y, debido a la rápida cinética de disolución de las fibras, sorprendentemente cómoda. Este comportamiento hace que el vehículo sólido sea ideal para administrar dosis específicas de dicho agente activo al ojo. El hecho de que el vehículo sólido solo se disuelva una vez que entra en contacto con la superficie húmeda del ojo, evita la liberación prematura del agente activo y asegura una dosificación correcta.

Tal como se describió anteriormente, la presente invención se refiere, en un primer aspecto, a una composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento de enfermedades o trastornos oftalmológicos, en la que la composición farmacéutica comprende un vehículo sólido en forma de una tela no tejida o tejida, hecha de fibras solubles en agua impregnadas, como mínimo, con un agente activo terapéuticamente y en la que el vehículo sólido se desintegra al entrar en contacto con el ojo.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión “vehículo sólido” se refiere a una sustancia aceptable farmacéuticamente que administra el principio activo al sitio de tratamiento. El vehículo utilizado, según la presente invención, es sólido a presión y temperatura estándar (20 °C, 1.013 mbar) y se proporciona en forma de fibras que forman una tela no tejida o tejida. Las fibras son solubles en agua porque se disuelven fácilmente al entrar en contacto con una solución acuosa y así facilitan la desintegración del vehículo sólido. De forma preferente, las fibras se disuelven completamente al entrar en contacto con una solución acuosa.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión “no tejida” se refiere a una tela que tiene una estructura de fibras o hilos individuales que están entrelazados, pero no de manera regular y repetida. Las bandas no tejidas pueden formarse mediante una variedad de procesos, tales como, por ejemplo, procesos de soplado de fundido, *meltblowing*, proceso de hilado en filamento continuo, *spunbonding*, procesos de banda unida y cardada y en relación con las nanofibras, mediante electrohilado, electrosoplado y electropulverización.

De manera similar, el término “tejida” se refiere a una tela formada por fibras o hilos individuales que se entrelazan de manera regular y repetida.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión “se desintegra” se refiere a la característica de que la estructura interna del vehículo sólido, que está en forma de fibras que forman una tela tejida o no tejida, se desensambla, típicamente por disolución (de las fibras que componen el vehículo sólido) en un disolvente hasta tal punto que el individuo al que se administró ya no lo siente ni lo nota. Esta desintegración implica que las fibras solubles en agua se desensamblan y/o separan y/o disuelven de manera que el vehículo pierde su integridad estructural y ya no es perceptible como un objeto extraño (sólido) por parte del individuo. De forma preferente, el 50 % o más, de forma más preferente, el 70 % o más, de la forma más preferente, el 90 % en peso o más de las fibras se hidratan, humedecen o disuelven cuando se desintegra el vehículo sólido.

En diversas realizaciones, “se desintegra”, en el sentido de la presente invención, significa que el presente vehículo sólido se desensambla en partículas más pequeñas. Estas partículas tienen un tamaño de 10 µm o inferior, 5 µm o inferior, 2 µm o inferior, o 1 µm o inferior. El desensamblaje solo puede ocurrir en aquellas partes del vehículo sólido que están en contacto con el disolvente, por ejemplo, agua o una superficie húmeda como el ojo.

La desintegración se puede medir, por ejemplo, poniendo en contacto el vehículo sólido con un disolvente durante un período de tiempo predeterminado, separando el disolvente y el vehículo sólido, por ejemplo, mediante filtración con un tamaño de poro predeterminado, y determinando la cantidad de material de fibra disuelto en el filtrado o la cantidad restante de sólidos retenidos por el filtro (por ejemplo, de forma gravimétrica).

De forma alternativa, la disolución se puede supervisar midiendo la turbidez de una mezcla de disolvente/vehículo

sólido a lo largo del tiempo. La turbidez se puede medir utilizando un fotómetro. Para medir la absorción del vehículo sólido se pueden utilizar diferentes longitudes de onda. Por ejemplo, si el vehículo sólido contiene ácido hialurónico, se puede utilizar una longitud de onda de 406 nm, 450 nm o 540 nm en las mediciones fotométricas.

En diversas realizaciones preferentes, el procedimiento utilizado para determinar la desintegración y disolución del vehículo sólido es un procedimiento adaptado a partir de los procedimientos utilizados para determinar las propiedades de disolución de las películas solubles en agua utilizadas para el envasado, tales como los descritos en el procedimiento MSTM 25 de la empresa Monosol a partir del 31 de marzo de 2003. Según dicho procedimiento adaptado, el vehículo sólido se mantiene estacionario en un accesorio adecuado y se sumerge en un vaso de precipitados con agua a una temperatura determinada. Se mide y registra el tiempo que tarda el vehículo sólido en desintegrarse y disolverse. Para la prueba, el vehículo sólido se fija a un accesorio, tal como un dispositivo de sujeción, y se sumerge en un vaso de precipitados con 500 ml de agua destilada sin agitación. El ajuste de profundidad del dispositivo de sujeción se debe establecer de modo que, cuando se deje caer, el extremo de la abrazadera fijada al vehículo sólido quede 0,6 cm por debajo de la superficie del agua. Con un movimiento, el vehículo sólido sujeto se deja caer dentro del agua y se pone en marcha el temporizador. La desintegración se produce cuando el vehículo sólido se rompe. La disolución se produce cuando todos los fragmentos de vehículo sólido ya no son visibles y la solución se vuelve transparente. Si no se indica lo contrario, las propiedades de disolución a las que se hace referencia en el presente documento se determinan según este procedimiento.

“En contacto con disolvente”, tal como se utiliza en el presente documento, significa el contacto directo con el disolvente o el contacto con el disolvente por fuerzas de adhesión dentro del vehículo sólido. En diversas realizaciones, como mínimo, el 70 %, como mínimo, el 80 %, como mínimo, el 90 %, como mínimo, el 95 %, como mínimo, el 98 % o el 100 % en peso del vehículo sólido (en contacto con el disolvente) se desintegra en 10 segundos. En realizaciones más preferentes, como mínimo, el 70 %, como mínimo, el 80 %, como mínimo, el 90 %, como mínimo, el 95 %, como mínimo, el 98 % o el 100 % en peso del vehículo sólido (en contacto con el disolvente) se desintegra en 5 segundos, de forma preferente, 2 segundos, de forma más preferente, 1 segundo. Este grado de desintegración solo se refiere a las áreas del vehículo sólido que han estado en contacto con el disolvente (directa o indirectamente por adhesión). Por ejemplo, 2 cm de una tira de 5 cm de una composición farmacéutica de la presente invención se ponen en contacto con el ojo y esta área de 2 cm que ha estado en contacto con el ojo se desensambla, 1 segundo después del contacto, en fragmentos que son inferiores a 2 μ m y el área de 3 cm que no ha estado en contacto con el ojo permanece sólida. En el sentido de la presente invención, esto se considera como una desintegración del 100 % (si el tamaño de partícula restante no puede ser mayor de 2 μ m), incluso cuando el área de 3 cm de la tira permanece sólida, ya que la tasa de desintegración solo se refiere a áreas del vehículo sólido que han estado en contacto con el disolvente, por ejemplo, agua, el ojo, una solución tampón, etc.

