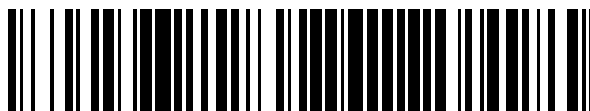


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 537**

51 Int. Cl.:

A61K 31/722 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61P 27/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2016** **PCT/EP2016/075938**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017** **WO17072235**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2016** **E 16787868 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019** **EP 3368006**

54 Título: **Uso terapéutico de una solución oftálmica acuosa estéril**

30 Prioridad:

30.10.2015 EP 15192361

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2020

73 Titular/es:

CROMA-PHARMA GESELLSCHAFT M.B.H.
(100.0%)
Industriezeile 6
2100 Leobendorf, AT

72 Inventor/es:

PRINZ, MARTIN y
HÖLLER, SONJA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 773 537 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso terapéutico de una solución oftálmica acuosa estéril

La presente invención se refiere al uso terapéutico de una solución oftálmica acuosa estéril que comprende N-(N-acetilcisteinil-)quitosano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una solución portadora.

- 5 El síndrome del ojo seco (DES), también conocido como enfermedad del ojo seco, es una enfermedad de la superficie ocular altamente prevalente. Aproximadamente 40 millones de estadounidenses se ven afectados con algún tipo de ojo seco, una parte importante de los cuales tienen 50 años o más tienen ojo seco de moderado a severo (Schaumburg, Sullivan et al., 2003, Prevalence of dry eye syndrome among US women, *Am J Ophthalmol* (136): 318-326; Schaumburg, Dana et al., 2009, Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies, *Arch Ophthalmol* (127): 763-768).

10 En términos generales, la enfermedad del ojo seco puede ser cualquier síndrome asociado con la inestabilidad y disfunción de la película lagrimal (como el aumento de la evaporación lagrimal y/o la reducción de la secreción acuosa). Entre las indicaciones a las que se refiere el término general "enfermedad del ojo seco" se encuentran: queratoconjuntivitis seca (QCS), ojo seco relacionado con la edad, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sjogren (o síndrome de Sjögren), penfigoide cicatricial ocular, lesión corneal, infección de la superficie ocular, síndrome de Riley-Day, alacrima congénita, trastornos o deficiencias nutricionales (incluidas las deficiencias de vitaminas), efectos secundarios farmacológicos, destrucción glandular y tisular, trastornos autoinmunes y otros trastornos inmunodeficientes, e incapacidad para parpadear en pacientes comatosos. También se incluyen los síntomas del ojo seco causados por la exposición ambiental a partículas en el aire, humo, smog y aire excesivamente seco; así como la intolerancia a las lentes de contacto y el estrés ocular causado por el trabajo en el ordenador o los juegos de ordenador.

Hay otras enfermedades que tienen un alto grado de comorbilidad con la enfermedad del ojo seco: conjuntivitis alérgica (estacional y crónica), blefaritis y disfunción de la glándula meibomiana. Estas condiciones afectan la calidad y la estabilidad de la película lagrimal, lo que produce signos y síntomas de ojo seco.

- 25 Los procedimientos de corrección de la visión asistida por láser, como la queratectomía fotorrefractiva (PRK), la queratectomía subepitelial asistida por láser (LASEK) y la queratomileusis in situ asistida por láser (LASIK) también influyen negativamente en la funcionalidad de la película lagrimal y con frecuencia causan enfermedad del ojo seco (temporal).

30 Actualmente, el tratamiento de DES abarca tanto tratamientos farmacológicos como no farmacológicos, que incluye el manejo ambiental, la evitación de factores exacerbantes, la higiene de los párpados, la suplementación de lágrimas (lágrimas artificiales), secretagogos (para aumentar la producción de lágrimas), tapones puntuales, agentes antiinflamatorios (ciclosporina, esteroides), cámara de humedad e incluso autotrasplante de glándulas salivales (Behrens, Doyle et al., 2006, Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations, *Cornea* (25): 900-907). Las opciones disponibles actualmente para tratar el DES son inadecuadas. Incluso la suplementación con lágrimas no es una opción de tratamiento ideal, ya que requiere que el sujeto repita la instalación de lágrimas artificiales muchas veces durante el día.

40 Se han descrito varios polímeros como posibles ayudas para proporcionar algún beneficio para aliviar los síntomas de DES y, de hecho, algunas lágrimas artificiales contienen uno o más polímeros, que incluyen 5 productos de venta libre (OTC) más vendidos actualmente para el ojo seco dentro de la UE (Celluvisc®, Systane®, Hylo-Comod®, Optive® y Artelac®). Estos polímeros están destinados a proteger las membranas mucosas oculares y proporcionan lubricación para la superficie ocular. Los ejemplos incluyen derivados de celulosa, ácido hialurónico, polioles líquidos, alcohol polivinílico, povidona, carbopol e hidroxipropil-guar. Los polímeros utilizados en productos para tratar DES tienen un tiempo de residencia relativamente corto en la superficie ocular y requieren una instilación frecuente. Para aumentar el tiempo de residencia ocular, algunas formulaciones contienen vaselina o aceite mineral; sin embargo, debido a un desenfoque significativo, estos productos altamente viscosos solo se pueden usar por la noche antes de dormir. (Abelson et al., 2008, Tear Substitutes. In: Albert and Miller, eds. Principles and Practices of Ophthalmology, 3rd edition, vol.1. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 287-292). Todos los demás sustitutos de la lágrima deben ser inculcados repetidamente durante el día.

