



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 244 831**

⑤① Int. Cl.⁷: **A61K 31/728**

A61K 31/16

A61P 27/02

A61P 27/16

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **02794984 .1**

⑧⑥ Fecha de presentación : **11.12.2002**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1455803**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2004**

⑤④ Título: **Composición farmacéutica para aplicación oftalmológica y rinológica.**

③⑩ Prioridad: **12.12.2001 DE 101 61 110**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2005

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2005

⑦③ Titular/es:
URSAPHARM Arzneimittel GmbH & Co. KG.
Industriestrasse
D-66129 Saarbrücken, DE

⑦② Inventor/es: **Gross, Dorothea y**
Holzer, Frank

⑦④ Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro**

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 para aplicación oftalmológica y rinológica.

Uso de pantenol y/o ácido pantoténico y ácido hialurónico y/o hialuronato para la producción de una composición farmacéutica.

La invención se refiere al uso de pantenol y/o ácido pantoténico y ácido hialurónico y/o hialuronato para la producción de una composición farmacéutica.

El cuadro clínico del "ojo seco" también se denomina síndrome seco o también sintomática seca. El cuadro clínico del "ojo seco", cuyos síntomas se manifiestan, entre otros, en escozor, picor, sensación de granos de arena en el ojo y visión nublada, se atribuyen a trastornos funcionales de la película lagrimal.

El cuadro clínico del "ojo seco" también puede atribuirse a una disminución del lagrimeo, que puede tener variadas causas patológicas. Debido a la disminución del lagrimeo, sobre la superficie ocular solamente puede formarse una película lagrimal insuficiente o absolutamente ninguna. La película lagrimal actúa, entre otros, como agente antifricción o lubricante entre el párpado y la superficie ocular. Debido a la falta o insuficiencia de película lagrimal, puede conducirse a un traumatismo considerable de las capas epiteliales.

Como causa de estos trastornos funcionales también se consideran, por ejemplo, influencias medioambientales que causan alergias, como por ejemplo, exposición a sustancias nocivas o al ozono. Especialmente, la exposición al ozono creciente en meses de verano no sólo puede provocar un trastorno de la producción lagrimal, sino también un trastorno de la película lagrimal fisiológica. Por ejemplo, el ácido hialurónico y las proteínas contenidas en la película lagrimal natural se destruyen mediante la acción del ozono. Además, se ha demostrado que el síndrome seco está frecuentemente unido a una alergia de contacto causada en el ojo por productos cosméticos.

A partir de Spektrum Augenheilkunde (1998) 3/4:174-176 se sabe que pueden utilizarse gotas hiposmolares de hialuronato sódico para el tratamiento del cuadro clínico del "ojo seco". En este sentido, se utilizó hialuronato sódico con un peso molecular de 5.000.000 Dalton.

Además, a partir de Spektrum Augenheilkunde (1995) 9/5: 215-217 se sabe que puede utilizarse hialuronato sintetizado por bacterias para el tratamiento del cuadro clínico del "ojo seco". A partir de Jpn. J. Ophthalmol. (1996) 40: 62-65 se sabe que se consigue la mejora de la estabilidad de la película lagrimal mediante gotas oftálmicas de hialuronato sódico, que contienen al menos el 0,1% de hialuronato sódico.

A partir de revistas mensuales clínicas para Augenheilkunde (1996) 209:84-88 se sabe que las gotas oftálmicas que contienen dexpantenol mejoran la función de barrera corneopitelial, que está alterada debido a una película lagrimal insuficiente.

Además, el uso de pantenol es conocido para el tratamiento de quemaduras químicas, quemaduras térmicas y daños por radiación de la piel, así como para el tratamiento de inflamaciones oculares.

A partir del documento DE 19923829 se conoce una composición de hialuronato sódico y pantenol para su uso en productos cosméticos. El documento US 4.851.521 da a conocer éster del ácido hialurónico para uso médico.

El objetivo de la presente invención es hacer posible un mejor tratamiento de enfermedades oculares, que se ocupe especialmente de trastornos funcionales de la película lagrimal o de un lagrimeo disminuido.

Además, un objetivo de la invención es hacer posible un tratamiento de la mucosa nasal seca.

