

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 948 907**

51 Int. Cl.:

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2020** **PCT/IB2020/050260**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2020** **WO20148645**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2020** **E 20704352 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2023** **EP 3911364**

54 Título: **Formulaciones oftálmicas tópicas química y físicamente estables a base de nepafenaco**

30 Prioridad:

14.01.2019 IT 201900000561

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

21.09.2023

73 Titular/es:

MEDIVIS S.R.L. (100.0%)
Via Carnazza, 34/C
95030 Tremestieri Etneo, Catania, IT

72 Inventor/es:

ALEO, DANILO;
SAITA, MARIA GRAZIA;
MELILLI, BARBARA;
MANGIAFICO, SERGIO y
CRO, MELINA

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 948 907 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

Formulaciones oftálmicas tópicas química y físicamente estables a base de nepafenaco

- 5 La presente invención encuentra aplicación en el campo médico y, en particular, se refiere a formulaciones oftálmicas tópicas particularmente estables a base de nepafenaco (NPF).

En oftalmología, el uso tópico de nepafenaco (NPF) se prefiere sobre muchos otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos debido a su excelente perfil farmacocinético, incluso a nivel retiniano.

- 10 Por este motivo, el NPF se usa ampliamente para el tratamiento de estados dolorosos e inflamatorios posquirúrgicos y está aprobado para la prevención de edema macular cistoide, así como para determinadas enfermedades neurodegenerativas que afectan a la retina.

- 15 Desde un punto de vista químico, sin embargo, el nepafenaco se caracteriza por una solubilidad en agua muy baja (0,014 mg/ml), lo que dificulta su formulación en disolución acuosa.

- Hasta la fecha, de hecho, las únicas preparaciones medicinales disponibles comercialmente para uso oftálmico están representadas por suspensiones de NPF a una concentración del 0,1 % y el 0,3 %.

- 20 Se sabe que las suspensiones se caracterizan por un cumplimiento terapéutico deficiente por parte del paciente, debido a la sensación de un cuerpo extraño y a la irritación provocada por las partículas, induciendo un lagrimeo excesivo al eliminarse por lavado posteriormente el fármaco, impidiendo así que se alcancen altas concentraciones en los tejidos oculares.

- 25 Lo mismo sucede con el nepafenaco.

- Se han dedicado considerables esfuerzos de formulación a sus suspensiones con el objetivo de mejorar su perfil farmacocinético.

- 30 Varios autores han evaluado el uso de poloxámeros, potenciadores de la penetración, polímeros viscosizantes y gelificantes e incluso sistemas de nanopartículas (NLC) en hidrogeles termosensibles con el objetivo de aumentar los tiempos de residencia precorneal del fármaco y mejorando su permeabilidad transcorneal.

- 35 En 2013, Alcon introdujo una nueva suspensión de NPF al 0,3 % (ILEVRO al 0,3 % o NEVANAC al 0,3 %) cuya mejor biodisponibilidad ocular se ha demostrado gracias a determinados expedientes tecnológicos; de hecho, la nueva suspensión proporciona tanto el uso de HP-Guar, además de carbómero (polímeros que se sabe que aumentan el tiempo de residencia precorneal), como la reducción en el tamaño de partícula del NPF hasta aproximadamente un tercio del de la suspensión al 0,1 %.

- 40 Aunque este tipo de sistema de liberación de fármacos es tecnológicamente avanzado, todavía implica suspensiones muy viscosas, que tienen los límites enumerados anteriormente.

- 45 En cambio, hasta la fecha, los estudios de formulación para obtener disoluciones acuosas de NPF estables han sido deficientes.

- Los únicos se refieren a la formación de complejos con β -ciclodextrinas (β -CD), en particular con hidroxipropil- β -CD (Hp- β -CD) a,b,c y sulfobutil éter- β -CD (SBE- β -CD) a,b en los que la concentración de NPF máxima investigada es del 0,1 %.

- 50 Tales estudios se han llevado a cabo para investigar tanto la estequiometría del complejo NPF/ β -CD como la posible mejora de la farmacocinética, en cuanto a permeabilidad transcorneal y tiempo de residencia precorneal, con respecto a la suspensión comercial.

