



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 320 574**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05795930 .6**
(96) Fecha de presentación : **10.10.2005**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1809237**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

(54) Título: **Emulsión oftálmica de tipo aceite en agua con potencial zeta positivo estable.**

(30) Prioridad: **09.11.2004 EP 04292645**
18.11.2004 US 991346

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2009

(73) Titular/es: **Novagali Pharma S.A.**
1, rue Pierre Fontaine
91000 Evry, FR

(72) Inventor/es: **Bague, Séverine;**
Philips, Betty;
Rabinovich-Guilatt, Laura;
Lambert, Gregory y
Garrigue, Jean-Sébastien

(74) Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 320 574 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

Emulsión oftálmica de tipo aceite en agua con potencial zeta positivo estable.

5 La presente invención se refiere a emulsiones oftálmicas catiónicas de tipo aceite en agua que tienen un potencial zeta que permanece positivo a lo largo del tiempo.

Por “emulsión oftálmica” se entiende una emulsión que es adecuada para aplicación ocular y que puede tener un efecto farmacéutico o un efecto cosmético.

10 Las emulsiones según la invención tienen un potencial zeta que permanece positivo a lo largo del tiempo, es decir, son estables a lo largo del tiempo.

15 La estabilidad se define como la medida en que un producto conserva, dentro de límites especificados y durante todo su periodo de almacenamiento y de uso (es decir, su vida útil), las mismas propiedades y características que posee en el momento de la fabricación. El propósito de los ensayos de estabilidad es proporcionar pruebas de cómo varía la calidad de una sustancia farmacéutica o producto farmacéutico a lo largo del tiempo bajo la influencia de diversos factores ambientales tales como temperatura, humedad y luz, y permite establecer las condiciones de almacenamiento recomendadas, periodos de nuevos ensayos y vidas útiles.

20 Aunque los estudios de estabilidad en tiempo real incluyen una evaluación de aquellos factores que finalmente afectan a la fecha de caducidad de los fármacos, son caros y requieren mucho tiempo. Convencionalmente, se usan estudios de estabilidad acelerados para predecir la vida útil de productos farmacéuticos. Dichos estudios acelerados someten a los sistemas a una temperatura de 40°C durante al menos 6 meses.

25 Para entender el mecanismo de estabilidad intrínseco del sistema estableciendo rutas de degradación e identificando los probables productos de degradación y, de este modo, ajustar los procedimientos analíticos a usar, el Solicitante desarrolló ensayos de estabilidad en condiciones de estrés durante los cuales las emulsiones se someten a condiciones extremas, esto es a una temperatura de 80°C durante un periodo de tiempo especificado.

30 Después se usan extrapolaciones matemáticas, tales como la ecuación de Arrhenius, para calcular la vida útil de predicción del producto. La aplicación de la ecuación de Arrhenius en los ensayos de estabilidad farmacéutica es sencilla. En el método isotérmico, el sistema a investigar se almacena a varias temperaturas elevadas con las demás condiciones fijas. La exposición a temperaturas excesivas acelera la degradación y de este modo permite determinar las constantes de variación en un periodo de tiempo más corto.

35 En los últimos años, las emulsiones de tipo aceite en agua, en particular emulsiones que tienen gotas de un tamaño submicrométrico (en lo sucesivo “emulsiones submicrométricas”) han adquirido una importancia cada vez mayor, en particular como vehículos para la administración de fármacos hidrófobos.

40 Sin embargo, la estabilización de emulsiones, incluyendo emulsiones submicrométricas, puede ser un motivo de preocupación para un experto en la materia. Un enfoque conocido para estabilizar una emulsión es aplicar una carga electrostática a la superficie de las gotas, que dará como resultado la repulsión de las gotas y una menor coalescencia de las mismas. Las partículas coloidales dispersadas en una solución están eléctricamente cargadas debido a sus características iónicas y atributos dipolares. Esta carga, que puede ser negativa y da como resultado una emulsión aniónica o positiva que produce emulsiones catiónicas (Klang y otros, Pharm. Dev. Technology 2000, 5, 521-532) se conoce en la técnica como el “potencial zeta”. El potencial zeta es una medición de la magnitud de la repulsión o atracción entre partículas (Washington, Drug Deliv. Reviews 1996, 20: 131-145).

45 Las formulaciones de emulsiones submicrométricas presentadas en la bibliografía se basan normalmente en una combinación de lecitinas que son mezclas de fosfolípidos de diversas composiciones obtenidos de fuentes naturales, tensioactivos no iónicos o iónicos y de aceite tal como aceite vegetal. Las lecitinas generalmente comprenden como componentes principales fosfatidilcolina, que es neutra en un amplio intervalo de pH, fosfolípidos cargados negativamente tales como fosfatidilserina y ácido fosfatídico y fosfolípidos cargados positivamente tales como fosfatidiletanolamina. Como consecuencia de su composición, las partículas coloidales en las emulsiones a base de fosfolípidos más disponibles están cargadas negativamente. La adición de cantidades suficientes de agentes catiónicos tales como estea-
50 rilamina, oleilamina, quitosana, {N-[i-(2,3-dioleoiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTAP) u otros, puede invertir esta carga de superficie y producir un coloide cargado positivamente, como refleja su potencial zeta (Rabinovich-Guillatt y otros, Chem Phys Lipids 2004, 131: 1-13; Liu y otros, Pharm. Res. 1996, 13: 1856-1860, Klang y otros, Int. J. Pharm. 1996, 132: 33-44).

55 En todos los coloides que contienen fosfolípidos (por ejemplo, liposomas o emulsiones), se observa un descenso significativo del potencial zeta a lo largo del tiempo, debido a la hidrólisis de fosfolípidos a ácidos grasos libres (Zuidam y Crommelin, J Pharm Sci 1995, 84: 1113-1119) que pueden ser una fuente de efectos secundarios tóxicos después de la administración (Varveri y otros, J. Photochem. Photobiol. A 1995, 91: 121-124). En coloides de fosfolípidos catiónicos, el descenso del potencial zeta demuestra que el sistema no es completamente estable químicamente (Tamilvanan y otros, STP Pharma Sciences 2001, 11: 421-426) y en algunos casos podría dar como resultado la desestabilización física de la formulación, como se refleja mediante el tamaño de las gotas.

Por ejemplo, en formulaciones catiónicas de quitosana que contienen 0,25-1,5% de quitosana, 0-1,5% de fosfolípidos, 0-2,5% de poloxámero en una fase oleosa de aceite de ricino:soja, solamente la formulación que contiene poloxámero con quitosana mostraba una buena estabilidad durante la esterilización en autoclave, mientras que la coexistencia de quitosana y fosfolípidos dio como resultado una desestabilización de la emulsión durante la esterilización. Según los autores, la interacción entre la quitosana cargada positivamente con fosfolípidos cargados negativamente, que dio como resultado una película emulsionante dañada alrededor de las gotas de aceite, provocó la coalescencia de las gotas (Int. J Pharm. 1999, 183: 175-84). Se evaluó adicionalmente la actividad antimicrobiana de estas emulsiones, para administración mucosal o parenteral (Eur. J. Pharm. Biopharm. 2002, 53: 115-23).

Las siguientes patentes, que se refieren a emulsiones catiónicas para administración ocular tópica, son de particular interés:

La Patente de Estados Unidos N° 6.007.826 describe una emulsión catiónica de aceite en agua que comprende partículas coloidales con una película interfacial cargada positivamente. La película interfacial está formada por lípidos catiónicos (0,05-3% en peso) tales como alquilaminas primarias de C₁₀-C₁₄ (se describen estearilamina u oleilamina), alcanolamina primaria de C₁₀-C₂₄ o un betainato de colesterol; fosfolípidos (0,5-3%) y tensioactivos no iónicos del grupo constituido por poloxámero, tiloxapol, polisorbato y ésteres de ácidos grasos polioxietilenados (0,05-3%). La concentración del aceite se mantiene en el intervalo del 3-20%. El potencial zeta de las emulsiones de la Patente de Estados Unidos N° 6.007.826 no es estable al estrés térmico (véase Tamilvanan y otros, STP Pharma Sciences 2001, 11: 421-426 y el Ejemplo 12 que se da a continuación).