Por consiguiente, tal como se utiliza en el presente documento, los términos “desintegrar” y “disolver” se utilizan para referirse al proceso, en el que la estructura interna del vehículo sólido primero se rompe o se desensambla (desintegración), por ejemplo, en partículas más pequeñas y, a continuación, se descompone adicionalmente hasta que los fragmentos ya no son visibles (disolución). Todas las referencias a disolución/desintegración se refieren a condiciones estándar, es decir 20 °C y 1.013 mbar y agua destilada como disolvente, si no se indica explícitamente lo contrario.

“Completamente disuelto”, tal como se utiliza en el presente documento, significa que el vehículo sólido, al entrar en contacto con un medio acuoso, se desintegra y que las fibras solubles en agua se disuelven hasta el punto de que las moléculas individuales que componen la fibra se hidratan, por ejemplo, en el caso de fibras solubles en agua que comprenden o consisten en hialuronano, las fibras se desintegran en moléculas de hialuronano individuales. En diversas realizaciones, la disolución completa implica que el 50 % o más, de forma más preferente, el 70 % o más, de la forma más preferente, el 90 % o más de las fibras solubles en agua se desensamblan en moléculas individuales.

En diversas realizaciones, al entrar en contacto con agua o una superficie húmeda, tal como el ojo, el vehículo sólido se desintegra en un período de tiempo de ≤ 10 segundos, de forma preferente, ≤ 5 segundos, de forma más preferente, ≤ 2 segundos, de la forma más preferente, ≤ 1 segundo. Esto es ventajoso porque, debido a la rápida desintegración del vehículo sólido, el agente activo de la composición farmacéutica se puede autoadministrar fácilmente, incluso por pacientes no entrenados o pacientes mayores con temblores leves, que típicamente tendrían dificultades para aplicar medicamentos para los ojos, tales como colirio. En realizaciones especialmente preferentes, el vehículo sólido se desintegra inmediatamente al entrar en contacto con un medio acuoso, tal como el líquido lagrimal del ojo (generalmente humedeciendo la córnea), es decir, el tiempo de desintegración es ≤ 1 segundo, de forma preferente, $\leq 0,5$, 0,1, 0,05, 0,02 o 0,01 segundos.

En diversas realizaciones, al entrar en contacto con agua o una superficie húmeda, tal como el ojo, el vehículo sólido se disuelve completamente en un período de tiempo de ≤ 10 segundos, de forma preferente, ≤ 5 segundos, de forma más preferente, ≤ 2 segundos, de la forma más preferente, ≤ 1 segundo. En realizaciones especialmente preferentes, el vehículo sólido se disuelve inmediatamente al entrar en contacto con un medio acuoso, tal como el líquido lagrimal del ojo, es decir, el tiempo de disolución es ≤ 1 segundo, de forma preferente, $\leq 0,5$, 0,1, 0,05, 0,02 o 0,01 segundos.

Esta cinética de desintegración/disolución rápida puede deberse a la rápida desintegración/disolución de las fibras solubles en agua que, a su vez, también hace que el vehículo sólido hecho a partir de las mismas se disuelva rápidamente. Por consiguiente, en diversas realizaciones, el vehículo sólido está hecho de fibras solubles en agua que al entrar en contacto con el agua se desintegran en un período de tiempo de ≤ 10 segundos, de forma preferente, ≤ 5 segundos, de forma más preferente, ≤ 2 segundos, de la forma más preferente, ≤ 1 segundo. En las realizaciones más preferentes, el tiempo de desintegración es ≤ 1 segundo, de forma preferente, $\leq 0,5$, $0,1$, $0,05$, $0,02$ o $0,01$ segundos. Las fibras solubles en agua, de forma preferente, se disuelven o se disuelven completamente dentro de los períodos de tiempo mencionados anteriormente.

Tales realizaciones de desintegración/disolución inmediata del vehículo sólido son especialmente preferentes, dado que la aplicación del agente activo al ojo es entonces casi instantánea y no causa ningún dolor, irritación o malestar al paciente. En otras palabras, tan pronto como la persona que recibe la composición farmacéutica parpadea su ojo o sus ojos, el principio activo ya está administrado. Esto es especialmente ventajoso para las personas que experimentan dificultades para apretar los viales de colirio convencionales o para las que tienen temblores, como pacientes con manos débiles y/o con trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson.

Además, la composición farmacéutica que se describe en el presente documento es muy ventajosa, dado que permite una información inequívoca sobre si el principio activo se aplicó o no al ojo. Si ha tenido lugar la administración, el vehículo sólido se disuelve/desintegra, como mínimo, parcialmente. Si, por ejemplo, una persona con temblor no ha dado con el ojo, el vehículo sólido todavía está intacto y, por lo tanto, el paciente puede volver a intentar la administración.

Utilizando las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento, se puede administrar al ojo una dosis específica y bien definida de un principio activo.

Para conseguir la cinética de disolución deseada al entrar en contacto con cantidades minúsculas de agua, tal como la superficie húmeda de la córnea del ojo, las fibras que forman la tela tejida o no tejida del vehículo sólido son, de forma preferente, nanofibras. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "nanofibra" se refiere a fibras con un grosor, es decir, un diámetro, de $50-1.200$ nm. Las nanofibras se pueden disponer de todas las formas conocidas, por ejemplo, de forma aleatoria u ordenada, en el sentido que están dispuestas esencialmente paralelas entre sí o en capas, de modo que las fibras están dispuestas en capas que son esencialmente perpendiculares entre sí (con respecto al eje longitudinal de las fibras en la capa respectiva). Dependiendo de la forma en que se ordenen las nanofibras, la resistencia textil de una tela no tejida de nanofibras puede oscilar entre $2.000-14.000$ MPa.

Las ventajas de las nanofibras son un diámetro de fibra pequeño, una superficie específica muy grande y una cantidad grande de poros entre fibras pequeños. Esto conduce a una reactividad elevada de las nanofibras debido a su dimensión pequeña, lo que da como resultado liberación rápida y vías de difusión cortas de los principios activos incorporados y una degradación rápida del vehículo de nanofibras sólidas.