- 55 Los resultados han demostrado que el NPF en disolución tiene una tasa de permeación transcorneal que es 18 veces mayor que Nevanac al 0,1 % y tiempos de residencia que son 11 veces mayores.

- No obstante, ninguno de estos trabajos puede describir una formulación que sea suficientemente estable a lo largo del tiempo para poder crear una preparación medicinal de la misma.

- 60 El artículo de Shelley Haley *et al.* ("Improved Ocular Delivery of Nepafenac by Cyclodextrin Complexation", AAPS PHARMSCITECH, SPRINGER INTERNATIONAL PUBLISHING, CHAM. vol 19, n.º 6, 13 de junio de 2018 (13-06-2018), páginas 2554-2563) da a conocer formulaciones oftálmicas que comprenden nepafenaco e hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

- 65

Sumario de la invención

Los inventores de la presente solicitud de patente han hallado sorprendentemente que es posible preparar formulaciones oftálmicas a base de nepafenaco que son estables tanto desde un punto de vista químico como físico; tales formulaciones pueden almacenarse durante al menos 24 meses a temperatura ambiente manteniendo un título de nepafenaco por encima del 90 % en todo momento.

Objeto de la invención

En un primer objeto, la presente solicitud de patente describe formulaciones farmacéuticas tópicas a base de nepafenaco para uso oftálmico que comprenden metil- β -ciclodextrina.

En un aspecto de la invención, tales formulaciones comprenden polímeros hidrófilos adecuados.

En otro aspecto, las formulaciones de la invención comprenden principios activos adicionales.

En un aspecto adicional, las formulaciones descritas tienen un pH comprendido entre 7,1 y 7,9, y preferiblemente comprendido entre 7,5-7,8.

En un segundo objeto de la invención, se describe el uso de metil- β -ciclodextrina para la estabilización de formulaciones farmacéuticas oftálmicas para uso tópico que comprenden nepafenaco.

En un tercer objeto, se describe un procedimiento para la preparación de las formulaciones de la invención.

En un cuarto objeto, las formulaciones de la invención se describen para uso médico.

En particular, el uso médico se describe para el tratamiento de estados dolorosos e inflamatorios posquirúrgicos, para la prevención de edema macular cistoide, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas retinianas.

Descripción detallada de la invención

Según un primer objeto, la presente invención describe formulaciones farmacéuticas oftálmicas a base de nepafenaco para uso tópico, que se estabilizan desde un punto de vista químico y físico.

En particular, las formulaciones de la invención comprenden nepafenaco en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,1 %-0,5 %, y preferiblemente comprendida entre aproximadamente 0,10-0,30 (peso/peso total de la formulación).

La estabilización desde un punto de vista químico significa que el principio activo nepafenaco muestra que no se degrada y mantiene un alto título incluso después de un largo tiempo en las formulaciones de la invención.

Tal efecto de estabilización también puede mostrarse en relación con cualquier principio activo adicional comprendido en las formulaciones.

Para los fines de la presente invención, en las formulaciones descritas, el título de nepafenaco es ≥ 97 % a los 6 meses, preferiblemente ≥ 96 % a los 9 meses, más preferiblemente ≥ 95 % a los 12 meses, incluso más preferiblemente ≥ 93 % a los 18 meses, y mucho más preferiblemente ≥ 92 % a los 24 meses.

La estabilización desde un punto de vista físico significa que no se observan fenómenos de precipitación, coalescencia, floculación, separación de fases en las formulaciones de la invención.

Preferiblemente, tales fenómenos no se observan durante 6 meses, preferiblemente durante 9 meses, más preferiblemente durante 12 meses, incluso más preferiblemente durante 18 meses y mucho más preferiblemente durante 24 meses.

Según la presente invención, las formulaciones descritas son estables porque comprenden metil- β -ciclodextrina (a continuación en el presente documento abreviada como Met- β -CD).