La Patente de Estados Unidos N° 6.656.460 de Benita y Lambert describe un método de tratamiento de una afección de ojo seco mediante aplicación tópica de una emulsión submicrométrica positiva que contiene 0,1-0,5% de fosfolípidos, 0,5-2% de agente emulsionante tal como poloxámero y cloruro de benzalconio como conservante. Puesto que estas preparaciones contienen del 0,1 al 0,5% en peso de fosfolípidos, se espera que su potencial zeta disminuya a 80°C (véase el Ejemplo 12).

El documento WO 03/053405 describe una emulsión para formar una película lagrimal que comprende un fosfolípido no polar, un aceite no polar, un agente emulsionante no tóxico y un lípido catiónico que otorga una carga positiva neta a la película lagrimal.

El documento US 6.007.826 describe una emulsión de tipo aceite en agua útil como vehículo de administración de sustancias hidrófobas farmacéutica o cosméticamente activas que comprenden partículas coloidales que tienen un núcleo oleoso rodeado de una película interfacial, comprendiendo dicha película interfacial:

- un lípido catiónico (0,05-2%),
- un tensioactivo no iónico (0,05-3%),
- un fosfolípido como tensioactivo aniónico (0,5-3%).

El documento EP 0 696 452 describe una nanoemulsión de tipo aceite en agua útil como vehículo oftálmico, que comprende:

- un aceite (0,1-10%),
- un poloxámero como agente tensioactivo no iónico (0,1-10%),
- BAK como conservante (igual o menor del 0,01%),
- opcionalmente un agente de isotonicidad, un agente modificador de la viscosidad, un estabilizante, un tampón y/o un antioxidante.

El documento EP 0 878 197 describe una composición que comprende difluprednato, aceite, agua y un emulsionante, por ejemplo un tensioactivo, que puede administrarse a los ojos, nariz, oído y similares. La composición también puede comprender un conservante tal como cloruro de benzalconio.

El documento EP 1 611 879 describe una emulsión de tipo aceite en agua para inyección intra- y peri-ocular, que comprende un fosfolípido tal como lipóide E80.

Aunque algunas de las emulsiones de la técnica anterior pueden mostrar una buena estabilidad física con respecto al tamaño de las gotas, sigue habiendo una necesidad de emulsiones oftálmicas catiónicas que sean físicamente estables, y que no contengan una cantidad suficiente de cualesquiera sustancias que puedan afectar al potencial zeta a lo largo del tiempo, presentando simultáneamente una buena tolerancia para administración ocular.

Las sustancias que pueden afectar al potencial zeta pueden ser fosfolípidos, y cualesquiera sustancias que se cargan negativamente durante el almacenamiento.

ES 2 320 574 T3

La cantidad de sustancias que afectan al potencial zeta a lo largo del tiempo debe ser tal que, en cualquier momento, la cantidad de cargas positivas en la emulsión esté por encima de la cantidad de cargas negativas.

Por “a lo largo del tiempo” en el sentido de esta invención se entiende una duración que supera 1 año, preferentemente los 2 años, más preferentemente los 3 años. En esta invención, si una emulsión cumple cualquiera de los requisitos de los ensayos A a D, se cree que dicha emulsión tiene un potencial zeta que no resulta afectado a lo largo del tiempo.

Por “buena tolerancia” en la presente invención se entiende que la proporción de beneficio terapéutico con respecto a incomodidad ocular es aceptable por el paciente, y preferentemente similar a la de un placebo o solución de NaCl al 0,9%.

Generalmente se acepta que, para mostrar buena tolerancia ocular, el contenido de cationes en la formulación no debe superar el 0,1%, preferentemente no debe superar el 0,05% y aún más preferentemente no debe superar el 0,03%. Las aminas primarias tales como estearilamina u oleilamina mostraron ser seguras para administración ocular al 0,1% o 0,3% p/v (Klang y otros, J. Pharm. Pharmacol. 1994, 46: 986-993).

Las aminas cuaternarias tales como cloruro de benzalconio, bromuro de benzododecinio y cloruro de bencetonio están permitidas por las autoridades sanitarias para administración oftálmica hasta una concentración de aproximadamente el 0,03% (Furrer y otros, Eur. J. Pharm. Biopharm. 2002, 53: 263-280). Incluso aunque la presencia de una cantidad importante de agente catiónico en las emulsiones puede conseguir mantener un potencial zeta positivo estable a lo largo del tiempo, cancelando las entidades negativas que aparezcan (véase el Ejemplo 13), dichas emulsiones no son compatibles con la recomendación común para composiciones oftálmicas. Los intentos de reducir la concentración de cationes conducirían a la desestabilización de las emulsiones (véase el Ejemplo 14).

Es un objeto de esta invención proponer emulsiones oftálmicas submicrométricas que incluyen cantidades mínimas de agente catiónico y que siguen teniendo y manteniendo un potencial zeta positivo estable a lo largo del tiempo.

La presente invención se refiere a una emulsión oftálmica de tipo aceite en agua que comprende partículas coloidales que tienen un núcleo oleoso rodeado por una película interfacial, comprendiendo dicha emulsión:

- del 0,001% al 0,1% en peso de al menos un agente catiónico seleccionado entre el grupo constituido por alquilaminas primarias de C₁₀-C₂₄, aminas alifáticas terciarias, compuestos de amonio cuaternario, lípidos catiónicos, aminoalcoholes, sales de biguanida, polímeros catiónicos y una mezcla de dos o más de los mismos,
- menos del 1% en peso de al menos un tensioactivo no iónico seleccionado entre el grupo constituido por tiloxapol, polisorbatos, derivados de aceite de ricino polioxiétilenado, ésteres de sorbitán, estearatos de polioxilo y una mezcla de dos o más de los mismos,
- teniendo dicha emulsión un potencial zeta positivo y cumpliendo los requisitos del Ensayo A de estabilidad de potencial zeta como se define a continuación,
- a condición de que la emulsión no contenga fosfolípidos.

Las emulsiones según la invención son físicamente estables a lo largo del tiempo como se ha definido anteriormente y mantienen un potencial zeta positivo en las condiciones de medición específicas como se describen en los Ensayos A, B, C y/o D.

Según la invención, las emulsiones no contienen una cantidad suficiente de cualesquiera sustancias que pueden afectar al potencial zeta a lo largo del tiempo.

Potencial zeta

El potencial zeta mide una propiedad física que muestra cualquier partícula en suspensión. El potencial zeta puede ser usado para predecir el comportamiento de la suspensión en diferentes entornos, para optimizar las formulaciones de suspensiones y emulsiones así como para predecir la estabilidad a lo largo del tiempo.

Para evitar que las gotas de emulsión se fusionen unas con otras y formen agregados de tamaño cada vez mayor, es necesario aplicar fuerzas de repulsión a las partículas. Uno de los medios para aplicar fuerzas de repulsión a un sistema coloidal es mediante estabilización electrostática o de carga. La estabilización electrostática o de carga tiene los beneficios de estabilizar un sistema alterando sencillamente la concentración de iones en el sistema. Éste es un proceso reversible y económico.

Esta carga de superficie puede tener muchos orígenes, dependiendo de la naturaleza de la partícula y su medio circundante, pero los mecanismos más importantes son la ionización de grupos de superficie o la adsorción de iones cargados.

La interacción de partículas en líquidos polares no está gobernada por el potencial eléctrico en la superficie de la partícula, sino por el potencial efectivo de la partícula y sus iones asociados. Para utilizar el control electrostático de las dispersiones, es el potencial zeta de la partícula el que debe medirse en lugar de su carga de superficie. Las partículas cargadas atraerán iones de carga opuesta en el dispersante. Los iones cercanos a la superficie están unidos fuertemente; aquellos más alejados forman una región más difusa. En esta región hay un límite teórico, conocido como plano de deslizamiento, en el que la partícula y los iones actúan como una única entidad. El potencial en el plano de deslizamiento se conoce como el potencial zeta. Se ha reconocido durante mucho tiempo que el potencial zeta es un muy buen índice de la magnitud de la interacción entre partículas coloidales y las mediciones del potencial zeta se usan comúnmente para evaluar la estabilidad de sistemas coloidales. El potencial zeta medido en un sistema particular depende de la química de la superficie, y también del modo en que interactúa con su entorno circundante. Por lo tanto, siempre hay que estudiar el potencial zeta en un entorno bien definido (específicamente pH y fuerza iónica).