50 Se han descrito algunas mejoras potenciales para estos polímeros. Una mejora potencial podría ser usar un polímero que tenga propiedades mucoadhesivas significativas para aumentar el tiempo de residencia de la formulación en la superficie ocular sin causar un desenfoque significativo. El quitosano, un polímero policatiónico que se deriva de la quitina polimérica natural, es bien conocido por sus propiedades mucoadhesivas. El tiempo de residencia ocular de las formulaciones oftálmicas que contienen quitosano se puede aumentar no solo debido a sus propiedades de mejora de la viscosidad sino también debido a las interacciones del quitosano con las mucinas cargadas negativamente en la superficie ocular (Wadhwa, Paliwal et al., 2009, Chitosan and its role in ocular therapeutics, *Mini Rev Med Chem* (9): 1639-1647). Además, el quitosano tiene actividad antimicrobiana contra diversos microorganismos patógenos (Felt, Carrel et al., 2000, Chitosan as tear substitute: a wetting agent endowed with antimicrobial efficacy, *J Ocul Pharmacol*

Ther (16): 261-270; Dai, Tanaka et al., 2011, Chitosan preparations for wounds and burns: antimicrobial and wound-healing effects, *Expert Rev Anti Infect Ther* (9): 857-879).

Se ha descrito que la tiolación de polímeros aumenta aún más sus propiedades mucoadhesivas. El documento EP 1126881 B1 describe un polímero mucoadhesivo que comprende al menos un grupo tiol no terminal. El uso de polisacáridos tiolados para preparar un implante para el aumento de tejido se describe en el documento WO 2008/077172, en donde dichos polímeros tiolados se caracterizan por la formación de enlaces disulfuro que conducen a una estabilización de la red polimérica. La aplicación prioritaria del documento WO 2008/077172, A 2136/2006, describe campos de aplicación adicionales para polímeros tiolados.

Se ha descrito la modificación de quitosano por unión covalente de ligandos que llevan grupos tiol (es decir, tiolación). También se ha descrito que la tiolación aumenta las propiedades mucoadhesivas del quitosano (Kast and Bernkop-Schnurch, 2001, Thiolated polymers--thiomers: development and in vitro evaluation of chitosanthioglycolic acid conjugates, *Biomaterials* (22): 2345-2352; Bernkop-Schnurch, Hornof et al., 2004, Thiolated chitosans, *Eur J Pharm Biopharm* (57): 9-17; Bernkop-Schnurch, 2005, Thiomers: a new generation of mucoadhesive polymers, *Adv Drug Deliv Rev* (57): 1569-1582; Schmitz, Grabovac et al., 2008, Synthesis and characterization of a chitosan-N-acetyl cysteine conjugate, *Int J Pharm* (347): 79-85). También se evaluó la eficacia antimicrobiana de algunos quitosanos tiolados (los documentos WO2009132226 A1; WO2009132227 A1 ; WO2009132228 A1 ; Geisberger, Gyenge et al., 2013, Chitosan-thioglycolic acid as a versatile antimicrobial agent, *Biomacromolecules* (14): 1010-1017).

N-acetilcisteína (NAC) es un derivado del grupo tiol que lleva el aminoácido L-cisteína. NAC es un agente reductor con actividad antioxidante. También es bien conocido por su capacidad para reducir la viscosidad del moco al reducir los enlaces disulfuro de mucina. Debido a estas propiedades mucolíticas, el NAC se usa ampliamente para reducir la viscosidad del moco en los trastornos broncopulmonares con producción excesiva de moco. Las formulaciones oftálmicas tópicas que contienen el agente NAC antioxidante y mucolítico se usan para el tratamiento de enfermedades corneales como la disfunción de la glándula meibomiana y DES (Lemp, 2008, Management of dry eye disease, *Am J Manag Care* (14): S88-101; Akyol-Salman, Azizi et al., 2010, Efficacy of topical N-acetylcysteine in the treatment of meibomian gland dysfunction, *J Ocul Pharmacol Ther* (26): 329-333). El documento EP 0 551 848 B1 describe una composición farmacéutica oftálmica para el tratamiento de DES que contiene NAC en una concentración entre 3% y 5% (p/v) y alcohol polivinílico.

Se ha descrito que la tiolación de quitosano usando NAC aumenta su tiempo de residencia ocular en ojos de conejo en comparación con el quitosano no tiolado (Dangl, Hornof et al., 2009, In vivo Evaluation of Ocular Residence Time of 124I-labelled Thiolated Chitosan in Rabbits Using MicroPET Technology, *ARVO Meeting Abstracts* (50): 3689).

Se ha descrito que el N-(N-acetilcisteinil)-quitosano HCl tiene algún efecto beneficioso sobre la superficie ocular del ojo del ratón en modelos de ojo seco de ratón (Hongyok, Chae et al., 2009, Efecto del conjugado de quitosano-N-acetilcisteína en un modelo de ratón de ojo seco inducido por toxina botulínica B, *Arch Ophthalmol* (127): 525-532; Hornof, Goyal et al., 2009, Quitosano tiolado para el tratamiento del ojo seco -Evaluación en ratones usando el modelo de cámara de ambiente controlado, *ARVO Meeting Abstracts* (50): 3663).

A continuación se enumeran otras publicaciones que revisan y analizan diversos usos de los polímeros tiolados:

Hornof et al., Mucoadhesive ocular insert based on thiolated poly(acrylic acid): development and in vivo evaluation in humans; *Journal of Controlled Release* 89 (2003) 419-428; Hornof, M., In vitro and in vivo evaluation of novel polymeric excipients in the ophthalmic field, Thesis, University of Vienna, 2003; Bernkop-Schnurch et al., Permeation enhancing polymers in oral delivery of hydrophilic macromolecules: Thiomers/GSH systems, *J. Contr. Release* 93(2003) 95-103; M. Hornof et al., In Vitro Evaluation of the Permeation Enhancing Effect of Polycarbophil-Cystein Conjugates on the Cornea of Rabbits, *J. Pharm. Sci.* 91 (12) 2002, 2588-2592; and Clausen et al., The Role of Glutathione in the Permeation Enhancing Effect of Thiolated Polymers, *Pharm. Res.* 19 (5) 2002, 602-608; Yamashita et al., Synthesis and Evaluation of Thiol Polymers, *J. Macromol.Sc.* 26 (1989), 9, 1291-1304; Zheng et al., Disulfide Cross-Linked Hyaluronan Hydrogels, *Biomacromolecules* 3 (6) 2002, 1304-1311; Wang et al., Chitosan-NAC Nanoparticles as a Vehicle for Nasal Absorption Enhancement of Insulin, *J. Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 88B: 150-161, 2009; WO 2008/094675 A2; US 5,412,076 A.