En diversas realizaciones, el perfil de liberación del principio activo puede cambiarse alterando la estructura del material nanofibroso.

En una realización preferente, el vehículo sólido es una tela no tejida soluble en agua que consiste en nanofibras.

En diversas realizaciones, la tela no tejida de nanofibras tiene una masa por área de $0,5-200$ g/m², de forma preferente, de $1-10$ g/m², de forma más preferente, de $1,5-5$ g/m² y de la forma más preferente, de $2,5-3,5$ g/m².

Si bien el vehículo sólido se puede proporcionar en diversos tamaños y formas, seleccionados en base a la aplicación específica, típicamente tiene la forma de una tira de una dimensión que lo hace adecuado para su aplicación en el ojo. Una tira de este tipo tiene, en diversas realizaciones, una forma aproximadamente rectangular con una longitud de 1 a 6 cm, de forma preferente, de $1,5$ a 4 cm, una anchura de 1 a 15 mm, de forma preferente, de 3 a 10 mm y un grosor de 1 a 1.000 μ m, de forma preferente, de 10 a 500 μ m. El vehículo sólido retiene el principio activo hasta que se desintegra al entrar en contacto con una solución acuosa, es decir, el líquido lagrimal en el ojo. En diversas realizaciones, el vehículo sólido tiene una masa por área de $1-10$ g/m², de forma preferente, de $1,5-5$ g/m² y, de forma más preferente, de $2,5-3,5$ g/m².

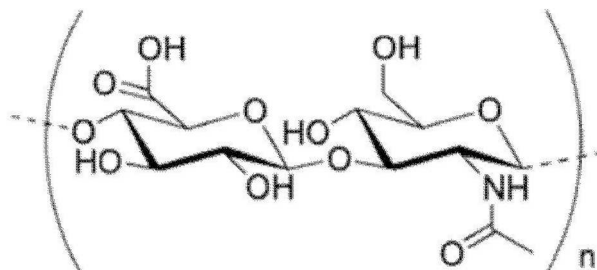
Un vehículo sólido en forma de una tela no tejida soluble en agua hecho de fibras solubles en agua tiene la ventaja de que el vehículo sólido se puede disolver muy rápidamente, en cuestión de segundos. Este efecto es particularmente pronunciado si el vehículo sólido de tela no tejida soluble en agua consiste en nanofibras. De este modo, una posible incomodidad experimentada por el paciente al aplicar la composición farmacéutica cesa muy rápidamente. En un escenario de este tipo, la incomodidad inicial es simplemente una confirmación para el paciente de que la composición farmacéutica se aplicó correctamente.

En una realización preferente, las fibras solubles en agua, de forma preferente, nanofibras, que componen la tela tejida o no tejida del vehículo sólido comprenden o consisten en hialuronano.

Los términos “hialuronano” y “ácido hialurónico” y “HA” se utilizan indistintamente en el presente documento y todos se refieren a un glicosaminoglicano aniónico no sulfatado distribuido ampliamente por los tejidos conectivos, epiteliales y neurales que está compuesto de monómeros de ácido D-glucurónico y D-N-acetilglucosamina unidos mediante enlaces glucosídicos β -1,4 y β -1,3 alternos.

5

Generalmente, es un polímero de fórmula (I):



10 Es único entre los glicosaminoglicanos porque no está sulfatado, se produce en la membrana plasmática en lugar del Golgi y puede ser muy grande, con un peso molecular a menudo en el rango de millones de Da. Como uno de los componentes principales de la matriz extracelular, el hialuronano contribuye significativamente a la proliferación y migración celulares.

15 Las moléculas de hialuronano pueden, por ejemplo, tener una longitud de 25.000 repeticiones de disacárido, es decir, n en la fórmula (I) puede ser ≤ 25.000 . El hialuronano puede variar en tamaño de 5.000 a 20.000.000 Da *in vivo*. El peso molecular promedio en el líquido sinovial humano es de 3-4 millones de Da, y el hialuronano purificado del cordón umbilical humano es de aproximadamente 3.000.000 a 3.200.000 Da.

20 En diversas realizaciones preferentes de la presente invención, el vehículo sólido comprende, como mínimo, el 20 % en peso, 30 % en peso, 40 % en peso, 45 % en peso, 50 % en peso, 55 % en peso, 60 % en peso, 65 % en peso, 70 % en peso, 75 % en peso, 80 % en peso, 85 % en peso, 90 % en peso o 95 % en peso de hialuronano en forma de fibras solubles en agua. Todavía en otras diversas realizaciones, el vehículo sólido comprende, como mínimo, el 5 % en peso, 10 % en peso, 15 % en peso, 20 % en peso, 25 % en peso, 30 % en peso, 35 % en peso, 40 % en peso, 45 % en peso, 50 % en peso, 55 % en peso o 60 % en peso, como mínimo, de un derivado de hialuronano soluble en agua en forma de fibras solubles en agua. En diversas realizaciones, las cantidades descritas anteriormente de hialuronano y el, como mínimo, un derivado de hialuronano soluble en agua se pueden combinar en un solo tipo de vehículo sólido en forma de fibras solubles en agua. Por consiguiente, en diversas realizaciones, las fibras o nanofibras comprenden del 40 al 95 % en peso de hialuronano y/o del 5 al 60 % en peso, como mínimo, de un derivado de hialuronano soluble en agua. En diversas otras realizaciones preferentes de la presente invención, las fibras o nanofibras comprenden, como mínimo, el 20 % en peso, 30 % en peso, 40 % en peso, 45 % en peso, 50 % en peso, 55 % en peso %, 60 % en peso, 65 % en peso, 70 % en peso, 75 % en peso, 80 % en peso, 85 % en peso, 90 % en peso o 95 % en peso de hialuronano. Todavía en otras diversas realizaciones, las fibras o nanofibras comprenden, como mínimo, el 5 % en peso, 10 % en peso, 15 % en peso, 20 % en peso, 25 % en peso, 30 % en peso, 35 % en peso, 40 % en peso, 45 % en peso, 50 % en peso, 55 % en peso o 60 % en peso, como mínimo, de un derivado de hialuronano soluble en agua. En diversas realizaciones, las cantidades descritas anteriormente de hialuronano y el, como mínimo, un derivado de hialuronano soluble en agua se pueden combinar en un solo tipo de fibra o nanofibra. En diversas otras realizaciones, las fibras o nanofibras consisten en hialuronano o una sal del mismo, es decir, no contienen ningún otro material o derivado de hialuronano.