Movilidad electroforética

Una importante consecuencia de la existencia de cargas eléctricas en la superficie de partículas es que interactúan con un campo eléctrico aplicado. Estos efectos se definen colectivamente como efectos electrocinéticos. Si el movimiento se induce en una partícula suspendida en un líquido bajo la influencia de un campo eléctrico aplicado, se denomina más específicamente electroforesis. Cuando se aplica un campo eléctrico a través de un electrolito, las partículas cargadas suspendidas en el electrolito son atraídas hacia el electrodo de carga opuesta. Las fuerzas viscosas que actúan sobre las partículas tienden a oponerse a este movimiento. Cuando se alcanza el equilibrio entre dos fuerzas opuestas, las partículas se mueven a velocidad constante. La velocidad depende de la fuerza del campo eléctrico o gradiente de voltaje, la constante dieléctrica del medio, la viscosidad del medio y el potencial zeta. La velocidad de una partícula en un campo eléctrico unitario se denomina su movilidad electroforética. El potencial zeta se relaciona con la movilidad electroforética mediante la ecuación de Henry:

$$U_E = \frac{2\varepsilon z f(\kappa a)}{3\eta}$$

donde U_E = movilidad electroforética, z = potencial zeta, ε = constante dieléctrica, η = viscosidad y $f(\kappa a)$ = función de Henry.

Las determinaciones electroforéticas del potencial zeta se realizan más comúnmente en medios acuosos y a concentración de electrolitos moderada. $f(\kappa a)$ en este caso es 1,5 y esto se denomina la aproximación de Smoluchowski. Por lo tanto, el cálculo del potencial zeta a partir de la movilidad es sencillo para sistemas que encajan en el modelo de Smoluchowski, es decir partículas mayores de aproximadamente $0,2 \mu\text{m}$ (micrómetros) dispersadas en electrolitos que contienen una concentración de sal de más de 10⁻³ molar. Para partículas pequeñas en medios con baja constante dieléctrica (por ejemplo, medios no acuosos), $f(\kappa a)$ se convierte en 1,0 y permite un cálculo igualmente sencillo. Esto se denomina la aproximación de Huckel.

Ensayos A, B, C y D

El Ensayo A consiste en medir la estabilidad del potencial zeta de la emulsión en condiciones de estrés térmico.

El potencial zeta de la emulsión se mide a $T = 0$, es decir nada más preparar la emulsión, denominándose el valor obtenido Z_0 . Viales de vidrio (Tipo I) de 10 ml de capacidad efectiva que contienen entre 5-10 ml de emulsión y sellados en atmósfera de nitrógeno (sin burbujeo) se almacenan a 80°C.

Después, a $T = 15$ horas, se mide el potencial zeta Z_{15} .

Después se calcula el valor $\delta A = Z_{15} - Z_0$.

Para cada medición del potencial zeta, se opera de la siguiente manera:

El potencial zeta de la superficie de las gotas de emulsión se determina mediante movilidad electroforética en un aparato tal como un Zetasizer 2000 de Malvern (Malvern Instruments, Reino Unido) equipado con software adecuado y calibrado con el patrón suministrado.

La emulsión se diluye en agua bidestilada si fuera necesario, para obtener la intensidad de dispersión que permite una detección óptima de partículas. La velocidad de recuento de la muestra debe estar entre 100 y 1000 Pa.s (KCps), en detección homodina (si se usa detección heterodina, la contribución del haz de referencia debe deducirse). Se realizan tres mediciones consecutivas a 25°C usando una batería con un voltaje constante de 150 mV. La movilidad electroforética se convierte en valores de potencial zeta a través de la ecuación de Smoluchowsky, usando las constantes dieléctricas y la viscosidad del agua. El valor medido corresponde a la media de los 3 valores obtenidos.

Se considera que la emulsión cumple los requisitos del Ensayo A de estabilidad de potencial zeta si δA es menor que el error estándar de las mediciones, preferentemente menor que 10 mV y aún más preferentemente menor de 5 mV.

ES 2 320 574 T3

Según una realización ventajosa, la emulsión oftálmica según la invención cumple los requisitos del Ensayo B de estabilidad de potencial zeta.

5 El Ensayo B es similar al Ensayo A excepto que la emulsión se almacena durante 48 horas a 80°C, el potencial zeta Z_2 se mide después de 48 horas y se calcula $\delta B = Z_2 - Z_0$. Se considera que la emulsión cumple los requisitos del Ensayo B de estabilidad de potencial zeta si δB es menor que el error estándar de las mediciones, preferentemente menor que 10 mV y aún más preferentemente menor de 5 mV.

10 Según una realización más ventajosa de la invención, la emulsión oftálmica según la invención cumple los requisitos del Ensayo C de estabilidad de potencial zeta.

15 El Ensayo C es similar al Ensayo A excepto que la emulsión se almacena durante 7 días a 80°C, el potencial zeta Z_7 se mide el día 7 y se calcula $\delta C = Z_7 - Z_0$. Se considera que la emulsión cumple los requisitos del Ensayo C de estabilidad de potencial zeta si δC es menor que el error estándar de las mediciones, preferentemente menor de 10 mV y aún más preferentemente menor de 5 mV.

Según una realización aún más ventajosa de la invención, la emulsión oftálmica según la invención cumple los requisitos del Ensayo D de estabilidad de potencial zeta.

20 El Ensayo D es similar al Ensayo A excepto que la emulsión se almacena durante 14 días a 80°C, el potencial zeta Z_{14} se mide el día 14 y se calcula $\delta D = Z_{14} - Z_0$. Se considera que la emulsión cumple los requisitos del Ensayo D de estabilidad de potencial zeta si δD es menor que el error estándar de las mediciones, preferentemente menor que 10 mV y aún más preferentemente menor de 5 mV.

25 La concentración del agente catiónico está comprendida entre el 0,001 y el 0,1%, preferentemente entre el 0,002 y el 0,05% y aún más preferentemente entre el 0,003 y el 0,03% en peso del peso total de la emulsión (p/p).

30 Ventajosamente, la concentración del aceite no supera el 7%, preferentemente aproximadamente del 0,5 al 5% y aún más preferentemente aproximadamente del 1 al 3% en peso del peso total de la emulsión (p/p).

En otra realización de la invención, la proporción en peso de agente catiónico/aceite está comprendida entre 0,0025 y 0,06, preferentemente entre 0,005 y 0,04, preferentemente entre 0,01 y 0,02.

35 En la emulsión según la invención, la concentración de agente no iónico es menor del 1%, preferentemente comprendida entre el 0,01 y el 0,6% en peso del peso total de la emulsión (p/p).

40 En la emulsión oftálmica de aceite en agua según la invención, el agente catiónico se selecciona entre el grupo constituido por alquilaminas primarias de C_{10} - C_{24} , aminas alifáticas terciarias, compuestos de amonio cuaternario, lípidos catiónicos, aminoalcoholes, sales de biguanida, polímeros catiónicos y la mezcla de dos o más de los mismos.

45 La amina primaria se selecciona preferentemente entre el grupo constituido por oleilamina y estearilamina; la sal alifática terciaria puede ser dimetil lauramina o dietanolamina, el aminoalcohol puede ser tris(hidroximetil)aminometano.