En un aspecto de la invención, la Met- β -CD está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 1-5 % y preferiblemente comprendida entre aproximadamente el 3-5 % (peso-peso total de la formulación).

Según un aspecto de la invención, las formulaciones de la invención pueden comprender uno o más polímeros hidrófilos.

Preferiblemente, tales polímeros se seleccionan de polivinilpirrolidona (PVP) y poli(alcohol vinílico) (PVA); por tanto, pueden estar presentes polivinilpirrolidona y/o poli(acetato de vinilo) en las formulaciones.

5 Tales polímeros están cada uno presente en las formulaciones en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,5-1,5 % (peso/peso total de la formulación).

Para los fines de la presente invención, la polivinilpirrolidona preferida es PVP 30, aunque son igualmente posibles otros tipos de PVP, tales como, por ejemplo, PVP 15, 60, 90, 120, etc.

10 Para los fines de la presente invención, el poli(acetato de vinilo) preferido es PVA 28-99, aunque son igualmente posibles otros tipos de PVA, tales como, por ejemplo, PVA 4-88, 8-88, 28-99, etc.

El uso de PVP y PVA no excluye el uso de otros polímeros hidrófilos, o asociaciones entre los mismos, que son compatibles con una aplicación oftálmica.

15 Según un aspecto alternativo de la invención, puede usarse ácido hialurónico además de los polímeros hidrófilos descritos anteriormente, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 0,05-0,15 %, y más preferiblemente de aproximadamente el 0,10-0,15 % (peso/peso total de la formulación), para hacer que la preparación sea más mucoadhesiva y conferir características reológicas que mejoran su aceptabilidad por parte del paciente.

Para los fines de la presente invención, las formulaciones tienen un pH comprendido entre aproximadamente 7,1 y 7,9, y preferiblemente comprendido entre aproximadamente 7,5-7,8.

25 Las formulaciones de la invención pueden comprender conservantes con una acción bacteriostática, por ejemplo, seleccionados del grupo que comprende: cloruro de benzalconio, cetrimida o polihexanida (PHMB) y metabisulfito de sodio.

30 Según otro aspecto de la presente invención, las formulaciones descritas también pueden contemplar la presencia de otras moléculas farmacológicamente activas (principios activos).

Estas pueden seleccionarse del grupo que comprende: ácidos grasos poliinsaturados EPA y DHA (tanto en forma de éster etílico EE como de ácido AA), cortisonas seleccionadas de dexametasona (DEX); betametasona e hidrocortisona (HYD), tanto en forma de fosfato (DEX-P, HYD-P) como de alcohol libre (DEX-OH, HYD-OH);
35 otras cortisonas para uso oftálmico.

En cuanto a los otros componentes de las formulaciones de la invención, estas pueden comprender:

40 – un sistema de tampones, que comprende agentes de tamponamiento, seleccionados del grupo que comprende: un sistema de tampones de fosfato de sodio, que pueden sustituirse con citrato de sodio y/o potasio o con otros tampones compatibles con un uso oftálmico;

45 – agentes de osmotización seleccionados grupo que comprende: glicerol, manitol, trehalosa, sorbitol, en concentraciones adecuadas para proporcionar disoluciones con una osmolalidad comprendida entre aproximadamente 240 y 350 mOsm/kg. Los dos últimos, en particular, no provocan variaciones en la estabilidad de las formulaciones.

En un aspecto de la invención, las formulaciones descritas comprenden nepafenaco en una cantidad de aproximadamente el 0,1-0,5 %, Met- β -CD en una cantidad de aproximadamente el 3-5 %, polímeros hidrófilos en una cantidad de aproximadamente el 0,5-1 % y tienen un pH de aproximadamente 7,5-7,8.