40 En diversas realizaciones en las que el vehículo sólido (adicionalmente) comprende derivados de hialuronano solubles en agua, estos se seleccionan, de forma preferente, entre el grupo que consiste en propinilamino hialuronano, azidil hialuronano, palmitoil hialuronano, formil hialuronano, caproil hialuronano, palmitoil formil hialuronano, oleil hialuronano, octanoil formil hialuronano, linolenoil hialuronano, heptanoil formil hialuronano, caproil formil hialuronano, butanoil hialuronano, anhidroformil hialuronano y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos. Los derivados de hialuronano solubles en agua particularmente preferentes son palmitoil hialuronato sódico, caproil hialuronato sódico, palmitoil formil hialuronato sódico, oleil hialuronato sódico, octanoil formil hialuronato sódico, linolenoil hialuronato sódico, heptanoil formil hialuronato sódico, caproil formil hialuronato sódico, butanoil hialuronato sódico, anhidroformil hialuronato sódico. Este es el caso, ya que estos derivados son especialmente adecuados para preparar vehículos sólidos para sustancias biológicamente activas.

50 En diversas realizaciones, el vehículo sólido comprende, además de ácido hialurónico o una sal del mismo y/o el, como mínimo, un derivado de hialuronano, como mínimo, un polímero soluble en agua adicional que es diferente del hialuronano y los derivados del mismo. Estos polímeros solubles en agua adicionales pueden incluir polímeros que portan grupos cargados negativa o positivamente a lo largo de la cadena del polímero. Los polímeros solubles en agua preferentes son polietilenglicol (PEG), dextrano, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona. En diversas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una combinación de ácido hialurónico y polietilenglicol. En

55

estas combinaciones, la cantidad de otro polímero soluble en agua, tal como PEG es, de forma preferente, del 5-60 % en peso, de forma más preferente, el 15-30 % en peso e incluso de forma más preferente, el 20 % en peso con respecto al peso total del vehículo sólido. En tales realizaciones, el resto puede ser el hialuronano o una sal del mismo y/o un derivado de hialuronano, tal como se describió anteriormente, constituyendo, de forma preferente, el hialuronano o una sal del mismo, como mínimo, el 40 % en peso del peso total del vehículo sólido. En diversas realizaciones, el vehículo sólido comprende, por lo tanto, el 5-60 % en peso, de forma más preferente, el 15-30 % en peso e incluso de forma más preferente, el 20 % en peso con respecto al peso total del vehículo sólido de un polímero soluble en agua diferente de hialuronano o derivado de hialuronano, de forma preferente, PEG, y, como mínimo, del 40 al 95 % en peso, de forma preferente, del 70 al 85 % en peso, incluso de forma más preferente, aproximadamente el 80 % en peso de hialuronano (o una sal del mismo) o de una mezcla de hialuronano y, como mínimo, un derivado de hialuronano.

Si el hialuronano o el derivado de hialuronano se utiliza en forma de sales, la sal puede ser una sal de metal alcalino o alcalinotérreo, de forma preferente, la sal de sodio.

Las fibras solubles en agua, de forma preferente, nanofibras, que comprenden hialuronano y, como mínimo, un derivado de hialuronano y/u otro polímero soluble en agua, tal como se describió anteriormente, tienen la ventaja de que pueden adaptarse a las necesidades específicas de diferentes aplicaciones mediante la modificación de parámetros, tales como la velocidad de desintegración al entrar en contacto con una solución acuosa, la porosidad y las propiedades de antiadherencia. De este modo, también se pueden controlar las características de la superficie, que pueden ser relevantes para la unión covalente de compuestos o agentes o la reticulación. Dependiendo del tipo y la cantidad de los derivados de hialuronano empleados y/o de otros polímeros solubles en agua, la solubilidad de las nanofibras y, por lo tanto, del vehículo sólido se puede optimizar para una aplicación dada. Además, también se puede cambiar el perfil de liberación del principio activo alterando el tipo de hialuronano o la proporción de hialuronano/derivado de hialuronano/otro polímero soluble en agua.

En las realizaciones descritas anteriormente, el hialuronano, el derivado de hialuronano y otro polímero soluble en agua pueden formar, cada uno, fibras separadas que se combinan en la tela tejida o no tejida que forma el vehículo sólido o dos o más de dichos polímeros se pueden combinar en un tipo de fibra de la tela tejida o no tejida que forma el vehículo sólido.

En la técnica se conocen ejemplos de las telas no tejidas o tejidas, definidas anteriormente, producidas a partir de fibras de hialuronano solubles en agua, en particular nanofibras, y se han propagado y utilizado como andamios en la ingeniería de tejidos o como capa en apósitos para heridas. Por ejemplo, están disponibles en el mercado de la empresa Contipro (Dolní Dobrouč, República Checa). Dicha empresa ofrece, adicionalmente, una variedad de compuestos a base de ácido hialurónico solubles en agua que tienen diferentes pesos moleculares y/o contienen modificaciones químicas. Un ejemplo adicional de un derivado de ácido hialurónico soluble en agua que puede utilizarse para obtener el vehículo sólido de la presente invención se da a conocer en la Patente US 8,143,391 B2.

La expresión "composición farmacéutica", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una composición que se elabora de manera que sea adecuada para la administración a animales o seres humanos, por ejemplo, se elabora en condiciones de buenas prácticas de fabricación (GMP, *good manufacturing practice*). La composición está en forma sólida y puede tener forma de tira. Típicamente, la composición se produce a partir de material de vehículo sólido, que se impregna con el agente activo y, opcionalmente, con otros ingredientes.

Por consiguiente, en diversas realizaciones, la composición puede contener, además del vehículo sólido y el agente activo, excipientes aceptables farmacéuticamente adicionales, tales como, sin limitación a los mismos, diluyentes, surfactantes, estabilizantes, agentes de carga, sustancias tamponantes, auxiliares, solubilizantes, aglutinantes y agentes quelantes.

Los diluyentes pueden comprender, por ejemplo, propilenglicol y sus derivados, glicerol y sus derivados, derivados de celulosa, sacarosa y sus derivados, alcoholes grasos, ácidos grasos y sus ésteres.

Los auxiliares pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en antioxidantes, conservantes, componentes oleosos naturales o sintéticos, alcoholes, agentes espesantes, vitaminas y sales inorgánicas o combinaciones de los mismos. Las sales inorgánicas incluyen, pero sin limitación a los mismos, cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio y cloruro de potasio.

Entre los antioxidantes adecuados se incluyen, sin limitación a los mismos, tocoferol, tocotrienol, tocomonoenol y tocoferol marino (MDT). Específicamente, el antioxidante puede seleccionarse entre el grupo que consiste en alfa-tocoferol, beta-tocoferol, gamma-tocoferol, delta-tocoferol, alfa-tocotrienol, beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol, delta-tocotrienol, alfa-tocomonoenol, beta-tocomonoenol, gamma-tocomonoenol, delta-tocomonoenol, alfa-MDT, beta-MDT, gamma-MDT y delta-MDT y mezclas de los mismos.