50 En una realización preferente, el agente catiónico es un compuesto de amonio cuaternario seleccionado preferentemente entre el grupo constituido por haluro de benzalconio, haluro de lauralconio, cetrimida, haluro de hexadeciltrimetilamonio, haluro de tetradeciltrimetilamonio, haluro de dodeciltrimetilamonio, haluro de cetrimonio, haluro de bencetonio, haluro de behenalconio, haluro de cetalconio, haluro de cetetildimonio, haluro de cetilpiridinio, haluro de benzododecinio, haluro de cloralil metenamina, haluro de miristalconio, haluro de estearalconio o una mezcla de dos o más de los mismos, siendo el haluro preferentemente cloruro o bromuro. Ventajosamente, dicho agente catiónico puede seleccionarse entre el grupo que comprende cloruro de benzalconio, cloruro de lauralconio, bromuro de benzododecinio, cloruro de bencetonio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio o una mezcla de dos o más de los mismos.

55 El polímero catiónico puede ser quitosana, el lípido catiónico puede ser 1,2-dioleil-3-trimetilamonio-propano, 1,2-dioleil-sn-glicero-fosfatidiletanolamina, glucoesfingolípidos catiónicos o derivados catiónicos de colesterol.

60 Los ejemplos de sales de biguanida pueden seleccionarse entre el grupo que comprende clorhexidina y sales de la misma, poliaminopropil biguanida, fenformina, alquilbiguanida o una mezcla de dos o más de las mismas.

65 Son ejemplos de tensioactivos no iónicos que pueden incluirse en la emulsión de la invención tiloxapol, poloxámero tal como Pluronic F68LFTM o Lutrol F68, Pluronic L-G2LFTM y Pluronic L62DTM (BASF Wyandotte Corp., Parsippany, N.J., EEUU), polisorbatos tales como polisorbato 20 y polisorbato 80, derivados de aceite de ricino polioxi-tilenado, ésteres de sorbitán, estearatos de polioxilo y una mezcla de dos o más de los mismos.

ES 2 320 574 T3

Ventajosamente, la emulsión de aceite en agua según la presente invención comprende cloruro de benzalconio como agente catiónico y tiloxapol como uno de los tensioactivos no iónicos.

Según otra realización ventajosa, la emulsión comprende cloruro de benzalconio como agente catiónico y tiloxapol, y poloxámero como tensioactivos no iónicos.

Según la invención, las partículas coloidales tienen un tamaño medio de partícula igual o menor de 1 μm , ventajosamente igual o menor de 300 nm, más ventajosamente en el intervalo de 100 a 250 nm.

La fase oleosa de la emulsión puede comprender uno o más componentes seleccionados entre el grupo constituido por aceites vegetales (es decir, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino, aceite de almendra dulce), aceite mineral (es decir, vaselina y parafina líquida), triglicéridos de cadena media (MCT) (es decir, un aceite de triglicérido en el que la cadena de carbohidratos tiene aproximadamente 8-12 átomos de carbono), ácido graso oleoso, miristato de isopropilo, alcoholes grasos oleosos, ésteres de sorbitol y ácidos grasos, ésteres de sacarosa oleosos y en general cualquier sustancia oleosa que sea tolerada fisiológicamente.

El componente principal de la fase oleosa será preferentemente aceite vegetal y/o MCT. Pueden incluirse ácidos grasos o alcoholes grasos en casos en los que la sustancia hidrófoba a transportar en la emulsión no sea lo suficientemente soluble en la fase oleosa.

Son ejemplos de aceite de MCT que pueden usarse en emulsiones de la presente invención TCMTM (Société des Oléagineux, Francia), Miglyol 812TM (Dynamit Nobel, Suecia).

Otros compuestos opcionales que pueden estar presentes en la emulsión según la invención son, por ejemplo, tensioactivos aniónicos y diversos aditivos tales como reguladores de la presión osmótica, por ejemplo sacarosa, glicerina o manitol; antioxidantes, por ejemplo alfa-tocoferol, bisulfito sódico, metasulfito sódico, tiosulfato sódico anhidro, ácido cítrico monohidrato, palmitato de ascorbilo y ácido ascórbico; o conservantes, por ejemplo tiomersal, clorobutanol, alcohol bencílico, fenoxietanol, alcohol feniletílico, ácido sórbico, EDTA y metil-, etil- o butil parabeno; dichos compuestos opcionales pueden añadirse solamente en concentraciones específicas que no alteran la estabilidad del potencial zeta.

Un pH preferente en la fase acuosa de la emulsión de la invención es 4,0-8,5, prefiriéndose particularmente 6,0-8,0.

Esta invención también se refiere a un proceso para la preparación de una emulsión oftálmica de tipo aceite en agua según la invención, que comprende partículas coloidales que tienen un núcleo oleoso rodeado por una película interfacial, comprendiendo dicha emulsión al menos un agente catiónico, al menos un tensioactivo no iónico, teniendo dicha emulsión un potencial zeta positivo y cumpliendo los requisitos del Ensayo A de estabilidad de potencial zeta, comprendiendo dicho proceso las etapas de mezclado por cizallamiento y después homogeneización a alta presión de las emulsiones groseras obtenidas a través del mezclado de las fases acuosa y oleosa.

Las emulsiones oftálmicas según la presente invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas con diversos ingredientes activos hidrófobos para un gran número de aplicaciones farmacéuticas. También pueden administrarse agentes hidrófilos con estas emulsiones.

Según la invención, la emulsión puede formularse para administración ocular de dichos ingredientes activos. En esta emulsión de aceite en agua, el fármaco insoluble en agua se disuelve en la fase oleosa interna, con lo que permanece en el estado molecular preferido. Además, la visión borrosa causada por los aceites se minimiza mediante el agua en la fase externa. Además, la concentración del fármaco en la fase oleosa puede ajustarse para maximizar la actividad termodinámica, mejorando de este modo la penetración del fármaco en tejidos más profundos.

Por consiguiente, la presente invención da a conocer el uso de una emulsión de aceite en agua según la presente invención para la preparación de un medicamento útil para prevenir o tratar trastornos oftálmicos.

La invención también se refiere a formulaciones oftálmicas que comprenden una emulsión de aceite en agua según la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende una composición de gotas oculares, pomada ocular y gel oftálmico.

Dichas formulaciones también pueden comprender una cantidad farmacéuticamente eficaz de un ingrediente activo en o dentro del vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también da a conocer un método de tratamiento de afecciones oculares que comprende una composición farmacéutica que comprende una emulsión de aceite en agua como se ha definido anteriormente.

La invención también se refiere al uso de una emulsión de aceite en agua según la presente invención o de una composición oftálmica como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones oculares.

Una amplia variedad de afecciones oculares tales como glaucoma, afecciones oculares inflamatorias tales como queratitis, uveitis, inflamación intra-ocular, alergia e infecciones oculares del síndrome de ojo seco, alergias oculares, infecciones oculares, crecimiento canceroso, crecimiento de nuevos vasos originado en la córnea, edema retinal, edema macular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, enfermedades degenerativas de la retina (degeneración macular, distrofias retinales), enfermedades retinales asociadas con proliferación glial, pueden prevenirse o tratarse usando las emulsiones catiónicas según la presente invención.