El objetivo se alcanza mediante el uso de pantenol y/o ácido pantoténico y ácido hialurónico y/o hialuronato, así como opcionalmente adyuvantes farmacéuticos adicionales para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento de disfunciones oftalmológicas y/o rinológicas.

Por "adyuvantes farmacéuticos" se entienden disolventes, solubilizantes, aceleradores de la disolución, formadores de sales, sales, sustancias tampón, influenciadores de viscosidad y consistencia, formadores de gel, emulgentes, solubilizadores, reticulante, agente de expansión, antioxidantes, conservantes, sustancias de carga y de soporte, etc.

El pantenol, es decir, (R,S)-2,4-dihidroxi-N-(3-hidroxipropil)-3,3- dimetilbutiramida, que también se denomina pantotenol o alcohol pantotenílico, se conoce como agente para la epitelización de la piel. El pantenol es el análogo alcohólico del ácido pantoténico y posee, debido a la conversión intermedia, la misma eficacia biológica que el ácido pantoténico.

Ha resultado que la composición farmacéutica producida en el caso del uso de la invención puede utilizarse, tanto para el tratamiento de disfunciones oftalmológicas, como también para el tratamiento de disfunciones rinológicas.

La composición farmacéutica producida en el caso del uso de la invención es adecuada de manera especialmente buena para el tratamiento de mucosa nasal desecada, seca o crónicamente seca. Se puede llegar a una desecación de la mucosa nasal, por ejemplo, en espacios o vehículos climatizados o por ejemplo en espacios demasiado secos, sobrecalentados en invierno. En un ambiente seco, no natural, la mucosa nasal ya no puede cumplir su tarea de humedecer previamente el aire inspirado. Entonces, la mucosa nasal se hincha como en el caso de un resfriado. Por consiguiente, no se forma más secreción, sino que se produce la formación de costras secas, que conducen a desgarros en la mucosa nasal que sangran fácilmente. Opcionalmente, también puede producirse una hemorragia nasal.

Una desecación de la mucosa nasal también se favorece, por ejemplo, mediante polvo en el lugar de trabajo o mediante sustancias nocivas como humo de cigarros, formaldehído, óxidos de azufre, óxidos de nitrógeno, etc. Además, una desecación de la mucosa nasal también puede atribuirse a una curvatura del tabique nasal o a inflamaciones de la mucosa nasal durante un resfriado o una alergia. Las células secas de la mucosa mueren. Además, mediante la mucosa nasal desecada pueden llegar agentes patógenos al cuerpo. En casos extremos, puede producirse una formación de perforaciones en el tabique nasal, ya que las células muertas de la mucosa no pueden abastecer suficientemente al tejido cartilaginoso que se encuentra debajo.

Una desecación de la mucosa nasal también puede originarse por influencias de medicamentos como, por ejemplo, un uso permanente de agentes descongestionantes de resfriados.

Además, una mucosa nasal desecada puede conducir a molestias, especialmente al respirar, y por tan-

to a incomodidades, como por ejemplo dormirse mal o roncar mientras se duerme.

La composición farmacéutica producida en el caso del uso de la invención posee de manera sumamente ventajosa un doble efecto. Por un lado, el ácido hialurónico presenta o sus sales presentan una alta capacidad de unión al agua, que contrarresta o contrarrestan una desecación de la mucosa nasal.

Por otro lado, el pantenol y/o el ácido pantoténico provocan una cicatrización más rápida en el caso de heridas de la mucosa nasal que ya han aparecido, por ejemplo mediante desprendimiento mecánico de las costras formadas, como por ejemplo, "metiéndose el dedo en la nariz".

Por tanto, la composición producida en el caso del uso de la invención se aplica en el caso de una desecación de la mucosa nasal condicionada por el medioambiente, como también en el caso de una desecación de la mucosa nasal condicionada patológicamente.

Mediante el abastecimiento simultáneo de la mucosa nasal con humedad y el impedimento de una desecación rápida de la mucosa nasal, como también mediante la cicatrización mejorada se produce un descongestionamiento rápido de la mucosa nasal, una disminución del picor y una "nariz libre", por la que puede respirar de nuevo la persona afectada.