La composición farmacéutica puede comprender, de forma adicional, un conservante. Los conservantes útiles son aquellos que no son irritantes para la piel o los ojos y que son compatibles con los componentes de la composición

farmacéutica. Entre los conservantes adecuados se incluyen, pero sin limitación a los mismos, ácido sórbico y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). En algunas realizaciones, el conservante puede incluir polihexanida. El conservante puede utilizarse en una cantidad bioestática que evite la contaminación de la composición. En una realización alternativa, la composición farmacéutica no comprende un conservante. En una realización de este tipo, es preferente que la composición farmacéutica se suministre en un envase estéril, por ejemplo, en bolsas o ampollas estériles. La esterilización se puede llevar a cabo, por ejemplo, por calor húmedo, óxido de etileno (ETO) o radiación gamma.

Si la composición farmacéutica incluye surfactantes, estos son, de forma preferente, no iónicos. Entre los ejemplos adecuados se incluyen polisorbato, copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno (Pluronic®), aceite de ricino polietoxilado (Cremophor®), copolímeros reticulados de ácido acrílico y acrilato de alquilo C10-C30 (Pemulen®).

Entre las sustancias tamponantes que se pueden utilizar se incluyen, pero sin limitación a los mismos, Tris(Tris(hidroximetil)aminometano), NaOH, histidina, tricina, lisina, glicina y serina ajustadas al pH correcto con un componente ácido con baja fuerza iónica.

La composición farmacéutica también puede comprender otros auxiliares seleccionados entre hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), quitosano, lubricina, goma xantana, parabenos, cloruro de benzalconio, polihexametilen biguanida, arginina, glicina, heparina, pentosano polisulfato sódico, lisina y combinaciones de los mismos.

La expresión “aceptable farmacéuticamente”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una sustancia que ni causa una pérdida inaceptable de la actividad farmacológica del agente activo ni tiene efectos secundarios adversos inaceptables. De este modo, la expresión abarca los agentes que se utilizan típicamente en productos farmacéuticos y que se sabe que son seguros para los animales y los seres humanos.

La composición farmacéutica puede, una vez disuelta en agua a 20 °C, tener un pH en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 9, de forma preferente, de aproximadamente 7 a aproximadamente 8,5 o de 6 a 8 o, de forma más preferente, de 7,3 a 7,5 o aproximadamente de 7,3.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión “agente activo” o “principio activo” se refiere a una sustancia destinada a ser administrada, es decir, la sustancia es capaz de lograr una acción o efecto deseado. Tales sustancias incluyen, pero sin limitación a los mismos, productos farmacéuticos. En realizaciones alternativas, los agentes activos pueden incluir agentes de diagnóstico, agentes cosméticos, suplementos nutricionales y mezclas de los mismos. La acción o efecto deseado puede incluir, pero sin limitación a los mismos, (i) un efecto profiláctico en el organismo, es decir, la prevención de un efecto biológico no deseado, tal como la prevención de una infección, (ii) aliviar una afección causada por una enfermedad, por ejemplo, aliviar el dolor o la inflamación causada como resultado de una enfermedad y/o (iii) aliviar, reducir o eliminar completamente una enfermedad del organismo. El efecto puede ser local o sistémico. De acuerdo con el mismo, “agente activo terapéuticamente” se refiere a una sustancia que tiene un efecto terapéutico, por ejemplo, tal como se describió anteriormente, en el organismo tratado. Los organismos tratados son típicamente mamíferos, de forma preferente, seres humanos.

Entre los ejemplos no limitantes de principios activos se encuentran antibióticos, antifúngicos, analgésicos, anestésicos, antialérgicos, agentes antiinflamatorios y agentes para tratar el glaucoma, por ejemplo, análogos de prostaglandinas, tales como Xalatan®, Lumigan® y Travatan Z®, betabloqueantes, tales como timolol, agonistas alfa, tales como Alphagan®P e Iopidine®, así como inhibidores de la anhidrasa carbónica.

En diversas realizaciones el, como mínimo, un agente activo terapéuticamente se selecciona entre el grupo que consiste en prostaglandinas y análogos de prostaglandinas, inhibidores de la anhidrasa carbónica, betabloqueantes, antibióticos, antihistamínicos, antagonistas alfa, antisépticos, fármacos antiinflamatorios y formulaciones de lágrimas artificiales.

En diversas realizaciones el, como mínimo, un agente activo terapéuticamente se selecciona entre prostaglandinas, los análogos de prostaglandinas latanoprost, dorzolamida, bimatoprost, tafluprost y travoprost, el inhibidor de la anhidrasa carbónica brinzolamida, la imidazolina brimonidina, el betabloqueante timolol, los antibióticos, ofloxacina, gentamicina, dexametasona y neomicina, los antihistamínicos azelastina, levocabastina y ketotifeno, el antagonista alfa tetrizolina, el antiséptico bibrocato, los fármacos antiinflamatorios prednisolona, ácido cromoglícico, diclofenaco y ketorolaco, carbómero y povidona, así como combinaciones de los mismos.

En diversas realizaciones, el principio activo está presente en la composición farmacéutica en una cantidad eficaz. Tal como se utiliza en el presente documento, “cantidad eficaz” significa la cantidad de principio activo que es suficiente para proporcionar el efecto y rendimiento local o sistémico deseado con una relación riesgo/beneficio razonable.

En una realización preferente, la composición farmacéutica está en forma de dosis única, es decir, contiene el principio activo en una cantidad que es suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado tras la administración.

Esto se refiere únicamente a la propiedad de que cada composición farmacéutica es para un solo uso, es decir, que no se puede utilizar dos o más veces. Sin embargo, es posible utilizar dos o más de las composiciones de dosis única aproximadamente al mismo tiempo (por ejemplo, una para cada ojo o dos o más por ojo para aumentar la dosis del activo) o en diferentes momentos durante el transcurso de un día, una semana, un mes, etc.