Ejemplos particulares de tales formulaciones preparadas se ilustran en la siguiente tabla 1 (composición en % en peso/peso total de la formulación):

55

Tabla 1

	Formulación							
Componente	1	2	3	4	5	6	7	8
NPF	0,1	0,1	0,3	0,5	0,1	0,10	0,4	0,3
Met- β -CD	3,0	4,0	4,0	5,0	3,5	3,0	5,0	4,0
Na ₂ HPO ₄	0,1	0,10	0,12	0,18	0,18	0,13	0,16	0,19
H ₃ PO ₄ (0,85 %)	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,4	0,3	0,4

Glicerol	0,9	0,9	0,9	0,8	0,9	0,9	0,8	0,7
Manitol	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
PVP	1,0	-	1,5	1,0	1,0	-	1,5	1,5
PVA	-	1,0	-	1,5	-	0,5	-	-
Ác. hialurónico	0,1	0,15	0,10	0,10	0,10	0,10	0,1	0,1
EDTA-Na ₂ *2H ₂ O	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,03	0,02
NaCl	-	0,1	0,1	-	0,1	0,1	-	-
pH	7,5	7,5	7,6	7,8	7,8	7,7	7,8	7,8
Agua purificada	c.s.p. 100	c.s.p. 100	c.s.p. 100	c.s.p. 100	c.s.p. 100	c.s.p. 100	c.s.p. 100	c.s.p. 100

En un aspecto preferido de la invención, las formulaciones descritas comprenden nepafenaco en una cantidad de aproximadamente el 0,1-0,3 %, Met- β -CD en una cantidad de aproximadamente el 3,5-4 %, polímeros hidrófilos en una cantidad de aproximadamente el 0,5-1 % y tienen un pH de aproximadamente 7,5-7,8.

5

Ejemplos particulares de tales formulaciones preparadas se ilustran en las siguientes tablas 2A y 2B (composición en % en peso/peso total de la formulación):

Tabla 2A

10

	Formulación			
Componente	9	10	11	12
Nepafenaco	0,1	0,3	0,1	0,1
Met- β -CD	3,5	5,0	4,0	4,0
Na ₂ HPO ₄	0,12	0,14	0,18	0,18
H ₃ PO ₄ (0,85 %)	0,4	0,5	0,5	0,5
Glicerol	0,9	0,9	0,9	0,9
Manitol	1,0	1,0	1,0	1,0
% de API	0,1 de DEX-P	0,3 de HYD-P	0,1 de DEX-OH	0,01 de DHA-EE
PVP-30	0,5	1,0	1,0	1,0
PVA				
Ác. hialurónico	0,05	0,10	0,10	0,10
EDTA-Na ₂ *2H ₂ O	0,02	0,02	0,02	0,02
NaCl	0,1	0,1	0,1	0,1
pH	7,6	7,6	7,8	7,8
Agua purificada	c.s.p. 100	c.s.p. 100	c.s.p. 100	c.s.p. 100

Tabla 2B

	Formulación		
Componente	13	14	15
Nepafenaco	0,1	0,1	0,1
Met β -CD	4,0	4,0	3,5
Na ₂ HPO ₄	0,14	0,12	0,14
H ₃ PO ₄ (0,85 %)	0,5	0,5	0,5
Glicerol	0,9	0,9	0,9
Manitol	1,0	1,0	1,0
% de API	0,03 de DHA-AA	0,01 de DHA-EE	0,1 de DEX-P
PVP-30	0,5		

PVA		0,5	0,5
Ác. hialurónico	0,15	0,10	0,15
EDTA-Na ₂ *2H ₂ O	0,02	0,02	0,02
NaCl	0,1	0,1	0,1
pH	7,6	7,5	7,6
Agua purificada	c.s.p. 100	c.s.p. 100	c.s.p. 100

Según un segundo objeto de la invención, se describe el uso de metil-β-ciclodextrina para la estabilización química y física de formulaciones farmacéuticas oftálmicas para uso tópico que comprenden nepafenaco.

- 5 En particular, tales formulaciones son las formulaciones descritas en la presente solicitud de patente.

Según un tercer objeto, se describe un procedimiento para la preparación de formulaciones farmacéuticas oftálmicas para uso tópico que comprenden nepafenaco.

- 10 En particular, el procedimiento comprende la etapa de solubilizar el principio activo nepafenaco en una disolución que comprende Met-β-CD y el polímero hidrófilo seleccionado opcional, en el que tal disolución tiene un pH comprendido entre 7,1 y 7,9 y preferiblemente comprendido entre 7,5-7,8.