El documento PCT/EP2015/059674 (no publicado previamente) describe una solución oftálmica acuosa estéril que comprende de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5% (p/p) de N-(N-acetilcisteinil)-quitosano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una solución portadora, en donde el N-(N-acetilcisteinil)-quitosano tiene un contenido de grupos libres de tiol en una cantidad de 80 $\mu\text{mol/g}$ de polímero a 280 $\mu\text{mol/g}$ de polímero, y el uso de dicha solución para el tratamiento del síndrome del ojo seco. Como estándar para los lubricantes oculares acuosos, la solución oftálmica acuosa se aplica una o dos veces al día. Los lubricantes oculares generalmente se aplican a primera hora de la mañana cuando los pacientes experimentan un empeoramiento de los síntomas del ojo seco.

En algunas condiciones, la aplicación de la solución oftálmica acuosa que comprende N-(N-acetilcisteinil)-quitosano se asocia con efectos secundarios oculares como ardor y escozor.

En otras condiciones, la aplicación de la solución oftálmica acuosa que comprende N-(N-acetilcisteinil)-quitosano por la mañana no conduce a un alivio de los síntomas del ojo seco, como ardor, picazón y picazón.

Como consecuencia de experimentar una falta de mejoría o incluso un empeoramiento de sus síntomas de ojo seco, algunos pacientes pueden interrumpir o suspender el tratamiento con una solución oftálmica acuosa que comprende N-(N-acetilcisteinil-)quitosano que conduce a un tratamiento ineficaz o a la prevención del síndrome del ojo seco o signos y/o síntomas de ojo seco.

- 5 Es un objeto de la presente invención proporcionar una preparación farmacéutica para uso específico en la prevención o el tratamiento del síndrome del ojo seco o los signos y/o síntomas del ojo seco con efectos secundarios no deseados reducidos y/o efecto mejorado.

- 10 Este objeto se resuelve con una solución oftálmica acuosa estéril que comprende N-(N-acetilcisteinil-)quitosano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una solución portadora, en donde el N-(N-acetilcisteinil-)quitosano tiene un contenido de grupos tiol libres en una cantidad de $80 \mu\text{mol/g}$ de polímero a $280 \mu\text{mol/g}$ de polímero, para el uso específico en la prevención del síndrome del ojo seco o signos y/o síntomas del ojo seco donde que dicha solución se aplica antes de dormir.

Las realizaciones preferidas de la presente invención se enumeran en las reivindicaciones dependientes.

Descripción detallada del invento

- 15 Sorprendentemente, una solución oftálmica acuosa que contiene N-(N-acetilcisteinil-)quitosano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una solución portadora es más eficaz para mejorar y/o aliviar los signos y/o síntomas del ojo seco cuando se aplica antes de dormir con el beneficio adicional de la disminución de los efectos secundarios oculares, como ardor y escozor, que cuando se aplica por la mañana o durante el día.

- 20 A continuación, el término "quitosano-NAC" significa tanto N-(N-acetilcisteinil-)quitosano como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Sin desear limitarse a ninguna teoría, el efecto beneficioso de la aplicación o administración de quitosano-NAC antes de dormir puede deberse a la formación de una capa protectora que apoya la regeneración de la superficie corneal y limita el daño a través de procesos inflamatorios mientras duerme.

- 25 La redacción "antes de dormir" se refiere a una aplicación antes de ir a dormir. El "sueño" se refiere a una pérdida fisiológica periódica de la conciencia. Por "periódico" se entiende un patrón repetitivo sustancialmente uniforme. Por ejemplo, un adulto puede dormir aproximadamente 8 horas por día. La aplicación antes del sueño cubre también la aplicación en un punto de tiempo anterior a un período de descanso nocturno o un estado de calma independiente de la pérdida de conciencia. En otras palabras, se prefiere la aplicación antes de acostarse con la intención de dormir. Los términos del sinónimo pueden ser "omne nocte on", un término latino para "todas las noches", o "hora somni", que en latín significa "a la hora de dormir". Así, se prefiere la aplicación a la hora de acostarse.

- 30 En el contexto de la presente invención, se prefiere que el medicamento se aplique inmediatamente antes de irse a dormir. Se prefiere que la redacción utilizada para instruir a la aplicación se refiera a irse "a dormir" en lugar de irse "a la cama", ya que actividades como leer o mirar televisión o cosas similares no deberían fomentarse entre la aplicación y el sueño efectivo.

- 35 Preferiblemente, la solución oftálmica para uso según la invención se aplica 1 hora antes o inmediatamente antes de dormir, más preferiblemente inmediatamente antes de dormir.

- 40 La aplicación de quitosano-NAC antes de dormir puede ser la única aplicación por día. Una ventaja significativa de la formulación utilizada según la presente invención es que se ha descubierto que, tras una instilación única en el ojo del sujeto, el quitosano-NAC tiene un efecto restaurador sobre el espesor de la película lagrimal durante hasta 24 h. Esto significa que un sujeto no tiene que inculcar constantemente el producto en el ojo como sería necesario para la terapia de reemplazo de lágrimas, como cuando se usan lágrimas artificiales. La dosis tópica diaria de la solución oftálmica acuosa de quitosano-NAC, eficaz para reducir los síntomas del ojo seco y/o mejorar la composición de la película lagrimal, se puede dividir entre una o varias administraciones de dosis unitarias. Un sujeto usaría el producto según sea necesario, pero generalmente esto no sería más de dos veces al día y en muchos casos el producto se usaría solo una vez al día. Un régimen preferido para la solución de quitosano-NAC de la presente invención es una gota de solución al 0,1% (p/p) por ojo una vez al día. Así, una ventaja significativa de la formulación de la presente invención es que podría ser un producto una vez al día y garantizaría un mejor cumplimiento del paciente.

- 45 La redacción "una vez al día" para la aplicación de la composición para uso según la invención se entiende como una aplicación por día, es decir, una vez dentro de las 24 horas. La redacción tiene un significado equivalente a una vez al día, todos los días, la expresión del latín "quaque die" y abreviaturas q.d. (o qd) y o.d. (o od) Si el tratamiento o la prevención están destinados a ambos ojos, "una vez al día" se refiere a una aplicación por ojo.