La composición producida en el caso del uso de la invención conduce a una curación y alivio rápidos de las molestias en personas con mucosa nasal seca y/o desecada.

De manera especialmente ventajosa, la composición farmacéutica puede utilizarse en el tratamiento de rinitis crónica, rinitis seca, rinitis seca anterior y de formas mixtas de las mismas.

Las otras realizaciones se representan esencialmente con vistas a la aplicación oftalmológica de la aplicación farmacéutica. Sin embargo, estas realizaciones son válidas de manera correspondiente para la aplicación rinológica. Por ejemplo, en una formulación para uso rinológico pueden utilizarse las mismas formas de administración y las mismas composiciones.

Además, los inventores de la presente invención han descubierto de manera sorprendente que con la aplicación simultánea de pantenol y/o ácido pantoténico y ácido hialurónico y/o hialuronato en el ojo o en la superficie ocular se consigue un efecto sinérgico en el tratamiento de enfermedades oftalmológicas que están unidas a trastornos funcionales de la película lagrimal o a una película lagrimal formada insuficiente.

Especialmente se ha demostrado que se consigue una epitelización acelerada de una córnea dañada debido a una película lagrimal insuficiente en el caso de aplicación tópica de la composición farmacéutica.

Se prefiere preparar la composición farmacéutica producida en el caso del uso de la invención en el tratamiento de disfunciones oftalmológicas en forma de gotas oftálmicas, disoluciones oftálmicas, colirios, aerosoles oftálmicos, pomadas oftálmicas o comprimidos oftálmicos para aplicación tópica en el ojo o sobre la superficie ocular.

En el caso de uso rinológico, la composición farmacéutica se facilita preferiblemente en forma de aerosoles nasales, gotas nasales o pomadas nasales.

Para la producción de una pomada nasal u oftálmica puede aplicarse ácido hialurónico y/o hialuronato y al menos pantenol y/o ácido pantoténico, por

ejemplo, en una mezcla de parafina viscosa y vaselina blanca. Además, en pomadas también puede utilizarse, por ejemplo, parafina muy fluida o lanolina.

Se prefiere preparar la composición farmacéutica en forma de un aerosol nasal u oftálmico o en forma de gotas nasales u oftálmicas. En este sentido, normalmente se disuelve el ácido hialurónico y/o el hialuronato, así como el pantenol y/o el ácido pantoténico en disoluciones acuosas.

En este sentido, las disoluciones acuosas son, según una forma de realización preferida para la aplicación oftalmológica, disoluciones isotónicas, con respecto a la secreción lagrimal. En el caso de disoluciones isotónicas, la osmolaridad es aproximadamente de 300 mOsm/l. Según otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica es hipoosmolar. En este caso, la osmolaridad puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 160-180 mOsm/l. Entonces, una disolución hipoosmolar se aplica especialmente cuando debe equilibrarse una osmolaridad anormalmente alta de una película lagrimal en un paciente con ojos secos.

Para isotonizar la disolución acuosa se utilizan cloruro de sodio, ácido bórico, etc. El valor de pH de la disolución acuosa está en un intervalo de desde pH 6 hasta pH 9, preferiblemente de pH 6,5 a 8,5, más preferido a pH 7,4. Para ajustar el valor de pH se utilizan disoluciones tampón como, por ejemplo, tampón de fosfato, tampón de acetato, tampón de acetatoborato, tampón de citrato y tampón de borato.

En el caso de gotas o aerosoles nasales para el tratamiento de mucosa nasal desecada o seca, se absorben los principios activos, es decir, el ácido pantoténico y/o pantenol y el ácido hialurónico y/o hialuronato (s), en un medio adecuado, preferiblemente isotónico. Preferiblemente para la isotonización se utiliza sorbitol. Pero también pueden utilizarse otros medios, como por ejemplo, disolución de cloruro de sodio fisiológico.

Como se explica anteriormente con referencia a la aplicación rinológica de la composición farmacéutica, el ácido hialurónico presenta o sus hialuronatos presentan una alta capacidad de unión al agua. Esta capacidad de unión al agua provoca de manera ventajosa que el ojo se abastezca de humedad o que se contrarreste una desecación del ojo. Además, el ácido hialurónico actúa o sus hialuronatos también actúan como reguladores de la viscosidad.