- 15 En un aspecto de la invención, tal etapa de solubilización puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre 20 °C y 120 °C.

En otro aspecto de la invención, tal etapa puede llevarse a cabo en un tiempo comprendido entre 10 y 30 minutos.

- 20 Tras completarse la etapa de solubilización, se añaden los agentes de osmotización, cualquier otro polímero hidrófilo y finalmente se lleva a cabo la última etapa de ajustar el pH al valor deseado.

En un cuarto objeto, las formulaciones de la invención según lo anterior se describen para uso médico.

- 25 En particular, el uso médico se describe para el tratamiento de estados dolorosos y/o inflamatorios posquirúrgicos, para la prevención de edema macular cistoide, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas retinianas.

La presente invención se ilustrará mejor mediante los siguientes ejemplos.

- 30 EJEMPLOS 1-6

Estabilidad

- 35 A continuación hay un estudio comparativo entre formulaciones oftálmicas que contienen Met-β-CD y formulaciones que contienen otras β-ciclodextrinas. A diferencia de las formulaciones que contienen Met-β-CD, aquellas que contienen otras ciclodextrinas muestran una tasa de degradación del principio activo que, después de unos pocos meses, conduce a un contenido de NPF significativamente menor del 90 % de su título inicial o incluso experimentan la formación de precipitados (véase la tabla 3).

40

Composición, % p/p	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Nepafenaco	0,1		0,1	0,1	0,1	0,1
Met-β-CD	3,0	4,0				
Hp-β-CD			4,0	6,0	4,0	
SBE-β-CD						6,0
Na ₂ HPO ₄	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
H ₃ PO ₄ (0,85 %)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Glicerol	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	
Manitol	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,8
Ác. hialurónico		0,10	0,15	0,10	0,10	0,10
EDTA-Na ₂ *2H ₂ O		0,02	0,02	0,02	0,02	0,02

NaCl	0,1	0,1		0,1	0,1	
Agua purificada	c.s.p. 100	c.s.p. 100	c.s.p. 100	c.s.p. 100	c.s.p. 100	c.s.p. 100

La siguiente tabla 4 muestra los datos de estabilidad en las formulaciones de los ejemplos 1 a 6.

Meses, 25 °C	Ej. 1 (Met- β -CD)	Ej. 2 (Met- β -CD)	Ej. 3 (Hp- β -CD)	Ej. 4 (Hp- β -CD)	Ej. 5 (SBE- β -CD)	Ej. 6 (SBE- β -CD)
1	NPF: 100 %	NPF: 100 %	NPF: 96 %	NPF: 97 %	NPF: 96 %	NPF: 97 %
3	NPF: 98 %	NPF: 99 %	NPF: 91 %	NPF: 92 %	precipitado	NPF: 90 %
6	NPF: 97 %	NPF: 98 %	NPF: 80 %-	NPF: 84 %		precipitado
9	NPF: 96 %	NPF: 97 %	--	--	--	--
12	NPF: 95 %	NPF: 96 %	--	--	--	--
18	NPF: 93 %	NPF: 95 %	--	--	--	--
24	NPF: 92 %	NPF: 94 %	--	--	--	--

- 5 Tal como muestran los resultados de los ensayos realizados, las formulaciones que contienen NPF complejoado por las Met- β -CD tienen una estabilización adicional considerable cuando se formulan en presencia de polímeros hidrófilos, en particular polivinilpirrolidona (PVP) y poli(alcohol vinílico) (PVA). Estos polímeros permiten aumentar la estabilidad del NPF hasta el 98 % después de 24 meses de almacenamiento a 25 °C, limitando la degradación a unos pocos subproductos, no excediendo cada uno de estos del 1 % con respecto al título nominal del NPF.
- 10 Tal ventaja no se observa cuando el NPF se formula con ciclodextrinas distintas de Met- β -CD.