Algunas sustancias adecuadas para administrar al ojo pueden incluir, por ejemplo, antibióticos (tales como tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, cefalexina, oxitetraciclina, cloranfenicol, kanamicina, rifampicina, tobramicina, gentamicina, ciprofloxacina, aminósidos, eritromicina y penicilina, quinolona, ceftazidima, vancomicina imipenema); antifúngicos tales como anfotericina B y miconazol; antibacterianos tales como sulfonamidas, sulfadiazina, sulfacetamida, sulfametizol y sulfisoxazol, nitrofurazona y propionato sódico; antivirales, tales como idoxuridina, trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir, cidofovir e interferón; agentes antibacterianos tales como nitrofurazona y propionato sódico; fármacos no antibióticos, antiinfecciosos, antibacterianos o antimicrobianos tales como triclosán de preparación a base de yodo, clorhexidina; antialérgicos tales como cromoglicato sódico, antazolina, metapirilina, clorfeniramina, cetirizina, pirilamina y profenpiridamina; agentes antiproliferativos tales como talidomida; glucocorticoides y mineralocorticoides sintéticos y más generalmente formas hormonales derivadas del metabolismo del colesterol (progesterona, estrógenos, andrógenos tales como testosterona, DHEA y sus derivados); antiinflamatorios tales como hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, dexametasona, dexametasona 21-fosfato, fluorocinolona, medrisona, acetato de prednisolona, fluorometalona, triamcinolona y acetono de triamcinolona y sus derivados; antiinflamatorios no esteroideos tales como salicilato, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno y piroxicam e inhibidores de COX2 tales como rofecoxib, diclofenaco, nimesulida, nepafenaco; antineoplásicos tales como carmustina, cisplatino, mitomicina y fluoroacilo; fármacos inmunológicos tales como vacunas y estimuladores del sistema inmune; insulina, calcitonina, hormona y péptido paratiroideo y factor de liberación de vasopresina hipotalámica; bloqueantes beta adrenérgicos tales como maleato de timolol, levobunolol HCl y betaxolol HCl, timolol-base, betaxolol, atenolol, epinefrina, dipivalilo, oxonolol, acetazolamida-base y metazolamida; citoquinas, interleuquinas y factores de crecimiento (factores de crecimiento tales como factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento obtenido de plaquetas, factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento neurotrófico ciliar, factor neurotrófico obtenido de la línea celular glial, NGF, EPO, PIGF); anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, oligoaptámeros, aptámeros y fragmentos de genes (oligonucleótidos, plásmidos, ribozimas, ARN de pequeña interferencia, fragmentos de ácido nucleico, péptidos, secuencias antisentido); inmunosupresores tales como ciclosporina, sirolimus y tacrolimus, inmunomoduladores tales como endoxan, tamoxifeno; agentes antitrombóticos y vasodilatadores tales como rtPA, uroquinasa, plasmina, donadores de óxido nítrico, antioxidantes tales como luteína, vitaminas y/o sus derivados; y/o sales ópticamente aceptables de los mismos.

Según una realización ventajosa, la sustancia activa es al menos un agente inmunosupresor, seleccionado preferentemente entre el grupo constituido por ciclosporina, preferentemente ciclosporina A, tacrolimus y sirolimus. Ventajosamente, en estas emulsiones los agentes inmunosupresores están en una cantidad del 0,01 al 0,4%, preferentemente del 0,05 al 0,2% (p/p). Ventajosamente, estas emulsiones no contienen fosfolípidos. Ventajosamente estas emulsiones de la invención contienen ciclosporina, sirolimus y/o tacrolimus en un vehículo que comprende o está constituido por MCT. Sin vincularse a ninguna teoría, el uso de MCT, un aceite vegetal seleccionado entre todos, puede proporcionar estabilidad y biodisponibilidad de las emulsiones oftálmicas de la invención que contienen al menos un agente inmunosupresor, preferentemente ciclosporina A. Se ha descubierto que los MCT tienen buenas propiedades de solubilización de la ciclosporina, lo que puede jugar un papel en la biodisponibilidad mejorada observada de la ciclosporina en las emulsiones de la invención. Ventajosamente, la cantidad de MCT es del 0,5 al 4% p/p de la emulsión. Ventajosamente, la emulsión de la invención contiene un agente inmunosupresor, seleccionado preferentemente entre el grupo constituido por ciclosporina, preferentemente ciclosporina A, tacrolimus y sirolimus y MCT y tiloxapol. Ventajosamente, la cantidad de tiloxapol es del 0,05 al 0,5% p/p de la emulsión. Preferentemente, la proporción en peso de agente inmunosupresor con respecto a aceite es de 0,0125 a 0,1. En una realización particular de la emulsión, la proporción en peso de agente inmunosupresor con respecto a aceite es de 0,083 a 0,1. En otra realización particular de la emulsión, la proporción en peso de agente inmunosupresor con respecto a aceite es de 0,0125 a 0,05. Las emulsiones de la invención que contienen al menos un agente inmunosupresor son particularmente útiles para tratar afecciones de ojo seco, en particular queratoconjuntivitis sicca (KCS), queratoconjuntivitis sicca atópica (AKC) y queratoconjuntivitis primaveral (VKC).

La invención también se refiere al uso de una emulsión de aceite en agua que contiene o no una sustancia activa para la preparación de una composición oftálmica para tratar afecciones de ojo seco.

La emulsión según la invención también puede incluirse en un dispositivo de administración seleccionado entre el grupo que comprende lentillas, parche ocular, implante o inserto.

El fármaco o sustancia activa puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,0001 al 5% en peso de la emulsión. Dependiendo de si el fármaco es hidrófilo o hidrófobo, éste estará físicamente presente en la fase oleosa o en el componente acuoso.

El mejor modo de realizar y usar la presente invención se describe en los siguientes ejemplos.

ES 2 320 574 T3

Ejemplos

En los siguientes ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas:

CAB: mezcla de bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio y bromuro de dodeciltrimetilamonio.

MCT: TCMTM (Société des Oléagineux, Francia).

BAK: cloruro de benzalconio.

BEC: cloruro de bencetonio.

BCB: bromuro de bencildimetildodecilamonio.

OA: Oleilamina (Sigma EEUU).

SA: Estearilamina (Sigma EEUU).

CsA: Ciclosporina A.

Cremophor: Cremophor EL (BASF, Francia).

Lutrol: Lutrol F68 (BASF, Francia).

Oxypol (Gattefosse, Francia).

Montane 20 (SEPPIC, Francia).

Oxypol: Gattefosse(St Priest, Francia).

Montane 20 (SEPPIC, Francia).

Ejemplo de referencia 1

Preparación de emulsiones catiónicas en las que el agente catiónico es CTAB

Métodos

Componente	Z01EM042	Z01EM043
CTAB (agente catiónico)	0,05%	0,1%
MCT (aceite)	2%	2%
Alfa-tocoferol (antioxidante)	0,01%	0,01%
Lipoide E80 TM (tensioactivo aniónico)	0,32%	0,32%
Lutrol F68 TM (tensioactivo no iónico)	0,5%	0,5%
Glicerina (agente de tonicidad)	2,25%	2,25%
Agua	94,87%	94,82%

Los componentes de la fase oleosa se pesaron sucesivamente en el mismo vaso de precipitados y después se agitaron magnéticamente con un ligero calentamiento (40°C) hasta obtener una fase amarilla, límpida y ligeramente viscosa. Los componentes de la fase acuosa se pesaron sucesivamente en el mismo vaso de precipitados y después se agitaron magnéticamente con un ligero calentamiento (40°C) hasta obtener una fase transparente límpida y fluida. Ambas fases se calentaron a 65°C. La emulsión grosera se formó añadiendo rápidamente la fase acuosa a la fase oleosa y después se calentó rápidamente a 75°C. Los vasos de precipitados de la fase acuosa y la emulsión grosera se protegieron mediante una película para evitar cualquier evaporación de agua. La emulsión era de color blanco y ligeramente transparente. El tamaño de las gotas de la emulsión se redujo después mediante un mezclado por cizallamiento durante 5 minutos con un aparato POLYTRON PT 6100. La emulsión se volvió lechosa. La temperatura de la emulsión se redujo a 20°C usando un baño con hielo.

ES 2 320 574 T3

La emulsión final se obtuvo mediante homogeneización en un microfluidizador (C5, Avestin) usando ciclos continuos durante 5 minutos a una presión de 10.000 psi. La emulsión era lechosa, muy fluida y no se adhería al vidrio. La temperatura de la emulsión se redujo a 25°C. Su pH se midió y después se ajustó a 8,00 usando una solución de HCl 0,1 M o NaOH 0,1 M. La emulsión se envasó en viales de vidrio tintado con burbujeo de nitrógeno y después se esterilizó en un autoclave durante 20 minutos a 121°C.

El tamaño medio de partícula de las gotas de la emulsión se determinó mediante dispersión de luz cuasi-elástica después de dilución en agua usando un aparato High Performance Particle Sizer (Malvern Instruments, RU). La movilidad electroforética se midió a 25°C en un Zetasizer 2000 de Malvern (Malvern Instruments, RU), después de una dilución 1:200 en agua bidestilada como se ha detallado anteriormente.