Como reguladores de la viscosidad se denominan las sustancias existentes que son farmacológicamente compatibles y que tienen un efecto que aumenta la viscosidad. Preferiblemente, los otros reguladores de la viscosidad que pueden utilizarse presentan un comportamiento viscoelástico.

El efecto que aumenta la viscosidad provoca de manera sumamente ventajosa que la composición farmacéutica aplicada sobre la superficie ocular o sobre la mucosa nasal presente un tiempo de permanencia aumentado y que no salga de nuevo inmediatamente de la superficie ocular o de la mucosa nasal.

Además del ácido hialurónico o del hialuronato, también pueden utilizarse adicionalmente sulfato de condroitina, poliácridamida, ácido poliácrico, resinas poliácricas, polietilenglicol, derivados de celulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona o mezclas de los mismos como reguladores de la viscosidad.

Según una forma de realización preferida, además

del ácido hialurónico y/o hialuronato, no se utiliza ningún otro regulador de la viscosidad.

El ácido hialurónico o el hialuronato puede aislarse del humor vítreo del ojo de vacuno o bien de crestas de gallo. Además, el ácido hialurónico o hialuronato también puede producirse en cepas bacterianas en calidad farmacéutica.

Como sales del ácido hialurónico pueden utilizarse, por ejemplo, hialuronatos de potasio, sodio, calcio y/o magnesio.

El hialuronato especialmente preferido es el hialuronato sódico.

El ácido hialurónico es, entre otros, constituyente del humor vítreo del ojo y en este aspecto no representa ningún compuesto extraño para el organismo humano. Por este motivo, el ácido hialurónico es muy compatible desde el punto de vista inmunológico.

De manera sumamente ventajosa, el ácido hialurónico o hialuronato presenta una similitud estructural con la mucina. La mucina forma la capa más inferior de la película lagrimal de tres capas y se ocupa de una humectación óptima de los epitelios de la córnea y de la conjuntiva.

Con esto, el ácido hialurónico y/o el hialuronato imita la fase mucosa de la película lagrimal y, por un lado, alarga el tiempo de permanencia en el ojo y mejora la humectabilidad del ojo. Por otro lado, la imitación de la fase mucosa también provoca una disminución del rozamiento entre el ojo y el párpado y, por tanto, una disminución considerable de una irritación mecánica del ojo.

El uso según la invención de ácido hialurónico o hialuronatos en la composición farmacéutica es de manera sumamente ventajosa, especialmente en el caso de trastornos de humectación del ojo, es decir, en el caso del denominado "ojo seco" y para el tratamiento de lesiones epiteliales que resultan de los trastornos de humectación.

Las disoluciones acuosas de hialuronato sódico son líquidas con propiedades de fluidez no newtonianas. Debido a esta propiedad física, las disoluciones acuosas de hialuronato sódico son excelentemente adecuadas como agente antifricción o lubricante con buen efecto de adhesión y tiempo de permanencia prolongado sobre los epitelios conjuntivos y corneales sin deterioro de la capacidad de visión. Una concentración del 0,1% en peso de hialuronato sódico en la composición mejora considerablemente el importante sentimiento subjetivo de los pacientes en el caso de tratamiento de ojos secos.

El comportamiento de fluidez no newtoniano del ácido hialurónico condiciona una propiedad excelente para la aplicación en el ojo, que concretamente disminuye la viscosidad con velocidad de cizallamiento creciente.

Después de aplicar la composición farmacéutica sobre la córnea del ojo, se aplica una tensión de cizalladura en la composición farmacéutica por medio del parpadeo del párpado, por lo que disminuye de momento la viscosidad aumentada. Mediante el parpadeo del párpado disminuye la viscosidad, de manera que se forma una película homogénea en la superficie del ojo. Después del parpadeo, aumenta la viscosidad, de manera que la película se adhiere bien a la superficie ocular.