- 50 Así, en una realización preferida, la solución oftálmica para uso según la presente invención se aplica una vez al día antes de dormir.

El método descrito en el presente documento es una mejora en comparación con el tratamiento común del síndrome del ojo seco con una solución oftálmica que comprende quitosano-NAC aplicado por la mañana o durante el día, es decir, cuando está despierto. El método es especialmente adecuado para afecciones asociadas con ojos sensibles donde la aplicación de una solución oftálmica que comprende quitosano-NAC puede ir acompañada de ardor y dolor ocular.

La presente invención es adecuada para tratar cualquier síndrome del ojo seco. En términos generales, el síndrome del ojo seco o la enfermedad del ojo seco relacionados con la presente invención pueden ser cualquier síndrome asociado con la inestabilidad y/o disfunción de la película lagrimal (como el aumento de la evaporación lagrimal y/o la reducción de la secreción acuosa).

En una realización preferida, la solución oftálmica para uso según la presente invención, el síndrome del ojo seco o los signos y/o síntomas del ojo seco están relacionados con el síndrome del ojo seco crónico.

El término "síndrome de ojo seco crónico" se refiere a una afección en donde los síntomas del ojo seco son persistentes u ocurren regularmente. Según la invención, una afección se considera crónica en donde una aplicación singular de una solución oftálmica que comprende quitosano-NAC no tiene un efecto duradero sobre los síntomas del síndrome del ojo seco. Particularmente, el término "síndrome de ojo seco crónico" como se entiende según la invención cubre condiciones en donde la aplicación de una solución oftálmica que comprende quitosano-NAC aplicada por la mañana o durante el día no es efectiva y/o está asociada con efectos secundarios que afectan el cumplimiento en términos de adhesión a la aplicación diaria.

Particularmente, la presente invención es adecuada para tratar formas crónicas de enfermedad del ojo seco asociada con síntomas pronunciados del ojo seco, tales como queratoconjuntivitis seca (QCS), ojo seco relacionado con la edad, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sjogren (o síndrome de Sjögren), penfigoide ocular cicatricial, síndrome de Riley-Day, alacrima congénita, trastornos o deficiencias nutricionales (incluidas las deficiencias de vitaminas), destrucción glandular y tisular, trastornos autoinmunes y otros trastornos inmunodeficientes, y lagophthalmos. También se incluyen los síntomas del ojo seco causados por la exposición ambiental repetida a partículas en el aire, humo, smog y aire excesivamente seco; así como el estrés ocular crónico causado por el trabajo diario en la computadora o los juegos de computadora. Además, se incluyen los síndromes de ojo seco que ocurren junto con enfermedades y/o afecciones oculares adicionales (por ejemplo, blefaritis, enfermedad de las glándulas de Meibomio, glaucoma), que requieren la aplicación diaria de múltiples medicamentos oculares.

Después del tratamiento con los presentes métodos, uno o más signos y/o síntomas de ojo seco se reducen o alivian en el sujeto. Los síntomas del ojo seco incluyen sequedad, ardor, picazón ocular, molestias oculares, fotofobia, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa, arenilla y alteraciones o pérdida visual, incluido visión borrosa, velocidad de lectura reducida, fotofobia y pérdida de agudeza visual. Los signos del ojo seco se evalúan mediante mediciones tales como: tinción corneal y/o conjuntival (usando fluoresceína, verde de lisamina o rosa de Bengala), prueba de tira de Schirmer, hilos Zone-Quick, osmolaridad de la película lagrimal, tiempo de ruptura lagrimal y menisco lagrimal altura.

Una razón por la cual los signos y/o síntomas de DES se mejoran usando la formulación de la presente invención es posiblemente el efecto restaurador de la formulación sobre el grosor de la película lagrimal ocular, que puede ser causada por una interacción química del quitosano tiolado con las mucinas de la superficie ocular o la presencia de un recubrimiento protector en la superficie ocular que se forma mediante la reticulación de quitosano-NAC después de la aplicación a la superficie ocular, o una combinación de ambos efectos.

Con el fin de lograr una reducción o alivio sostenido de uno o más signos y/o síntomas de ojo seco, la prevención o la terapia pueden continuar durante una aplicación. Se cree que múltiples aplicaciones en días posteriores pueden tener efectos beneficiosos sobre aplicaciones individuales. La duración de la aplicación puede ser de 7 días o más, alternativamente, la duración de la aplicación puede ser de 14 días o más. Puede preferirse que en caso de afecciones crónicas asociadas con síndromes o signos de ojo seco, el período de aplicación se extienda. La duración de la aplicación puede ser, por ejemplo, 28 días o más.

En una realización preferida de la presente invención, la concentración del N-(N-acetilcisteinil)-quitosano o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha solución oftálmica es de 0,05 a 0,3% (p/p), preferiblemente de 0,05 a 0,2% (p/p), más preferiblemente 0,08 - 0,16% (p/p).

Además, dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en sales de ácidos orgánicos tales como ácido acético, cítrico, fórmico y tartárico, y sales de ácidos minerales tales como HCl y H₂SO₄.

El N-(N-acetilcisteinil)-quitosano tiene preferiblemente un contenido de grupos tiol libres en una cantidad de 105 µmol/g de polímero a 250 µmol/g de polímero, preferiblemente de 110 µmol/g de polímero a 250 µmol/g de polímero, lo más preferiblemente de preferiblemente 140 a 250 µmol/g de polímero.

La cantidad de grupos tiol reticulados en el N-(N-acetilcisteinil)-quitosano puede ser 30% o menos del total de grupos tiol en el mismo, preferiblemente 25% o menos, lo más preferiblemente 15% o menos.

El técnico experto puede determinar la cantidad de grupos tiol libres inmovilizados en quitosano-NAC en una solución oftálmica acuosa de una manera conocida, tal como a través del reactivo de Ellman.