Resultados

	Z01EM042	Z01EM043
Tamaño de las gotas (nm)	126	128
Potencial zeta (mV)	36,4	49,5

Ejemplo 2

Preparación de una emulsión catiónica en la que el agente catiónico es cloruro de benzalconio

Métodos

Componente	Z01EM042
BAK (agente catiónico)	0,02%
MCT (aceite)	1%
Alfa-tocoferol (antioxidante)	0,005%
Tiloxapol (tensioactivo no iónico)	0,16%
Lutrol F68 (tensioactivo no iónico)	0,5%
Glicerina (agente de tonicidad)	2,25%
Agua	96,07%

Preparación según el proceso descrito en el Ejemplo de Referencia 1.

Resultados

	Z01EM093
Potencial zeta (mV)	20,4

Ejemplo 3

Estabilidad de una emulsión catiónica descrita en el ejemplo 3

Métodos

Se supervisó la estabilidad de la emulsión esterilizada en el autoclave (potencial zeta) a 80°C durante 15 días.

ES 2 320 574 T3

Resultados

	Z01EM093						
T (días)	0	2	5	7	9	12	14
Potencial zeta (mV)	20,4	23,2	21,5	21,6	22,7	21,0	21,3

El potencial zeta de la emulsión presentada en este ejemplo era más estable que el de formulaciones conocidas anteriormente (no se muestran los datos). Z01EM093 cumple los requisitos del Ensayo D de estabilidad de potencial zeta.

Ejemplo 4

Emulsiones catiónicas en las que el agente catiónico es oleilamina

Métodos

% p/p	Z01EM165
Oleilamina	0,05
Aceite mineral	1
Lutrol F68	0,1
Tiloxapol	0,3
glicerina	2,25
Agua	Hasta 100

Preparación según el proceso descrito en el Ejemplo de Referencia 1.

Resultados

T (días)	Z01EM165	
	Tamaño de las gotas (nm)	Potencial zeta (mV)
0	186	51,3
3	184	47,2
8	194	52,1
13	163	48,2
15	175	47,9

Z01EM165 cumple los requisitos del Ensayo D de estabilidad de potencial zeta.

ES 2 320 574 T3

Ejemplo 5

Métodos

% (p/p)	Z01EM092
CTAB	0,005
MCT	1
Vitamina E	0,005
Tiloxapol	0,16
Lutrol	0,25
Glicerina	2,25
Agua	Hasta 100

Preparación según el proceso descrito en el Ejemplo de Referencia 1.

Resultados

Emulsión	Z01EM092						
T (días)	0	2	5	7	9	12	14
Potencial zeta (mV)	19,8	21,9	22,4	18,5	20,3	18,5	20,5

Z01EM092 cumple los requisitos del Ensayo D de estabilidad de potencial zeta.

Ejemplo 6

Emulsiones catiónicas con BAK

Métodos

Emulsión	Z01EM105	Z01EM155	Z01EM162	Z01EM163
Componentes	% (p/p)			
BAK	0,02	0,02	0,02	0,02
MCT	2	1	1	1
Aceite de ricino	0	1	0	0
Cremophor	0	0,25	0,1	0
Tiloxapol	0,32	0	0,3	0,3
Montane 20	0	0	0	0,1
Lutrol	0,5	0,1	0	0
Oxypol	0	0,25	0	0
Vitamina E	0,01	0	0	0
Glicerina	2,25	2,25	2,25	2,25
Agua	Hasta el 100%	Hasta el 100%	Hasta el 100%	Hasta el 100%

Se supervisó la estabilidad de las emulsiones esterilizadas en autoclave (tamaño de las gotas, potencial zeta) a 80°C a T = 0, 7 y 14 días.

ES 2 320 574 T3

Resultados

	T (días)	Z01EM105	Z01EM155	Z01EM162	Z01EM163
Tamaño de las gotas (nm)	0	nd	288	243	249
	7	nd	290	261	262
	14	nd	nd	264	234
Potencial zeta (mV)	0	24,9	19,7	22,3	18,8
	2	20,7	nd	nd	nd
	7	21,3	14,2	14,7	16,5
	10	23,2	nd	nd	nd
	13	22,2	nd	nd	nd
	14	nd	nd	17,4	15,7
	15	23,2	nd	nd	nd
nd: no determinado					

Z01EM105, Z01EM162 y Z01EM163 cumplen los requisitos del Ensayo D de estabilidad de potencial zeta. Z01EM115 cumple los requisitos del Ensayo C de estabilidad de potencial zeta.

Ejemplo 7

Emulsiones catiónicas en las que el agente catiónico es BEC o BCB

Métodos

Emulsión	Z01EM170	Z01EM171
Componentes	g (p/p)	
BEC	0,02	0
BCB	0	0,02
MCT	2	2
Tiloxapol	0,3	0,3
Glicerina	2,25	2,25
Lutrol	0,1	0,1
agua	Hasta el 100%	Hasta el 100%

Preparación según el proceso descrito en el Ejemplo de Referencia 1.

ES 2 320 574 T3

Resultados

	T (días)	Z01EM170	Z01EM171
Tamaño de las gotas (nm)	0	210	239
	7	232	250
	14	233	nd
Potencial zeta (mV)	0	23,2	9,1
	7	22,4	6,4
	14	24,1	7,2

Z01EM170 y Z01EM171 cumplen los requisitos del Ensayo D de estabilidad de potencial zeta.

Ejemplo 8

Emulsión catiónica con BAK y aceite mineral

Métodos

Emulsión	Z01EM151	Z01EM152	Z01EM153	Z01EM164	Z01EM173
Componentes	% (p/p)				
BAK	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Aceite mineral	1	1	1	1	1
Tiloxapol	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Lutrol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Glicerina	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25
Agua	Hasta el 100%	Hasta el 100%	Hasta el 100%	0	0
Tampón	0	0	0	Hasta el 100%	Hasta el 100%

Se supervisó la estabilidad de las emulsiones esterilizadas en autoclave (tamaño de las gotas, potencial zeta) a 80°C durante 14 días:

ES 2 320 574 T3

Resultados

	T (días)	Z01EM151	Z01EM152	Z01EM153	Z01EM164	Z01EM173
Tamaño de las gotas (nm)	0	25,8	26,0	23,4	16,7	20,7
	3	22,2	23,0	26,2	18,3	nd
	5	23,5	23,8	24,2	nd	nd
	7	nd	nd	nd	nd	19,7
	8	nd	nd	nd	16,5	nd
	10	34,1	20,4	17,7	nd	nd
	12	23,3	21,7	23,9	nd	nd
	13	nd	nd	nd	12,7	nd
	14	23,9	23	20,3	nd	nd
	15	nd	nd	nd	13,2	17,8
Potencial zeta (mV)	0	174	220	185	209	200
	3	178	215	184	200	nd
	5	170	213	182	nd	nd
	7	nd	nd	nd	213	200
	8	nd	nd	nd	nd	nd
	10	182	311	186	nd	nd
	12	176	221	224	nd	nd
	13	nd	nd	nd	218	nd
	14	168	216	188	nd	nd
	15	nd	nd	nd	203	216

Todas las emulsiones cumplen los requisitos del Ensayo D de estabilidad de potencial zeta.

Ejemplo 9

Emulsiones catiónicas que contienen Ciclosporina A (CsA) como sustancia activa en la fase oleosa

Métodos y resultados

Preparación según el proceso descrito en el Ejemplo de Referencia 1, con la ciclosporina añadida a la fase oleosa.

Se supervisó la estabilidad de las emulsiones esterilizadas en autoclave (tamaño de las gotas, potencial zeta) a 80°C a T = 0, 7 y 15 días.