En diversas realizaciones, el vehículo sólido está unido a un mango o punta. Un mango o punta de este tipo puede ser desechable o reutilizable. El mango o la punta típicamente no es soluble en agua y, por lo tanto, puede tener una composición de material diferente a la del vehículo sólido. De forma preferente, está hecho de un plástico o papel disponible en el mercado. De forma alternativa, el mango puede estar hecho del mismo material que el vehículo sólido, pero se puede proteger de la disolución durante la manipulación mediante un recubrimiento especial. En caso de que el vehículo sólido forme una tira esencialmente rectangular, el mango o la punta se pueden unir en el lado más corto del vehículo sólido. Este tipo de unión se muestra en la figura 1, en la que un mango (2) se une al vehículo sólido. La punta o el mango también puede formar una tira y puede ser tan ancho como el vehículo sólido. En diversas realizaciones, la anchura de la punta o del mango es de 0,5-2,5 cm, de forma más preferente, de 1,0-1,5 cm. La longitud de la punta o del mango puede oscilar, de forma preferente, entre 1-3 cm, de forma más preferente, entre 1,5-2 cm.

Esto es ventajoso, porque en tal caso el vehículo sólido puede ser muy pequeño, ya que se aplica a través del mango o la punta y, por lo tanto, no necesita ser manipulado directamente por los pacientes. Especialmente para los pacientes con temblores, tales como los ancianos, esto es beneficioso. Además, si el vehículo sólido es lo más pequeño posible, se minimizan las posibles molestias que se puedan experimentar con la aplicación, así como el tiempo de desintegración del vehículo sólido.

En una realización preferente, el principio activo se aplica a las nanofibras durante su producción y/o el, como mínimo, un principio activo se aplica a la tela no tejida/tejida durante su producción y/o el principio activo se aplica al vehículo sólido después su producción. La aplicación del principio activo, es decir, el agente activo terapéuticamente, puede producirse impregnando las fibras, la tela no tejida/tejida o el vehículo sólido con el agente activo, por ejemplo, en forma de un polvo o una solución, de forma preferente, una solución no acuosa para evitar la disolución prematura de las fibras. Tal polvo o solución se puede pulverizar o imprimir sobre el vehículo sólido, el vehículo sólido se puede hundir o sumergir en dicho polvo o solución, o se puede utilizar cualquier otra técnica adecuada para impregnar el vehículo sólido con el agente activo. Se entiende que "impregnación", tal como se utiliza en este contexto, abarca realizaciones, en las que el vehículo sólido se recubre con el agente activo, así como realizaciones, en las que el agente activo penetra en la estructura del vehículo sólido y, por ejemplo, se absorbe en los poros.

Si bien la presente invención abarca las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente para su utilización oftalmológica como tal, en diversas realizaciones la presente invención también se refiere a la composición farmacéutica, tal como se ha descrito anteriormente, para su utilización en el tratamiento o la prevención de una afección oftalmológica, tal como una enfermedad o trastorno oftalmológico. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "afección oftalmológica" se refiere a afecciones, enfermedades o trastornos del ojo que van desde el malestar experimentado por un paciente sin ninguna enfermedad hasta enfermedades del ojo graves y no curables, incluyendo todos los tejidos, fluidos y músculos que componen el ojo.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "trastorno" y "enfermedad" se refieren a estados que causan dolor, disfunción, angustia, problemas sociales a la persona afectada o problemas similares para quienes están en contacto con la persona, que incluyen lesiones, discapacidades, trastornos, síndromes, infecciones y síntomas aislados.

En diversas realizaciones, la enfermedad o trastorno oftalmológico se selecciona entre el grupo que consiste en glaucoma, retinoblastoma, conjuntivitis, síndrome del ojo seco, degeneración macular, infección, inflamación y alergia.

El glaucoma es un término que describe un grupo de trastornos oculares que dan como resultado el daño del nervio óptico, a menudo asociado con un aumento de la presión del líquido en el ojo (presión intraocular). Los trastornos pueden dividirse aproximadamente en dos categorías principales, glaucoma "de ángulo abierto" y glaucoma "de ángulo cerrado". El glaucoma crónico de ángulo abierto es indoloro, tiende a desarrollarse lentamente con el tiempo y, a menudo, no presenta síntomas hasta que la enfermedad ha progresado significativamente. Se trata con medicamentos para el glaucoma para reducir la presión o bien con diversas cirugías de glaucoma para reducir la presión. El glaucoma de ángulo cerrado, sin embargo, se caracteriza por dolor ocular repentino, enrojecimiento, náuseas y vómitos, y otros síntomas que son el resultado de un aumento repentino de la presión intraocular, y se trata como una emergencia médica. El glaucoma puede dañar permanentemente la visión en el ojo o los ojos afectados, primero al disminuir la visión periférica (reduciendo el campo visual) y, a continuación, llevando potencialmente a la ceguera si no se trata. Todos los diferentes subtipos de glaucoma se pueden considerar un tipo de neuropatía óptica. El daño a los nervios implica la pérdida de células ganglionares de la retina en un patrón característico. La presión intraocular elevada (por encima de 21 mm Hg o 2,8 kPa) es el factor de riesgo más importante y modificable para el glaucoma. Algunos pueden tener presión ocular alta durante años y nunca

desarrollar daño, una afección conocida como “hipertensión ocular”. Por el contrario, la expresión glaucoma de “tensión baja” o “tensión normal” se utiliza para aquellos con daño del nervio óptico y pérdida del campo visual asociada, pero presión intraocular normal o baja.

- 5 El síndrome del ojo seco es una enfermedad ocular causada por la sequedad ocular, que, a su vez, es causada por una disminución de la producción de lágrimas o una evaporación de la película lagrimal aumentada. Es la enfermedad ocular más común y afecta el 5-6 % de la población humana.

- 10 La degeneración macular (diagnóstico) (DM), a menudo degeneración macular asociada con la edad (DMAE), es una afección médica que generalmente afecta a los adultos mayores y da como resultado una pérdida de visión en el centro del campo visual (la mácula) debido a daños en la retina. La degeneración macular puede dificultar o imposibilitar la lectura o el reconocimiento de rostros, aunque queda suficiente visión periférica para permitir otras actividades de la vida diaria. En la forma seca (no exudativa), los desechos celulares denominados drusas se acumulan entre la retina y la coroides, causando atrofia y cicatrices en la retina. En la forma húmeda (exudativa),
15 que es más grave, los vasos sanguíneos crecen desde la coroides por detrás de la retina que pueden filtrar exudado y líquido y también causar hemorragia. Puede tratarse con coagulación con láser y, más comúnmente, con medicamentos que detienen y, a veces, revierten el crecimiento de los vasos sanguíneos.

- 20 Además, la presente invención también se refiere a la utilización de una tela no tejida o tejida hecha de fibras solubles en agua que comprenden o consisten en nanofibras hechas de hialuronano o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, tal como se describe en el presente documento, como un vehículo sólido, como mínimo, para un agente activo terapéuticamente en una composición farmacéutica oftalmológica, en la que la tela no tejida o tejida se desintegra, se disuelve o se disuelve completamente al entrar en contacto con el ojo, de forma preferente, dentro de los períodos de tiempo descritos anteriormente en relación con las composiciones
25 farmacéuticas.