Además del hecho de que es importante una gran cantidad de grupos tiol libres en el polímero de quitosano-NAC en la solución oftálmica acuosa, también se prefiere una baja cantidad de tioles reticulados (disulfuros) en el polímero de quitosano-NAC en la solución de la presente invención. Durante la preparación y el almacenamiento de la solución oftálmica acuosa se puede producir la reticulación de grupos tiol inmovilizados en el quitosano-NAC. Una baja cantidad de tioles reticulados presentes en la formulación es un parámetro preferido de la formulación de polímero de quitosano-NAC de la presente invención.

Así, según una realización preferida, la cantidad de grupos tiol reticulados en el N-(N-acetilcisteinil)-quitosano es 30% o menos del total de grupos tiol en el mismo, preferiblemente 25% o menos, lo más preferiblemente 15% o menos.

Especialmente, en esta realización preferida, la cantidad de grupos tiol reticulados en el N-(N-acetilcisteinil)-quitosano es 30% o menos del total de grupos tiol en el mismo, preferiblemente 25% o menos, lo más preferiblemente 20% o menos después del almacenamiento de la solución durante al menos 12 meses a temperatura ambiente.

Si la cantidad de grupos tiol reticulados presentes en la fórmula fuera demasiado alta, las propiedades de la solución oftálmica acuosa podrían cambiar fuera de los parámetros deseados, por ejemplo, la viscosidad de la solución oftálmica acuosa podría ser demasiado alta para ser adecuada para las gotas oculares.

Como se explica a continuación con más detalle, se ha encontrado que es posible producir un quitosano-NAC cuyos grupos tiol no están o solo están mínimamente reticulados, como con una cantidad de grupos tiol reticulados de menos del 5%, preferiblemente 4% o menos del total de grupos tiol. Especialmente si dicho quitosano-NAC se emplea para la fabricación de la solución oftálmica utilizada según la presente invención, los grupos tiol libres tienden a ser estables durante todo el ciclo de vida de la solución:

Así, se ha encontrado que al emplear tal quitosano-NAC durante la producción de la formulación, el aumento de grupos tiol reticulados es <10% de la cantidad de grupos tiol libres inicialmente presentes en la materia prima de quitosano-NAC. Además, durante el almacenamiento de la solución durante 12 meses o incluso 18 meses, el aumento de los grupos tiol reticulados es <15% de la cantidad de grupos tiol libres inicialmente presentes en la formulación. Finalmente, incluso si se abre un segundo recipiente de la solución (como se define a continuación) que proporciona una barrera de oxígeno, 30 días después de la apertura, el aumento de los grupos tiol reticulados es <15% de la cantidad de grupos tiol libres inicialmente presentes en la formulación antes de la apertura.

Esencialmente, la formulación oftálmica de quitosano tiolado utilizada según la presente invención se realiza según las siguientes etapas:

1. La quitina se aísla de las conchas de crustáceos, como las conchas de camarones o cangrejos de nieve,
2. El quitosano se prepara a partir de quitina a través de un proceso químico que es bien conocido en la técnica como, por ejemplo, desacetilación alcalina;
3. El quitosano se tiola por la unión covalente de un ligando que contiene tiol, tal como con el uso de N-acetilcisteína como se establece en el presente documento;
4. El quitosano-NAC se formula luego en forma de una solución oftálmica acuosa como se establece en el presente documento; y
5. La solución oftálmica acuosa que contiene quitosano-NAC se coloca luego en un recipiente adecuado que asegure su estabilidad como se establece en el presente documento.

El quitosano-NAC usado en la presente invención necesita ser soluble en agua en el intervalo de concentración útil para la preparación de la solución oftálmica acuosa y las soluciones resultantes deben ser claras e incoloras. La formación de sal de quitosano-NAC con ácidos orgánicos o inorgánicos aumenta la solubilidad acuosa del quitosano. Las sales adecuadas de quitosano tiolado de la presente invención incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable con ácidos orgánicos tales como ácido acético, cítrico, fórmico y tartárico, así como ácidos minerales tales como HCl y H₂SO₄. El uso de una sal de clorhidrato de quitosano-NAC es una realización preferida de la presente invención.

Lo importante es que tales vías de reacción y condiciones de reacción se usen para que, después de la síntesis y la purificación, esencialmente todos los grupos tiol inmovilizados en el esqueleto de quitosano estén presentes en forma libre y no en forma reticulada como disulfuros, es decir, solo estén mínimamente reticulados. Prácticamente todos los tioles unidos en el quitosano tiolado de la presente invención están en forma de grupos tiol libres, es decir, no están reticulados. Una cantidad mínima de reticulación durante la síntesis solo es aceptable siempre que la viscosidad del quitosano tiolado permanezca dentro de los parámetros establecidos y su solubilidad acuosa sea suficiente para la preparación de una solución oftálmica acuosa.

Se ha encontrado que es posible fabricar quitosano-NAC con un grado de reticulación muy bajo o incluso cero de los grupos tiol exponiendo el quitosano-NAC a un agente reductor después de su síntesis, por ejemplo después de la hidrólisis alcalina de los restos de tioacetilo. El agente reductor puede seleccionarse del grupo de DTT, TCEP o NaBH_4 , NaBH_4 siendo preferido. Además, se ha encontrado que la etapa de reducción debe llevarse a cabo a temperatura elevada, tal como 30 °C o más o preferiblemente 40 °C o más. Además, deben emplearse altas cantidades de agentes reductores, tal como con una relación estequiométrica de agente reductor al polímero del esqueleto de quitosano de 2: 1 o más.

Los polímeros de quitosano-NAC con un grado de grupos tiol reticulados de menos del 5%, preferiblemente 4% o menos del total de los grupos tiol pueden sintetizarse según esta realización.