Las propiedades de fluidez no newtonianas de la composición farmacéutica provocadas además por el ácido hialurónico o hialuronato en disoluciones, ge-

les, pastas o pomadas preparadas y su similitud estructural con la mucina provocan, además de un excelente efecto antifricción y lubricante, una adherencia excelente a la córnea del ojo. La irritación mecánica del ojo que aparece con el síndrome seco se disminuye fuertemente o se elimina. Además, se produce una curación más rápida de las lesiones epiteliales mediante la adherencia a la córnea de la composición farmacéutica mejorada debido a las propiedades de fluidez anti-newtonianas.

Además, en experimentos con animales las gotas oftálmicas que contienen hialuronato sódico muestran propiedades que favorecen la cicatrización sobre los epitelios del ojo. Se comprobó que el ácido hialurónico o hialuronato sódico, dependiente de la concentración, favorece la migración de células epiteliales y por tanto la cicatrización. Una disolución del 0,1% en peso de hialuronato sódico provocó un aumento de la migración de células epiteliales en las células corneopiteliales de conejos.

El ácido hialurónico o hialuronato sódico también provoca, en el caso de una herida del epitelio corneal o en el caso de una quemadura química de la córnea, una cicatrización que transcurre de manera más rápida y mejor, es decir, con una menor formación de cicatrices.

Todavía no se ha aclarado el mecanismo de acción exacto del favorecimiento de la cicatrización mediante ácido hialurónico. Mientras que se muestra poco probable una influencia de la circulación sanguínea de las células circundantes, hay diferentes indicios de una acción sobre células que desempeñan un papel en los sucesos inflamatorios.

Finalmente, el ácido hialurónico muestra, dependiente de la dosis, un efecto protector frente a daños de células mediante radicales de oxígeno. Los radicales de oxígeno libres aminoran la cicatrización y por tanto desempeñan un papel decisivo en los sucesos inflamatorios.

El efecto antiinflamatorio del ácido hialurónico o hialuronato, así como la protección facilitada por el ácido hialurónico o hialuronato frente a los efectos perjudiciales de los radicales de oxígeno actúan de manera sinérgica con el efecto de pantenol o ácido pantoténico en el uso según la invención de la composición farmacéutica producida.

Según otra forma de realización preferida, el ácido hialurónico y/o el hialuronato presentan un peso molecular que está en un intervalo de desde aproximadamente 50.000 hasta aproximadamente 10.000.000 Dalton, preferiblemente desde aproximadamente 250.000 hasta aproximadamente 5.000.000 Dalton. De manera especialmente, el peso molecular del ácido hialurónico o del hialuronato es de 500.000 a 4.000.000 Dalton. De manera sumamente preferida, el ácido hialurónico o el hialuronato presenta un peso molecular de desde aproximadamente 1.500.000 hasta 3.500.000 Dalton.

El alto peso molecular del ácido hialurónico o de los hialuronatos utilizados, como por ejemplo hialuronato sódico, provocan una alta viscoelasticidad a baja concentración. En la disolución, las cadenas de moléculas están presentes en una disposición aleatoria de tipo ovillo. Con la influencia de las fuerzas de cizalladura ejercidas por el movimiento del párpado, las macromoléculas se orientan casi de manera paralela. Este cambio en la estructura tridimensional debido a la influencia de las fuerzas de cizalladura podría ser

determinante para las excelentes propiedades viscoelásticas.

En la abertura del párpado, la sustancia recubre la superficie de la córnea y también representa una protección contra la evaporación debido a la gran capacidad de unión al agua del hialuronato. Esto es ventajoso tanto en el tratamiento del cuadro clínico del “ojo seco”, en el que se produce una disminución de la cantidad de lagrimeo en el ojo, como también en el tratamiento de una mucosa nasal desecada o seca.

Según otra forma de realización preferida, la cantidad de ácido hialurónico y/o la cantidad de hialuronato es de aproximadamente del 0,005% en peso a aproximadamente el 5% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,01% en peso a aproximadamente el 1% en peso, respectivamente, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

De manera especialmente ventajosa, la cantidad de ácido hialurónico y/o la cantidad de hialuronato es de aproximadamente del 0,05% en peso a aproximadamente el 0,5% en peso, con respecto al peso total de la formulación farmacéutica.