- Todas las características y realizaciones que se describen en el contexto de la composición farmacéutica, específicamente todas las características y realizaciones que se dan a conocer para el vehículo sólido, también se dan a conocer explícitamente en el presente documento para la composición farmacéutica oftalmológica y la
30 utilización de una tela no tejida o tejida hecha de fibras solubles en agua.

Ejemplos

- 35 *Ejemplo 1: Recubrimiento de nanofibras con un principio farmacéutico activo (API, active pharmaceutical ingredient)*

- Este ejemplo demuestra que las nanofibras se pueden recubrir fácilmente con un API soluble en agua y, después de la disolución de las capas recubiertas en agua, el API se recuperará en la solución. En el presente ejemplo se han utilizado capas muy delgadas de 10 x 20 mm (composición: 80 % de ácido hialurónico (82 kDa) - HA 20 % de polietilenglicol (400 kDa) - PEG; masa por área: 8 - 10 g/m²). El principio farmacéutico activo es el sulfato de gentamicina Ph. Eur.
40

El procedimiento experimental se realizó de la siguiente forma:

1. Determinación del peso de 5 capas de nanofibras.
2. Cada capa se impregna con API convirtiéndolo en polvo sólido.
3. Determinación del peso de cada capa de nanofibras impregnadas.
4. Cada una de las 5 capas impregnadas se coloca en un pequeño vial de vidrio y se disuelve en aproximadamente 1 ml de agua R libre de CO₂ (Ph. Eur.).
5. Determinación de la identidad del API en cada una de las 5 soluciones mediante el procedimiento de cromatografía en capa fina A, monografía de Ph. Eur. sulfato de gentamicina
50

Tabla 1:

Capas de nanofibras 1x2cm	1	2	3	4	5
Peso sin API (MG)	2,20	3,04	3,23	2,70	2,33
Peso impregnadas con API (mg)	6,97	7,13	5,68	15,30	4,25
Cantidad de HA en la capa (mg)	1,76	2,43	2,58	2,16	1,86
Cantidad de PEG en la capa (mg)	0,44	0,61	0,35	0,54	0,47
Cantidad de API (mg)	4,77	4,09	2,45	12,6	1,92
Cantidad de sulfato de gentamicina (IE)	3.428,7	2.939,9	1.761,1	9.056,9	1.380,1
Disolución	Las capas impregnadas se disolvieron de forma fácil, instantánea y completa. Las soluciones son turbias y no muy viscosas			La capa impregnada se disolvió de forma fácil, instantánea y completa. La solución es ligeramente turbia y no muy viscosa	La capa impregnada se disolvió de forma fácil, instantánea y completa. La solución es turbia y no muy viscosa
Cromatografía en capa fina Rf-valores Referencia: 0,48 0,60	0,48 0,60	0,48 0,60	0,48 0,60	0,48 0,60	0,48 0,60

Las capas de nanofibras pudieron impregnarse fácilmente con el sulfato de gentamicina API. El peso de las capas aumentó más del doble después del recubrimiento. La capa 4 incluye más API que las demás, porque en lugar de convertir la capa en el API, el API fue recogido por la capa.

Las capas recubiertas se disolvieron de forma fácil, instantánea y completa. Las soluciones fueron de ligeramente turbias a turbias y no muy viscosas.

Ejemplo 2: Evaluación de la diseminación de las nanofibras en los ojos humanos

Este ejemplo demuestra que las nanofibras se pueden diseminar fácilmente en los ojos humanos. En el presente ejemplo se han utilizado capas muy delgadas de 10 x 20 mm (composición: 80 % de ácido hialurónico (82 kDa) - HA; 20 % de polietilenglicol (400 kDa) - PEG; masa por área: 3 g/m²).

Los ajustes de prueba fueron los siguientes: aplicación manual con una tira que se sostenía entre el pulgar y el dedo índice o con pinzas. Los individuos de prueba utilizaron guantes durante la aplicación de las tiras que contenían nanofibras para garantizar la esterilidad y evitar el contacto con el sudor de las manos que podría conducir a la disolución prematura del artículo de prueba. Las tiras se aplicaron limpiando suavemente la superficie ocular o el saco conjuntival de un lado a otro. Las nanofibras de las tiras se disolvieron inmediatamente cuando entraron en contacto con la película lagrimal. El ojo se mantuvo abierto mediante soporte manual debido a la luz muy brillante necesaria para la supervisión mediante un sistema de cámara. La velocidad de disolución/desintegración se supervisó con un sistema de cámara que tenía una línea de tiempo.

Las capas de nanofibras se disolvieron fácilmente. El tiempo necesario para disolver la tira de 1,5 cm de nanofibra de ácido hialurónico fue de aproximadamente 0,4 segundos. La configuración de la cámara de alta velocidad confirma que el tiempo de disolución depende del contacto con el ojo. Si no hay contacto, el producto de prueba no se disuelve, si hay contacto con la superficie del ojo, se disuelve. Esto le dio al paciente un control del 100 % de si tocó la superficie del ojo o no y de si el principio activo se había administrado al ojo o no.

Ejemplo 3: Evaluación de la comodidad de las tiras de nanofibras en comparación con los colirios (ED, eye drops)

Este ejemplo se llevó a cabo para comparar la facilidad de uso y la comodidad de aplicación de las tiras de nanofibras según la presente invención con la de los colirios. En esta prueba, se han utilizado microfibras de hialuronato de sodio (3 g/m²) diseñadas para la administración dirigida de una sustancia activa aplicada superficialmente en el ojo. Las tiras se comparan con el colirio VISMED® (TRB Chemedica: colirio lubricante sin

conservantes que contiene el 0,18 % de hialuronato de sodio procedente de la fermentación para el tratamiento de la sensación de sequedad en el ojo; formulación: unidades de dosis única).

5 La población de prueba fue un grupo de individuos de prueba adultos masculinos y femeninos que participaron de forma voluntaria y proporcionaron un consentimiento informado firmado.

10 Cada individuo tuvo que aplicar las tiras de nanofibras de la presente invención y colirio (VISMED®) una vez (un artículo de prueba por ojo). La aplicación de los artículos de prueba en los ojos respectivos fue realizada por los individuos una vez sin la utilización de un espejo.