La viscosidad en solución acuosa del quitosano-NAC final usado según la presente invención preferiblemente cae dentro de un cierto intervalo, y se descubrió que la viscosidad del quitosano-NAC solo cae dentro de este intervalo preferido si durante la producción del quitosano-NAC el quitosano-NAC se procesa bajo ciertas condiciones y dentro de ciertos parámetros, particularmente según las condiciones de reducción indicadas anteriormente, que conducen a polímeros que están mínimamente reticulados. La viscosidad del producto resultante preferiblemente se encuentra dentro de un intervalo aceptable, de modo que el quitosano-NAC será más útil en la formulación de colirio resultante. Así, la viscosidad cinemática (0,5% en agua a 25 °C) del polímero de quitosano-NAC está preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 1 a 15 mm^2/s , más preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 2 a 10 mm^2/s . Si la viscosidad es demasiado alta, entonces no se puede preparar una solución de gotas para los ojos con el intervalo de concentración preferido de quitosano-NAC en la formulación, ya que el polímero permanecerá como una masa viscosa insoluble en el recipiente.

El quitosano-NAC necesita ser purificado para ser útil en la formulación utilizada según la presente invención (tal como después de la etapa #3 anterior y, especialmente, después del tratamiento del quitosano-NAC con el agente reductor). El quitosano-NAC debe lavarse de tal manera que el producto resultante sea puro. Un método conocido se describe en Kast and Bernkop-Schnurch, 2001, Thiolated polymers - thiomers: development and in vitro evaluation of chitosan-thioglycolic acid conjugates, *Biomaterials* (22): 2345-2352.

Otro método sería lavar el quitosano-NAC con disolventes polares seguido de secado para eliminar los disolventes. Un disolvente preferido es el alcohol isopropílico, ya que no es tóxico, está fácilmente disponible y es económico, sin embargo, otros disolventes y otros alcoholes distintos del alcohol isopropílico también podrían funcionar. Este lavado puede repetirse según sea necesario, dependiendo del volumen de disolvente utilizado cada vez. Preferiblemente, la etapa de lavado y secado se repite al menos una vez.

La etapa de secado puede realizarse a temperatura ambiente y a humedad estándar, pero este proceso puede llevar mucho tiempo. Así, el proceso de secado se realiza preferiblemente a una temperatura elevada y/o bajo presión reducida. El secado del quitosano-NAC se realiza preferiblemente a una temperatura elevada de al menos aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C y preferiblemente durante al menos aproximadamente cinco horas. Se lleva a cabo un proceso de secado más preferido a temperaturas de al menos aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 10 a 24 horas. Un proceso de purificación de múltiples etapas preferido sería lavar el polímero de quitosano-NAC tres veces con alcohol isopropílico y recuperar el sólido por centrifugación seguido de secado a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 15 a 20 horas.

La solución oftálmica acuosa usada según la presente invención puede contener al menos un excipiente oftálmico compatible. Puede emplearse cualquier excipiente adecuado, por ejemplo, para ajustar la tonicidad, la viscosidad de la solución o para estabilizar el pH, para aumentar la solubilidad del principio activo, para aumentar la comodidad ocular después de la aplicación, o para estabilizar la formulación en general.

El pH de la solución oftálmica acuosa se ajusta añadiendo cualquier ácido, base o tampón de ajuste de pH fisiológico y oftálmico aceptable para tener un pH dentro del intervalo de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7. Un pH muy por debajo de aproximadamente 5.5 estaría fuera del valor fisiológico. parámetros aceptables (la solución provocaría una sensación de ardor o escozor intenso en el ojo). A un pH muy superior a 7, es difícil formar una solución estable del quitosano-NAC donde no se precipita fuera de la solución. Así, debido a la facilidad de formular una solución estable, se prefiere un pH inferior a 7. El pH preferido de la solución oftálmica acuosa usada según la presente invención está entre aproximadamente 5,8 y aproximadamente 6,8, siendo el pH más preferido de 6,0 a 6,6.

Los ejemplos de ácidos adecuados usados en la formulación de la presente invención incluyen acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico, clorhídrico y similares, y ejemplos de bases incluyen hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, sodio lactato, trometamina, THAM (trishidroximetilamino-metano) y similares. Una realización preferida es un sistema de tampón de ácido bórico y borato de sodio, que también contiene un poliol tal como manitol para aumentar la capacidad de tampón en el intervalo de pH más preferido de 6,0 a 6,6.

Los ejemplos de excipientes adecuados utilizados en la formulación para aumentar la estabilidad de la formulación incluyen etilendiaminotetraacetato disódico ($\text{Na}_2\text{-EDTA}$), metabisulfito de sodio, manitol, polietilenglicol y similares.

La osmolaridad de la formulación oftálmica tópica usada en la presente invención es generalmente de aproximadamente 150 a aproximadamente 400 miliosmolar (mOsM), más preferiblemente de aproximadamente 200

a aproximadamente 350 mOsM, siendo la osmolaridad de aproximadamente 250 a aproximadamente 330 mOsM la más preferida. La osmolaridad puede ajustarse usando cantidades apropiadas de agentes iónicos o no iónicos aceptables fisiológica y oftálmicamente. El cloruro de sodio es un agente osmótico común. Se pueden usar cantidades equivalentes de una o más sales compuestas de cationes tales como potasio, amonio y similares, y aniones tales como cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato, bisulfato y similares. o en lugar de cloruro de sodio para lograr la osmolaridad dentro del intervalo indicado anteriormente. Además, los agentes no iónicos tales como manitol, dextrosa, sorbitol, glicerol, glucosa y similares también pueden usarse para ajustar la osmolaridad. El cloruro de sodio y el manitol son los agentes preferidos para ajustar la presión osmótica.

La formulación oftálmica puede contener lubricantes para proporcionar un alto nivel de confort ocular adecuado para la aplicación regular necesaria en el tratamiento de DES. Existen muchos tipos de agentes lubricantes tales como polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polioles líquidos, ácido hialurónico y sus sales farmacéuticamente aceptables, lubricina y derivados de celulosa; sin embargo, los agentes preferidos son polietilenglicol e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

En una realización preferida, la solución oftálmica utilizada según la presente invención contiene los siguientes excipientes además del clorhidrato de N-(N-acetilcisteinil)-quitosano:

Ácido bórico en una cantidad de 1,0 a 16,0 mg/ml, preferiblemente de 8 a 16 mg/ml;

Polietilenglicol 400 en una cantidad de 0,01 a 5,0 mg/ml, preferiblemente de 1 a 5 mg/ml;

Na₂-EDTA en una cantidad de 0,01 a 0,5 mg/ml;

Manitol en una cantidad de 0,01 a 5,5 mg/ml, preferiblemente de 0,1 a 4 mg/ml;

Cloruro de sodio en una cantidad de 0,01 a 9 mg/ml, preferiblemente de 1 a 3 mg/ml; y

Hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de 0,01 a 20 mg/ml, preferiblemente de 1 a 3 mg/ml.