De manera sumamente ventajosa, el ácido hialurónico posee o los hialuronatos poseen la propiedad de unir agua. Esta propiedad de unir agua es especialmente ventajosa en el tratamiento del síndrome seco, ya que se contrarresta el desecado no deseado de la córnea del ojo. Las concentraciones de desde el 0,1% en peso hasta el 0,3% en peso, con respecto al peso total de la formulación farmacéutica, de ácido hialurónico y/o hialuronato han demostrado ser muy adecuadas.

Otro parámetro diagnóstico en el diagnóstico del cuadro clínico del “ojo seco” es el tiempo de ruptura de la película lagrimal, que permite una afirmación sobre la calidad del lagrimeo. En este sentido, la película lagrimal se tiñe, por ejemplo, con fluoresceína y posteriormente se pide al paciente que mantenga los ojos abiertos el mayor tiempo posible sin reflejo corneal. Luego, con el uso de una lámpara de hendidura se determina cuando se rompe por primera vez la película lagrimal. Si el periodo de tiempo es inferior a 10 segundos, existe la sospecha de cuadro clínico del “ojo seco”. En este sentido, el ácido hialurónico ha demostrado ser muy eficaz en una concentración de desde el 0,1% en peso hasta el 0,3% en peso, con respecto al peso total de la formulación farmacéutica, con vistas a la prolongación del tiempo de ruptura de la película lagrimal.

La acción simultánea de pantenol y/o ácido pantoténico, así como la facilitación de una película lagrimal artificial, conduce a un efecto sinérgico que permite un tratamiento más rápido de lesiones epiteliales, especialmente en el cuadro clínico del “ojo seco”.

Se ha demostrado de manera sorprendente que la aplicación conjunta de pantenol y/o ácido pantoténico y ácido hialurónico y/o hialuronato conduce a una rápida epitelización. Al mismo tiempo se suaviza rápidamente el picor sumamente incómodo que aparece en el caso de lesiones epiteliales en el ojo.

Por tanto, la composición farmacéutica producida en el caso del uso según la invención es una combinación de fármacos.

Se ha demostrado que el ácido hialurónico y/o el hialuronato presentan, debido al comportamiento de fluidez no newtoniano, propiedades viscoelásticas muy adecuadas para el uso sobre la superficie ocular. El comportamiento de fluidez no newtoniano retrasa

la salida de la composición farmacéutica aplicada en el ojo y por tanto prolonga el contacto con la córnea del ojo. Por tanto, el pantenol y/o el ácido pantoténico pueden mantenerse durante un periodo de tiempo más largo, por ejemplo, de al menos 30 minutos hasta al menos 60 minutos, sobre la córnea.

Mediante las propiedades viscoelásticas del ácido hialurónico o hialuronato, el pantenol y/o el ácido pantoténico se distribuyen en cada parpadeo del ojo sin más de nuevo, de manera esencialmente homogénea, sobre la superficie ocular total, siempre que se deba producir una salida determinada.

Por tanto, el pantenol y/o el ácido pantoténico actúan de manera sumamente ventajosa sobre la duración total del tratamiento, uniformemente sobre la superficie ocular. Mediante esto, en el caso de tratamiento puede disminuirse ventajosamente, por un lado, la dosificación de pantenol y/o ácido pantoténico y, por otro lado, puede acortarse la duración del tratamiento.

Se prefiere que la cantidad de pantenol y/o el ácido pantoténico sea de aproximadamente del 0,5% en peso al 10% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 2% en peso al 5% en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Ha demostrado ser muy adecuada una cantidad de aproximadamente el 3% en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Según una forma de realización preferida, el pantenol se presenta como D-(+)-2,4-dihidroxi-N-(3-hidroxipropil)-3,3-dimetilbutiramida. Esta configuración D que gira hacia la derecha también se denomina dexpantenol.

Según otra forma de realización preferida de la invención, el ácido pantoténico se presenta como sal soluble en agua, preferiblemente como pantotenato de sodio o pantotenato de calcio.

De manera sumamente ventajosa, el dexpantenol presenta propiedades de unión al agua. Mediante esto se completan de manera ventajosa las propiedades de unión al agua del ácido hialurónico y/o hialuronato. Además, se complementan de modo hasta no entendido la fecha los efectos que facilitan la cicatrización del ácido hialurónico y/o hialuronato y de ácido pantoténico y/o pantenol, especialmente de dexpantenol en lesiones epiteliales del epitelio de la córnea.