EJEMPLO 7

Estabilidad

- 15 Las tablas 5-10 a continuación muestran los resultados de los estudios de estabilidad realizados en las formulaciones 1-6 descritas en la presente solicitud de patente.

Tabla 5. Estudio de estabilidad a 25 °C de la formulación 1

Mes (T)						
Tiempo a 25 °C	T3	T6	T9	T12	T18	T24
% de NPF	100	99	98	98	97	96
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,4	7,4
Aspecto	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.

Tabla 5. Estudio de estabilidad a 25 °C de la formulación 2

Mes (T)						
Tiempo a 25 °C	T3	T6	T9	T12	T18	T24
% de NPF	100	99	98	97	96	95
pH	7,5	7,5	7,4	7,4	7,3	7,3
Aspecto	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.

Tabla 7. Estudio de estabilidad a 25 °C de la formulación 3

Mes (T)						
Tiempo a 25 °C	T3	T6	T9	T12	T18	T24
% de NPF	100	99	98	98	97	96
pH	7,6	7,6	7,6	7,6	7,5	7,5
Aspecto	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.

Tabla 8. Estudio de estabilidad a 25 °C de la formulación 4

Mes (T)						
Tiempo a 25 °C	T3	T6	T9	T12	T18	T24
% de NPF	100	100	100	99	98	98
pH	7,8	7,8	7,8	7,8	7,7	7,7
Aspecto	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.

Tabla 9. Estudio de estabilidad a 25 °C de la formulación 5

Mes (T)						
Tiempo a 25 °C	T3	T6	T9	T12	T18	T24
% de NPF	100	100	99	99	98	98
pH	7,8	7,8	7,7	7,7	7,7	7,7
Aspecto	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.

Tabla 10. Estudio de estabilidad a 25 °C de la formulación 6

Mes (T)						
Tiempo a 25 °C	T3	T6	T9	T12	T18	T24
% de NPF	100	100	100	99	98	98
pH	7,8	7,8	7,8	7,7	7,7	7,7
Aspecto	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.

10 EJEMPLO 8

Estabilidad

15 Las tablas 11-15 muestran los estudios de estabilidad a 25 °C de las formulaciones 9-13, para los que se contempla la presencia de una cortisona u omega-3.

Tabla 11. Estudio de estabilidad a 25 °C de la formulación 9.

Mes (T)						
Tiempo a 25 °C	T3	T6	T9	T12	T18	T24
% de NPF	100	100	99	98	97	97
% de DEX-P	100	99	98	97	95	93
pH	7,6	7,6	7,6	7,6	7,6	7,5
Aspecto	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.

20

Tabla 12. Estudio de estabilidad a 25 °C de la formulación 10

Mes (T)						
Tiempo a 25 °C	T3	T6	T9	T12	T18	T24
% de NPF	100	99	98	97	97	97
% de HYD-P	100	99	98	97	96	94
pH	7,6	7,6	7,5	7,4	7,4	7,3
Aspecto	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.

Tabla 13. Estudio de estabilidad a 25 °C de la formulación 11

Mes (T)						
Tiempo a 25 °C	T3	T6	T9	T12	T18	T24
% de NPF	100	100	100	99	98	97
% de DEX-OH	100	99	99	99	99	98
pH	7,8	7,8	7,8	7,8	7,7	7,7
Aspecto	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.

Tabla 14. Estudio de estabilidad a 25 °C de la formulación 12

Mes (T)						
Tiempo a 25 °C	T3	T6	T9	T12	T18	T24
% de NPF	100	100	99	99	98	98
% de DHA-EE	100	99	98	96	94	92
pH	7,8	7,8	7,8	7,8	7,7	7,7
Aspecto	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.

Tabla 15. Estudio de estabilidad a 25 °C de la formulación 13.

Mes (T)						
Tiempo a 25 °C	T3	T6	T9	T12	T18	T24
% de NPF	100	100	99	98	96	95
% de EPA-AA	100	99	97	96	93	92
pH	7,6	7,6	7,6	7,5	7,4	7,4
Aspecto	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.	Conf.