15 Para el experimento, el coordinador de la prueba cortó la lámina de nanofibras (3 g/m² HA) en tiras delgadas (~3 mm de ancho y 4 cm de largo) con la utilización de tijeras estériles. Los individuos de prueba utilizaron guantes durante la aplicación de las tiras para garantizar la esterilidad y evitar el contacto con el sudor de las manos que podría conducir a la disolución prematura del artículo de prueba. Las tiras se aplicaron limpiando suavemente la superficie ocular o el saco conjuntival de un lado a otro. Las nanofibras de la tira se disolvieron inmediatamente cuando entraron en contacto con la película lagrimal.

Se utilizó VISMED® de dosis única de acuerdo con las instrucciones del proveedor.

20 Inmediatamente después de la aplicación, se le pidió al individuo que completara un cuestionario para el paciente comparando la facilidad de uso y la comodidad de la aplicación de los dos artículos de prueba. Los resultados de estos cuestionarios se resumen en la figura 4.

25 La facilidad de uso global de las dos formas de aplicación se realizó después de que se hubieran aplicado ambos artículos de prueba. Se pidió al individuo que evaluara los diferentes aspectos considerando el propósito principal de las tiras de la presente invención, a saber, la administración dirigida y fiable de una dosis definida de un compuesto médico contenido de forma ficticia en las mismas. Los resultados detallados se muestran en la figura 4. La manipulación fácil para el usuario de las tiras de nanofibras en comparación con el colirio fue evaluado como "mejor" por la mayoría de los individuos (71,4 %). El 21,4 % de los individuos no sintió diferencia alguna y el 7,1 % estuvo a favor de la manipulación del colirio.

Todos los individuos confirmaron su hipotética disposición a utilizar las nanofibras con regularidad (100 %).

35 La mayoría de los individuos declararon que preferirían la forma de aplicación de tiras de nanofibras (57,1 %), mientras que el 28,6 % no tenía preferencia por ninguno de los artículos de prueba. El 14,3 % estuvo a favor del colirio.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos oftalmológicos, en la que la composición farmacéutica comprende, consiste esencialmente en o consiste en un
5 vehículo sólido en forma de una tela no tejida o tejida hecha de fibras solubles en agua y, como mínimo, un agente activo terapéuticamente, en la que el vehículo sólido se impregna con dicho, como mínimo, un agente activo terapéuticamente y en la que el vehículo sólido se desintegra al entrar en contacto con el ojo dentro de un período de tiempo de ≤ 10 segundos, de forma preferente, ≤ 5 segundos, de forma más preferente, ≤ 2 segundos, de la forma más preferente, ≤ 1 segundo, en la que las fibras solubles en agua comprenden, como mínimo, el 40 % en peso, de
10 forma preferente, del 50 al 100 % en peso de hialuronano (ácido hialurónico) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.
2. Composición farmacéutica para su utilización, según la reivindicación 1, en la que las fibras solubles en agua comprenden, consisten esencialmente en o consisten en nanofibras.
15
3. Composición farmacéutica para su utilización, según la reivindicación 1, en la que las fibras comprenden del 40 al 95 % en peso de hialuronano y del 5 al 60 % en peso, como mínimo, de un derivado de hialuronano soluble en agua, seleccionado, de forma preferente, entre el grupo que consiste en propinilamino hialuronano, azidil hialuronano, palmitoil hialuronano, formil hialuronano, caproil hialuronano, palmitoil formil hialuronano, oleil hialuronano, octanoil
20 formil hialuronano, linolenil hialuronano, heptanoil formil hialuronano, caproil formil hialuronano, butanoil hialuronano, anhidroformil hialuronano y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.
4. Composición farmacéutica para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la sal de hialuronano o derivado de hialuronano es una sal de metal alcalino, de forma preferente, la sal de sodio.
25
5. Composición farmacéutica para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el vehículo sólido comprende, de forma adicional, el 5-60 % en peso, de forma más preferente, el 15-30 % en peso e incluso de forma más preferente, el 20 % en peso, con respecto al peso total del vehículo sólido de un polímero soluble en agua diferente de hialuronano o derivado de hialuronano, de forma preferente, PEG, y, como mínimo, del 40 al 95 %
30 en peso, de forma preferente, del 70 al 85 % en peso, incluso de forma más preferente, aproximadamente el 80 % en peso de hialuronano o una sal del mismo o de una mezcla de hialuronano y, como mínimo, un derivado de hialuronano.
6. Composición farmacéutica para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el vehículo sólido tiene la forma de una tira.
35
7. Composición farmacéutica para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el vehículo sólido está unido a un mango o una punta.
8. Composición farmacéutica para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el, como mínimo, un agente activo terapéuticamente se selecciona entre el grupo que consiste en latanoprost, dorzolamida, brinzolamida, bimatoprost, tafluprost, travoprost, brimonidina, timolol, ofloxacina, gentamicina, dexametasona, neomicina, azelastina, prednisolona, tetrizolina, bibrocatol, ácido cromoglicico, levocabastina, ketotifeno, diclofenaco, ketorolaco, carbómero, povidona y combinaciones de los mismos.
40
9. Composición farmacéutica para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la enfermedad o trastorno oftalmológico se selecciona entre el grupo que consiste en glaucoma, síndrome del ojo seco, degeneración macular, infección, inflamación y alergia.
45

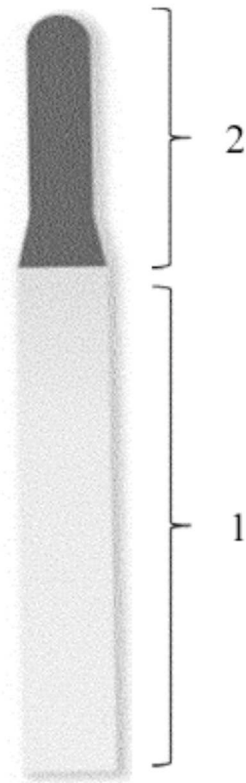


Fig. 1

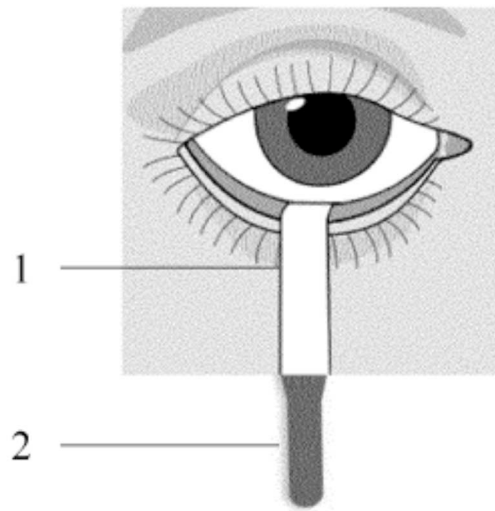


Fig. 2

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.*

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 8143391 B2

10