ES 2 320 574 T3

Emulsión	Z06EM044	Z06EM045
Composición	BAK al 0,02% MCT al 1,5% Tiloxapol al 0,24% Vitamina E al 0,01% Lutrol al 0,375% Glicerina al 2,25% Agua hasta el 100% CsA al 0,1%	BAK al 0,02% MCT al 2% Tiloxapol al 0,32% Vitamina E al 0,01% Lutrol al 0,5% Glicerina al 2,25% Agua hasta el 100% CsA al 0,2%
Potencial zeta (mV)	T0: 224 T7: 220 T15: 239	T0: 216 T7: 214 T15: 211
Tamaño de las gotas (nm)	T0: 25,3 T7: 22,9 T15: 21,8	T0: 24,8 T7: 22,2 T15: 20,8

Emulsión	Z06EM046	Z06EM047	Z06EM048	Z06EM049
Composición	BAK al 0,02% MCT al 1% Tiloxapol al 0,16% Vitamina E al 0,01% Glicerina al 2,25% Agua hasta el 100% CsA al 0,05%	BAK al 0,02% MCT al 0,75% Tiloxapol al 0,12% Vitamina E al 0,01% Lutrol al 0,1% Glicerina al 2,25% Agua hasta el 100% CsA al 0,025%	BAK al 0,02% MCT al 2% Tiloxapol al 0,3% Vitamina E al 0,01% Lutrol al 0,1% Glicerina al 2,25% Agua hasta el 100% CsA al 0,025%	BAK al 0,02% MCT al 1% Tiloxapol al 0,16% Vitamina E al 0,01% Lutrol al 0,1% Glicerina al 2,25% Agua hasta el 100% CsA al 0,05%
Potencial zeta (mV)	T0: 22,7 T7: 20,7 T15: 20,7	T0: 20,9 T7: 18,9 T15: 16,9	T0: 19,6 T7: 19,6 T15: 19,4	T0: 25,0 T7: 24,7 T15: 19,2
Tamaño de las gotas (nm)	T0: 188 T7: 186 T15: 195	T0: 165 T7: 188 T15: 194	T0: 212 T7: 193 T15: 200	T0: 159 T7: 173 T15: 177

ES 2 320 574 T3

Emulsión	Z06EM050	Z06EM051	Z06EM052	Z06EM053
Composición	BAK al 0,02% MCT al 2% Tiloxapol al 0,3% Vitamina E al 0,01% Lutrol al 0,1% Glicerina al 2,25% Agua hasta el 100% CsA al 0,05%	BAK al 0,02% MCT al 2% Tiloxapol al 0,3% Vitamina E al 0,01% Lutrol al 0,1% Glicerina al 2,25% Agua hasta el 100% CsA al 0,2%	BAK al 0,02% MCT al 4% Tiloxapol al 0,3% Vitamina E al 0,01% Lutrol al 0,1% Glicerina al 2,25% Agua hasta el 100% CsA al 0,2%	BAK al 0,02% MCT al 2% Tiloxapol al 0,3% Vitamina E al 0,01% Lutrol al 0,1% Glicerina al 2,25% Agua hasta el 100% CsA al 0,1%
Potencial zeta (mV)	T0: 17,9 T7: 20,3 T15: 18,9	T0: 20,1 T7: 21,9 T15: 19,0	T0: 28,4 T7: 24,5 T15: 23,0	T0: 23,5 T7: 23,2 T15: 20,3
Tamaño de las gotas (nm)	T0: 224 T7: 212 T15: 221	T0: 179 T7: 195 T15: 206	T0: 176 T7: 201 T15: 195	T0: 204 T7: 211 T15: 226

Las emulsiones que contienen CsA como sustancia activa cumplen los requisitos del Ensayo D de estabilidad de potencial zeta.

Ejemplo 10

Emulsión catiónica que contiene luteína como ingrediente activo

Método

Como se ha descrito anteriormente

	Z42EM001	Z42EM002
Luteína	0,4	0,4
Aceite de cártamo	1,6	1,6
Tiloxapol	0,3	0,3
Montane 20	-	0,1
BAK	0,02	0,02
Poloxámero	0,1	0,1
Glicerol	2,25	2,25
Agua desionizada	csp 100	csp 100

Preparación según el proceso descrito en el Ejemplo de Referencia 1.

ES 2 320 574 T3

		Z42EM001	Z42EM002
Tamaño de las gotas (nm)	T0	347	255
	T7	290	236
	T14	285	321
Potencial zeta (mV)	T0	15,8	16,0
	T7	8,8	8,4
	T14	7,1	8,9

Las emulsiones que contienen luteína como sustancia activa cumplen los requisitos del Ensayo D de estabilidad de potencial zeta.

Ejemplo 11

Ensayo de tolerancia ocular después de administración tópica crónica

El objetivo de este estudio era determinar la tolerancia ocular de emulsiones catiónicas (Z01EM134, Z06EM048, Z06EM050 y Z06EM053; véase la composición en los ejemplos anteriores) después de múltiples administraciones diarias oculares tópicas durante 28 días consecutivos en el ojo derecho de conejos albinos.

Métodos

Diez (10) conejos albinos de la raza New Zealand White por grupo (5 machos y 5 hembras) se incluyeron en este estudio. Los tratamientos (administraciones oculares tópicas de 50 μ l) se administraban cuatro veces al día durante 28 días consecutivos. Se investigaron la tolerancia general (peso corporal, consumo de alimento y agua, aspecto general, signos clínicos, hematología y bioquímica sanguínea), tolerancia ocular (observaciones con oftalmoscopio, exámenes con lámpara de hendidura e histología ocular) y necropsia (examen macroscópico grosero, peso de los órganos principales). También se realizó un análisis estadístico (test MANOVA LSD) sobre el peso corporal y de los órganos, sobre los datos de consumo de alimento y agua y sobre parámetros hematológicos y bioquímicos.

Resultados

El comportamiento general, el consumo de alimento y el consumo de agua, el peso corporal, y el peso de los órganos no resultaban afectados por el tratamiento. No había observaciones destacables en la necropsia debidas al tratamiento. Las observaciones oftalmológicas y los exámenes microscópicos de los ojos y anejos oculares no mostraron efectos secundarios. Las reacciones oculares se limitaban a un ligero enrojecimiento de la conjuntiva que se observó en todos los animales en el estudio y que se observa comúnmente en conejos después de múltiples instilaciones de productos oftálmicos.

REIVINDICACIONES

1. Emulsión oftálmica submicrométrica de tipo aceite en agua, que comprende partículas coloidales que tienen un núcleo oleoso rodeado por una película interfacial, comprendiendo dicha emulsión:

- del 0,001% al 0,1% en peso de al menos un agente catiónico seleccionado entre el grupo constituido por alquilaminas primarias de C₁₀-C₂₄, aminas alifáticas terciarias, compuestos de amonio cuaternario, lípidos catiónicos, aminoalcoholes, sales de biguanida, polímeros catiónicos y una mezcla de dos o más de los mismos,
- menos del 1% en peso de al menos un tensioactivo no iónico seleccionado entre el grupo constituido por tiloxapol, polisorbatos, derivados de aceite de ricino polioxietilenado, ésteres de sorbitán, estearatos de polioxilo y una mezcla de dos o más de los mismos,
- teniendo dicha emulsión un potencial zeta positivo y cumpliendo los requisitos del Ensayo A de estabilidad de potencial zeta como se ha definido en la descripción,
- a condición de que la emulsión no contenga fosfolípidos.

2. Emulsión oftálmica, según la reivindicación 1, que cumple los requisitos del Ensayo B de estabilidad de potencial zeta como se ha definido en la descripción.

3. Emulsión oftálmica, según cualquiera de la reivindicación 1 ó 2, que cumple los requisitos del Ensayo C de estabilidad de potencial zeta como se ha definido en la descripción.

4. Emulsión oftálmica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que cumple los requisitos del Ensayo D de estabilidad de potencial zeta como se ha definido en la descripción.

5. Emulsión oftálmica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la concentración del agente catiónico está comprendida entre el 0,002 y el 0,05% p/p y aún más preferentemente entre el 0,003 y el 0,03% p/p.

6. Emulsión oftálmica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la concentración del aceite es menor del 7% (p/p), preferentemente aproximadamente del 0,5 al 5% p/p y aún más preferentemente aproximadamente del 1% al 3% p/p.