10 En tales formulaciones, los principios activos adicionales (DEX-P, HYD-P, DEX-OH y EPA y DHA) muestran una estabilidad química que es mayor del 90 % después de 24 meses a 25 °C y, tal como puede observarse sorprendentemente, su presencia no afecta a la estabilidad del NPF.

15 A partir de lo descrito anteriormente, las ventajas proporcionadas por las formulaciones de la invención resultarán evidentes para el experto en la técnica.

En primer lugar, es posible preparar formulaciones oftálmicas líquidas altamente deseadas por los pacientes y, por tanto, que muestran alta aceptabilidad (cumplimiento terapéutico).

20 Las formulaciones han mostrado además alta estabilidad, tanto desde un punto de vista físico como químico, contribuyendo a una vida útil de almacenamiento sorprendentemente larga, de hasta 24 meses.

25 La presencia de principios activos adicionales dentro de las formulaciones de la invención no conduce de ninguna manera a una disminución de su estabilidad; por tanto, la presente invención permite preparar formulaciones que contienen más de un medicamento.

REIVINDICACIONES

1. Formulaciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden nepafenaco y metil- β -ciclodextrina.
- 5 2. Formulaciones farmacéuticas oftálmicas según la reivindicación anterior, en las que está presente nepafenaco en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,1 %-0,5 %, y preferiblemente comprendida entre aproximadamente el 0,10-0,30 (% en peso/peso total de la formulación).
- 10 3. Formulaciones farmacéuticas oftálmicas según la reivindicación 1 ó 2, en las que está comprendida metil- β -ciclodextrina en una cantidad de entre aproximadamente el 1-5 % y preferiblemente comprendida entre aproximadamente el 3-5 % (% en peso-peso total de la formulación).
- 15 4. Formulaciones farmacéuticas oftálmicas según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprenden además polímeros hidrófilos seleccionados del grupo que comprende: polivinilpirrolidona (PVP), poli(alcohol vinílico) (PVA) y ácido hialurónico.
- 20 5. Formulaciones farmacéuticas oftálmicas según la reivindicación anterior, en las que dichos polivinilpirrolidona (PVP) y poli(alcohol vinílico) (PVA) están cada uno presente en las composiciones en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,5-1,5 % (% en peso/peso total de la formulación).
- 25 6. Formulaciones farmacéuticas oftálmicas según la reivindicación 4, en las que dicho ácido hialurónico está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,05-0,15 %, y preferiblemente de aproximadamente el 0,10-0,15 % (peso/peso total de la formulación).
- 30 7. Formulaciones farmacéuticas oftálmicas según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprenden además uno o más principios activos adicionales para uso oftálmico.
- 35 8. Formulaciones farmacéuticas oftálmicas según la reivindicación anterior, en las que dichos principios activos pueden comprender: ácidos grasos poliinsaturados o derivados de los mismos, cortisonas.
- 40 9. Formulaciones farmacéuticas oftálmicas según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tienen un pH comprendido entre aproximadamente 7,1 y 7,9, y preferiblemente comprendido entre aproximadamente 7,5-7,8.
- 45 10. Formulaciones farmacéuticas oftálmicas según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprenden además uno o más de los siguientes: conservantes, un sistema de tampones, agentes de osmotización.
- 50 11. Procedimiento para la preparación de formulaciones farmacéuticas oftálmicas según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de solubilizar nepafenaco en una disolución que comprende Met- β -CD y el polímero hidrófilo opcional, en el que tal disolución tiene un pH comprendido entre aproximadamente 7,1 y 7,9 y preferiblemente comprendido entre aproximadamente 7,5-7,8, la etapa de añadir los agentes de osmotización, cualquier otro polímero hidrófilo y, posteriormente, la etapa de ajustar el pH al valor deseado.
12. Uso de metil- β -ciclodextrina para la estabilización de una formulación farmacéutica oftálmica que comprende nepafenaco.
13. Preparación farmacéutica oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como medicamento.
14. Preparación farmacéutica oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como medicamento en el tratamiento de estados dolorosos y/o inflamatorios posquirúrgicos, para la prevención de edema macular cistoide, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas retinianas.