La solución oftálmica utilizada según la presente invención tiene que ser estéril y puede esterilizarse de cualquier manera adecuada. Un método de esterilización preferido particular es la filtración estéril. La solución oftálmica según la presente invención puede contener conservantes, como cloruro de benzalconio, aunque esto es menos preferido.

La solución oftálmica acuosa que contiene quitosano-NAC se puede administrar a los ojos de un paciente por cualquier medio adecuado para la administración tópica. Esto está preferiblemente en forma de una solución acuosa para colirios. Esta solución puede estar en un recipiente de un solo uso que es estéril hasta que se abre y, Así, no necesita un conservante, o puede estar en forma de un recipiente de usos múltiples que permanece estéril después de abrirse o en un recipiente de usos múltiples con una formulación que contiene un conservante.

Los grupos tiol de los polímeros de quitosano-NAC tienden a formar enlaces disulfuro en soluciones acuosas, reduciendo así las propiedades mucoadhesivas del quitosano-NAC. Se descubrió que esta tendencia depende de la presencia de oxígeno en la solución oftálmica acuosa.

Se ha encontrado que es posible estabilizar los grupos tiol libres del quitosano-NAC empleados según la presente invención en solución acuosa aún más cuando se almacena la solución en condiciones libre de oxígeno, o en condiciones esencialmente sin oxígeno. La atmósfera libre de oxígeno puede ser una atmósfera de nitrógeno, una atmósfera de vacío o una atmósfera que consiste en gases nobles.

Así, cuando la solución se coloca en un recipiente, debe hacerse en ausencia de oxígeno. Además, después de que el recipiente se llena con la solución oftálmica acuosa de la presente invención, debe permanecer libre de oxígeno. Así, la presente invención también contempla el uso de un recipiente que mantiene la solución oftálmica acuosa libre de oxígeno durante el almacenamiento.

Por consiguiente, en la presente invención se usa preferiblemente un recipiente esencialmente libre de oxígeno que contiene la solución oftálmica acuosa. Como "esencialmente libre de oxígeno", debe entenderse una atmósfera con una cantidad de 1,5% de oxígeno o menos. La concentración de oxígeno disuelto en solución durante la producción de la formulación y el llenado en los recipientes es inferior a 1,0 mg/L, más preferiblemente inferior a 0,5 mg/L, incluso más preferiblemente en el intervalo de 0,1 mg/L.

En una realización preferida, el recipiente está hecho de un material que es impermeable al oxígeno de modo que después del llenado, la solución oftálmica permanece esencialmente libre de oxígeno durante un periodo prolongado de tiempo. Dichos recipientes pueden ser polímeros de vidrio o revestidos de vidrio, polímeros de metal o revestidos de metal. En otra realización preferida, el recipiente está hecho de un polímero que contiene un absorbente de oxígeno que evitaría que el oxígeno ingrese a la solución a través de las paredes del recipiente. Dichos absorbentes de oxígeno incluyen sales de hierro, sulfitos, ácido ascórbico, sales de ácidos grasos insaturados, complejos de metal-poliamida o sistemas a base de paladio/H₂. Por ejemplo, el documento WO 09/32526 describe una película que tiene una capa de barrera de oxígeno activa que comprende una composición de eliminación de oxígeno mezclada con una resina termoplástica que tiene dobles enlaces carbono-carbono sustancialmente en su cadena principal, una sal de metal de

transición y un polímero de barrera de oxígeno con propiedades de barrera de oxígeno. Además, el recipiente en sí puede fabricarse a partir de un material hermético a los gases con un eliminador de oxígeno incorporado y un sistema de cierre sin aire.

- 5 En una realización preferida, se proporciona un primer recipiente que contiene la solución oftálmica y un segundo recipiente que contiene dicho primer recipiente.

Así, por ejemplo, el recipiente que contiene la solución oftálmica de la presente invención está contenido dentro de una bolsita o bolsa hermética a los gases. En particular, una bolsita o bolsa hecha de aluminio o un laminado de aluminio o una composición de aluminio puede contener uno o más subrecipientes (es decir, "primeros recipientes") que contienen la solución oftálmica según la invención. El segundo recipiente, es decir, el sobre o la bolsa también puede contener un absorbente de oxígeno adicional (por ejemplo, PKT KH-20 Pharmakeep® o Stabilox® Oxygen Scavenger) como se usa en algunos empaques estándar. Incluso en el caso de que la bolsita se selle al vacío o en una atmósfera inerte, puede ser necesario añadir un absorbente de oxígeno para eliminar el oxígeno residual del subrecipiente. La bolsita puede contener uno o más recipientes de dosis única o recipientes de dosis múltiples, por ejemplo, cinco recipientes de dosis única por bolsita. En el caso del recipiente multidosis, debe preservar la solución oftálmica según la presente invención en una condición estéril y en una condición esencialmente libre de oxígeno.

El quitosano-NAC contenido en el recipiente usado preferiblemente según la invención tiene preferiblemente un contenido de grupos tiol libres de 80 $\mu\text{mol/g}$ de polímero a 250 $\mu\text{mol/g}$ de polímero, preferiblemente 105 $\mu\text{mol/g}$ de polímero a 250 $\mu\text{mol/g}$ de polímero después del almacenamiento de al menos 12 meses a temperatura ambiente. Esto significa que los grupos tiol libres permanecen en el quitosano-NAC y que la formulación resultante es estable durante un período prolongado de tiempo. Este período de tiempo es preferiblemente al menos aproximadamente 12 meses, más preferiblemente al menos 18 meses e incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 24 meses. Esta larga preferencia de estabilidad se debe al hecho de que algunos productos terminan teniendo largos tiempos de almacenamiento y retrasos en la entrega comercial y las cadenas de suministro que podrían dar como resultado que un producto menos estable caiga fuera de los parámetros aceptables.