7. Emulsión oftálmica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la proporción en peso de agente catiónico/aceite está comprendida entre 0,0025 y 0,06, preferentemente entre 0,005 y 0,04.

8. Emulsión oftálmica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la concentración del tensioactivo no iónico está comprendida preferentemente entre el 0,01 y el 0,6% p/p.

9. Emulsión oftálmica de aceite en agua, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el agente catiónico se selecciona entre el grupo constituido por alquilaminas primarias de C₁₀-C₂₄, aminas alifáticas terciarias, compuestos de amonio cuaternario, lípidos catiónicos, aminoalcoholes, sales de biguanida, polímeros catiónicos y la mezcla de dos o más de los mismos.

10. Emulsión oftálmica de aceite en agua, según la reivindicación 9, en la que la sal de biguanida se selecciona entre el grupo que comprende clorhexidina y sales de la misma, poliaminopropil biguanida, fenformina, alquilbiguanida o una mezcla de dos o más de las mismas.

11. Emulsión oftálmica de aceite en agua, según la reivindicación 9, en la que el compuesto de amonio cuaternario se selecciona entre el grupo que comprende haluro de benzalconio, haluro de lauralconio, cetrimida, haluro de hexadeciltrimetilamonio, haluro de tetradeciltrimetilamonio, haluro de dodeciltrimetilamonio, haluro de cetrimonio, haluro de bencetonio, haluro de behenalconio, haluro de cetalconio, haluro de cetetildimonio, haluro de cetilpiridinio, haluro de benzododecinio, haluro de cloriril metenamina, haluro de miristalconio, haluro de estearalconio o una mezcla de dos o más de los mismos, siendo el haluro preferentemente cloruro o bromuro.

12. Emulsión oftálmica, según la reivindicación 11, en la que dicho agente catiónico se selecciona entre el grupo que comprende cloruro de benzalconio, cloruro de lauralconio, bromuro de benzododecinio, cloruro de bencetonio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio o una mezcla de dos o más de los mismos.

13. Emulsión oftálmica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el agente catiónico se selecciona entre quitosana, 1,2-dioleil-3-trimetilamonio-propano, 1,2-dioleil-sn-glicero-fosfatidiletanolamina, glicosfingolípidos catiónicos o derivados catiónicos de colesterol, o mezclas de dos o más de los mismos.

14. Emulsión oftálmica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el tensioactivo no iónico es una mezcla de dos o más tensioactivos no iónicos seleccionados entre el grupo constituido por poloxámeros, tiloxapol, polisorbatos, derivados de aceite de ricino polioxi-etileno, ésteres de sorbitán y estearatos de polioxilo.
15. Emulsión oftálmica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende cloruro de benzalconio como agente catiónico y tiloxapol como tensioactivo no iónico.
16. Emulsión oftálmica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que la emulsión contiene cloruro de benzalconio como agente catiónico y una combinación de tiloxapol y poloxámero como tensioactivos no iónicos.
17. Emulsión oftálmica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que dichas partículas coloidales tienen un tamaño medio de partícula igual o menor de 1 μm , ventajosamente igual o menor de 300 nm, más ventajosamente en el intervalo de 100 a 250 nm.
18. Emulsión oftálmica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende una sustancia farmacéuticamente activa.
19. Emulsión oftálmica, según la reivindicación 18, en la que la sustancia activa se selecciona entre el grupo que comprende antibióticos (tales como tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, cefalexina, oxitetraciclina, cloranfenicol, kanamicina, rifampicina, tobramicina, gentamicina, ciprofloxacina, aminósidos, eritromicina y penicilina, quinolona, ceftazidima, vancomicina imipenema); antifúngicos tales como anfotericina B y miconazol; antibacterianos tales como sulfonamidas, sulfadiazina, sulfacetamida, sulfametizol y sulfisoxazol, nitrofurazona y propionato sódico; antivirales, tales como idoxuridina, trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir, cidofovir e interferón; fármacos no antibióticos, antiinfecciosos, antibacterianos o antimicrobianos tales como triclosán de preparación a base de yodo, clorhexidina; antialérgicos tales como cromoglicato sódico, antazolina, metapirilina, clorfeniramina, cetirizina, pirilamina y profenpiridamina; agentes antiproliferativos tales como talidomida; glucocorticoides y mineralocorticoides sintéticos y más generalmente formas hormonales derivadas del metabolismo del colesterol (progesterona, estrógenos, andrógenos tales como testosterona, DHEA y sus derivados)/antiinflamatorios tales como hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, dexametasona, dexametasona 21-fosfato, fluorocinolona, medrisona, acetato de prednisolona, fluorometalona, triamcinolona y acetono de triamcinolona y sus derivados; antiinflamatorios no esteroideos tales como salicilato, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno y piroxicam e inhibidores de COX2 tales como rofecoxib, diclofenaco, nimesulida, nepafenaco; antineoplásicos tales como carmustina, cisplatino, mitomicina y fluoroacilo; fármacos inmunológicos tales como vacunas y estimuladores del sistema inmune; insulina, calcitonina, hormona y péptido paratiroides y factor de liberación de vasopresina hipotalámica; bloqueantes beta adrenérgicos tales como maleato de timolol, levobunolol HCl y betaxolol HCl, timolol-base, betaxolol, atenolol, epinefrina, dipivalilo, oxonolol, acetazolamida-base y metazolamida; citoquinas, interleuquinas y factores de crecimiento (tales como factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento obtenido de plaquetas, factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento neurotrófico ciliar, factor neurotrófico obtenido de la línea celular glial, NGF, EPO, PIGF); anticuerpos o fragmentos de anticuerpo, oligoaptámeros, aptámeros y fragmentos de genes (oligonucleótidos, plásmidos, ribozimas, ARN de pequeña interferencia, fragmentos de ácido nucleico, péptidos, secuencias antisentido); inmunosupresores tales como ciclosporina, sirolimus y tacrolimus, inmunomoduladores tales como endoxan, tamoxifeno; agentes antitrombóticos y vasodilatadores tales como rtPA, uroquinasa, plasmina, donadores de óxido nítrico, antioxidantes tales como luteína, vitaminas y/o sus derivados; y/o sales ópticamente aceptables de los mismos.
20. Emulsión oftálmica, según la reivindicación 18, en la que la sustancia activa es un agente inmunosupresor seleccionado entre el grupo constituido por ciclosporina, sirolimus y tacrolimus.
21. Emulsión oftálmica, según la reivindicación 20, en la que la sustancia activa es ciclosporina A.
22. Proceso de preparación de una emulsión oftálmica submicrométrica de tipo aceite en agua, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que comprende las etapas de mezclado por cizallamiento seguido de homogeneización a alta presión de las emulsiones groseras obtenidas a través del mezclado de la fase acuosa y la oleosa.
23. Uso de una emulsión submicrométrica de aceite en agua, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para la preparación de una composición oftálmica para tratar afecciones de ojos seco.
24. Uso de una emulsión oftálmica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para la preparación de una composición oftálmica para tratar afecciones oculares tales como glaucoma, enfermedades oculares inflamatorias tales como queratitis, uveitis, inflamación intra-ocular, síndrome de ojo seco, infecciones oculares, alergias oculares, crecimiento canceroso, crecimiento de nuevos vasos originado en la córnea, edema retinal, edema macular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, enfermedades degenerativas de la retina (degeneración macular, distrofias retinales), enfermedades retinales asociadas con proliferación glial.
25. Formulación oftálmica que comprende una emulsión submicrométrica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en combinación con un vehículo oftálmico aceptable, estando dicha formulación en forma de gotas oculares, pomada ocular o gel oftálmico.

ES 2 320 574 T3

26. Formulación oftálmica, según la reivindicación 25, que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un ingrediente activo en o dentro del vehículo oftálmico aceptable.

27. Dispositivo de administración seleccionado entre el grupo que comprende lentillas, parche ocular, implante e inserto, conteniendo dicho dispositivo una emulsión, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65