Además, se prefiere que la composición se presente en forma de una disolución, suspensión, emulsión, de un gel, de una pomada, pasta, de un polvo, granulado o un comprimido, que puede utilizarse preferiblemente directamente en el ojo o aplicarse sobre la superficie ocular.

Según una forma de realización preferida, la composición farmacéutica se presenta en forma de una disolución, de manera que ésta puede aplicarse, por ejemplo, en forma de gotas oftálmicas o de un aerosol oftálmico sobre la superficie de la córnea del ojo.

Evidentemente, es posible que la composición farmacéutica se presente en forma de un sólido que se disuelve en primer lugar antes de la aplicación en una disolución acuosa, como por ejemplo una disolución de tampón.

Después de la disolución de un sólido, por ejemplo en una disolución de tampón acuosa, la disolución puede filtrarse de manera estéril y luego aplicarse a la córnea como aerosol oftálmico o gotas oftálmicas. En el caso de conservación separada, preferiblemente el sólido y el disolvente se presentan ya en forma estéril,

de manera que no es necesaria una filtración de manera estéril después de la producción de la disolución. Por tanto, después de la producción de la mezcla o disolución, el usuario puede aplicarse directamente la composición farmacéutica.

En la preparación de la composición farmacéutica en forma de un sólido, como por ejemplo un polvo, polvo antimaculante, granulado o un comprimido, la composición farmacéutica comprende preferiblemente pantenol, ácido pantoténico y/o sales del ácido pantoténico, que pueden disolverse sin más en disoluciones acuosas, así como el ácido hialurónico muy soluble en agua y/o el hialuronato sódico muy soluble en agua.

La composición farmacéutica producida en el caso del uso de la invención se presenta preferiblemente en forma estéril en recipientes de dosis única o de varias dosis.

Para el almacenamiento y la descarga de una composición farmacéutica sin conservantes se utiliza preferiblemente el sistema COMOD® descrito en "PTA heute" 1996, n° 12, págs. 1230-1232, que permite un almacenamiento estéril y la descarga varias veces de la composición farmacéutica. Evidentemente, también pueden utilizarse recipientes de dosis única habituales que pueden desecharse después de su uso.

Para la aplicación de la composición farmacéutica sobre la mucosa nasal pueden utilizarse, por ejemplo, los recipientes de aerosol conocidos de manera habitual. Por ejemplo, puede utilizarse el sistema COMOD® anteriormente mencionado. También ha demostrado ser muy adecuado el sistema 3K (sistema de 3 cámaras) descrito en el Deutsche Apotheker Zeitung 139, n° 46, páginas 48-51, 18 de noviembre de 1999. La composición farmacéutica también aplicarse en forma de gotas en la nariz mediante el uso de una pipeta.

En el uso de ácido hialurónico y/o hialuronato en la composición farmacéutica, la composición farmacéutica se facilita preferiblemente sin conservantes.

Los conservantes pueden dañar la película lagrimal precorneal y conducir a una reducción del número de microvellosidades y micropliegues de las células superficiales epiteliales de la córnea. Especialmente, el ampliamente extendido cloruro de benzalconio posee una gran potencia de daño. En cuanto al tratamiento deseado de un escozor de ojos condicionado por el síndrome seco, es ventajoso evitar cada picor y/o daño adicional de los ojos mediante la adición de conservante.

Básicamente, la composición farmacéutica producida en el caso del uso de la invención también puede aplicarse en forma de comprimidos oftálmicos en el saco conjuntival. El comprimido oftálmico se disuelve rápidamente con la acción del lagrimeo.

Sin embargo, la aplicación de la composición farmacéutica tiene lugar de manera preferida en el ojo en forma de gotas oftálmicas.

En la preparación de la composición farmacéutica en forma de pomadas oftálmicas o geles oftálmicos o pomadas o geles para su aplicación en la nariz, los principios activos se facilitan en, por ejemplo, vaselina o parafina con o sin adición de emulgentes, como por ejemplo, colestestina, lanolina, alcoholes de lanolina, cetanol, etc.