Además, preferiblemente la cantidad de grupos tiol reticulados en el quitosano-NAC contenido en el recipiente es 30% o menos del total de grupos tiol en el mismo, preferiblemente 25% o menos, lo más preferido 20% o menos después de almacenarse durante al menos 12 meses, más preferiblemente al menos 18 meses. Como se mencionó anteriormente, la estabilidad de los grupos tiol libres en la solución es especialmente buena si se emplea un quitosano-NAC con solo un grado mínimo de grupos tiol reticulados para fabricar la solución.

En la realización descrita anteriormente donde hay un segundo recipiente, p. una bolsita hermética a los gases, que contiene uno o más primeros recipientes, p. ej., en recipientes de un solo uso hechos de LDPE, el contenido de grupos tiol libres en la solución permanece preferiblemente dentro del intervalo definido por la presente invención después de abrir el primer recipiente durante al menos 30 días. El tiempo terapéutico necesario para, p. ej., 5 recipientes son 5 días, por lo que esta duración de estabilidad es más que suficiente.

Como se mencionó anteriormente, se encontró que especialmente si se emplea un quitosano-NAC con solo un grado mínimo de grupos tiol reticulados para fabricar la solución oftálmica de la presente invención, los grupos tiol libres permanecieron estables incluso después del segundo recipiente que proporciona el oxígeno se abrió la barrera, es decir, se descubrió que 30 días después de la apertura del segundo recipiente, el aumento de los grupos tiol reticulados era <15% de la cantidad de grupos tiol presentes inicialmente en la solución antes de la apertura.

La presente invención también se refiere a un producto para uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco o signos y/o síntomas del ojo seco, en donde se aplica una solución oftálmica acuosa que comprende N-(N-acetilcisteinil)-quitosano como se definió anteriormente antes de dormir.

La presente invención se refiere principalmente al tratamiento de sujetos humanos, pero también puede emplearse para el tratamiento de otros sujetos mamíferos, como perros y gatos, con fines veterinarios.

La invención además se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes de la invención a los procedimientos específicos descritos en la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1: estudio de caso en pacientes con síndrome de ojo seco crónico y severo

Una paciente diagnosticada con síndrome de Sjögren y glaucoma avanzado aplicó una solución oftálmica acuosa con un pH de 6,3 que comprende 0,1% p/p de quitosano-NAC con un grado de modificación de 210 μmol de grupos tiol libres/g polímero, polietilenglicol 40, hidroxipropilmetilcelulosa y manitol en un tampón de ácido bórico una vez al día por la mañana durante 7 días, además de otras cuatro terapias oculares prescritas (gotas para los ojos que contienen timolol y gotas para los ojos que contienen pilocarpina, lubricantes oculares que contienen hipromelosa y carbómero, respectivamente). Después de 7 días, la paciente interrumpió la aplicación debido a ardor y dolor ocular intenso.

5 Una segunda paciente diagnosticada con síndrome de Sjögren, reumatismo y polineuropatía aplicó la misma solución oftálmica acuosa una vez al día por la mañana durante 14 días, además de otras terapias oculares (gotas para los ojos que contienen ciclosporina dos veces al día, lubricantes oculares que contienen trealosa e hialuronato de sodio varias veces diariamente según sea necesario). El paciente informó sensaciones de ardor y escozor ocular y quiso interrumpir el tratamiento.

Después, se aconsejó a los pacientes que aplicaran la solución oftálmica acuosa una vez al día antes de dormir. En 28 días, los signos del ojo seco (tinción corneal) y los síntomas mejoraron en ambos pacientes. La mejor agudeza visual corregida (BCVA) aumentó y se estabilizó. Además, ambos pacientes informaron que los lubricantes adicionales debían usarse con menos frecuencia.

10

REIVINDICACIONES

1. Una solución oftálmica acuosa estéril que comprende N-(N-acetilcisteinil-)quitosano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una solución portadora, en donde el N-(N-acetilcisteinil-)quitosano tiene un contenido de grupos tiol libres en una cantidad de 80 $\mu\text{mol/g}$ de polímero a 280 $\mu\text{mol/g}$ de polímero, para el uso específico en la prevención o el tratamiento del síndrome del ojo seco o los signos y/o síntomas del ojo seco en donde dicha solución se aplica antes del sueño.
2. Solución oftálmica para uso según la reivindicación 1, en donde dicha solución se aplica una vez al día antes de dormir.
3. Solución oftálmica para su uso según la reivindicación 1 a 2, en donde dichos signos y/o síntomas del síndrome del ojo seco o del ojo seco están relacionados con el síndrome del ojo seco crónico.
4. Solución oftálmica para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la concentración del N-(N-acetilcisteinil-)quitosano o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha solución es del 0,05 al 0,3% (p/p), preferiblemente del 0,05 a 0,2% (p/p), más preferiblemente 0,08 a 0,16% (p/p).
5. Solución oftálmica para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sales de ácidos orgánicos tales como ácido acético, cítrico, fórmico y tartárico, y sales de ácidos minerales tales como HCl y H_2SO_4 .
6. Solución oftálmica para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el N-(N-acetilcisteinil-)quitosano tiene un contenido de grupos tiol libres en una cantidad de 105 $\mu\text{mol/g}$ de polímero a 250 $\mu\text{mol/g}$ de polímero, preferiblemente de 110 $\mu\text{mol/g}$ de polímero a 250 $\mu\text{mol/g}$ de polímero, lo más preferiblemente de preferiblemente 140 a 250 $\mu\text{mol/g}$ de polímero.
7. Solución oftálmica para usar según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad de grupos tiol reticulados en el N-(N-acetilcisteinil-)quitosano es 30% o menos del total de grupos tiol en el mismo, preferiblemente 25% o menos, lo más preferiblemente 15% o menos.