Preferiblemente se utiliza la composición farmacéutica para el tratamiento de disfunciones oftalmológicas que está unida a trastornos de humectación de la córnea del ojo.

Además, preferiblemente se utiliza la composición farmacéutica para el tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis atópica, queratoconjuntivitis alérgica, conjuntivitis gigantopapilar, conjuntivitis vernal, episcleritis, como por ejemplo episcleritis periódica, episcleritis parcial fugaz, escleritis, tenonitis, síndrome de Sjögren o mezclas mixtas de los mismos.

Preferiblemente se utiliza la composición farmacéutica para el tratamiento de disfunciones rinológicas que están unidas a manifestaciones de desecación de la mucosa nasal.

Adicionalmente, se utiliza preferiblemente la composición farmacéutica para el tratamiento de rinitis crónica, rinitis seca, rinitis seca anterior o formas mixtas de las mismas.

Además, la composición farmacéutica puede utilizarse de manera sumamente ventajosa después de intervenciones quirúrgicas, como por ejemplo, una operación en el tabique nasal. Una aplicación de la composición previene un desecado de la mucosa nasal y facilita al mismo tiempo la reepitelización de la mucosa nasal. La composición farmacéutica también puede utilizarse después de intervenciones quirúrgicas en el ojo.

Dado que tanto el ojo como también la nariz son los órganos sensoriales más importantes para el ser humano, la composición farmacéutica producida en el caso del uso según la invención representa un progreso significativo en el campo de la Oftalmología o Rinología.

Ejemplo

Composición farmacéutica para aplicación oftalmológica y rinológica

50 mg/ml de dexpanenol

1,55 mg/ml de ácido hialurónico, peso molecular: $1,5 \times 10^6$ - $3,5 \times 10^6$ Dalton

2 mg/ml de citrato de sodio

Adición de disolución acuosa de ácido cítrico al 1% hasta que se alcanza pH 7,0 - pH 7,4

Adición de agua con fines de inyección hasta 1 ml

REIVINDICACIONES

1. Uso de pantenol y/o ácido pantoténico y ácido hialurónico y/o hialuronato, así como opcionalmente adyuvantes farmacéuticos adicionales para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento de disfunciones oftalmológicas y/o rinológicas.

2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la cantidad de ácido hialurónico y/o la cantidad de hialuronato es de aproximadamente el 0,005% en peso a aproximadamente el 5% en peso, preferiblemente aproximadamente del 0,01% en peso a aproximadamente el 1% en peso, respectivamente, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque el ácido hialurónico y/o el hialuronato presentan un peso molecular que está en un intervalo de desde aproximadamente 50.000 hasta aproximadamente 10.000.000 Dalton, preferiblemente desde aproximadamente 250.000 hasta aproximadamente 5.000.000 Dalton.

4. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque el hialuronato es hialuronato sódico.

5. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque la cantidad de pantenol y/o de ácido pantoténico es aproximadamente del 0,5% en peso al 10% en peso, preferiblemente aproximadamente del 2% en peso al 5% en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

6. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 5,

caracterizado porque el pantenol se presenta como dexpanenol.

7. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 5 **caracterizado** porque el ácido pantoténico se presenta como sal soluble en agua, preferiblemente como pantotenato de sodio o pantotenato de calcio.

8. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque la composición farmacéutica se presenta en forma de una disolución, suspensión, emulsión, de un gel, de una pomada, pasta, de un polvo antimaculante, polvo, granulado o de un comprimido

9. Uso según una de las reivindicaciones 1 - 8, **caracterizado** porque la disfunción oftalmológica está unida a trastornos de humectación de la córnea y la conjuntiva del ojo.

10. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque la disfunción oftalmológica se selecciona del grupo que consta de rinoconjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis atópica, queratoconjuntivitis alérgica, conjuntivitis gigantopapilar, conjuntivitis vernal, episcleritis, escleritis, tenonitis, síndrome de Sjögren o mezclas mixtas de los mismos.

11. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque la disfunción rinológica está unida a manifestaciones de desecación de la mucosa nasal.

12. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 8 u 11, **caracterizado** porque la disfunción rinológica se selecciona del grupo que consta de rinitis crónica, rinitis seca y formas mixtas de las mismas.