

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 772 252**

51 Int. Cl.:

A61K 31/164 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 27/14 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 47/69 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2015** **E 15156130 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019** **EP 2921171**

54 Título: **Preparaciones oftálmicas, intraarticulares o intravesicales que contienen N-acil-etanolaminas**

30 Prioridad:

21.03.2014 IT MI20140477
12.08.2014 IT MI20141491

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.07.2020

73 Titular/es:

EPITECH GROUP S.P.A. (100.0%)
Via Egadi 7
20144 Milano (MI), IT

72 Inventor/es:

DELLA VALLE, FRANCESCO;
MANGIAFICO, SEBASTIANO y
DELLA VALLE, MARIA FEDERICA

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 772 252 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

Preparaciones oftálmicas, intraarticulares o intravesicales que contienen N-acil-etanolaminas

5 **Campo técnico de la invención**

El objeto de la presente invención es una composición que contiene una N-acil-etanolamina en forma solubilizada, particularmente, una disolución para uso oftálmico, intraarticular o intravesical.

10 **Antecedentes de la técnica**

Hallazgos recientes sobre receptores cannabinoides y ligandos lipídicos endógenos relacionados plantearon una gran cantidad de estudios mediante los que es posible suponer, para esta clase de compuestos, un gran número de aplicaciones terapéuticas.

15 El sistema cannabinoide (que se compone de endocannabinoides, las enzimas responsables para la biosíntesis y degradación, y los receptores cannabinoides) está presente principalmente, pero no exclusivamente, en el sistema nervioso central y periférico, así como en el sistema inmunitario. Además, el sistema cannabinoide se ha encontrado también en casi todos los tejidos oculares: epitelio ciliado, músculo ciliar, vasos sanguíneos del cuerpo ciliar, epitelio
20 corneal, endotelio del segmento anterior, retina, células ganglionares, malla trabecular y canal de Schlemm. Se encontró también en las membranas sinoviales de articulaciones móviles, la membrana mucosa y el espacio intersticial vesical.

25 La primera evidencia científica de que una N-acil-etanolamina, particularmente araquidonoiletanolamina o anandamida, puede unirse específicamente a los receptores cannabinoides se remonta a 1992. Algunas N-acil-etanolaminas (NAE) no pueden considerarse exactamente como endocannabinoides debido a su baja afinidad por los receptores cannabinoides CB1 y CB2. De todas maneras, la presencia de estas NAE, tales como, por ejemplo, palmitoiletanolamina (PEA), aumentarían la acción de anandamida por un "efecto séquito".

30 La palmitoiletanolamina es un compuesto endógeno que se considera hoy como un elemento clave en la regulación de la inflamación, el picor y el dolor. Estudios clínicos recientes han mostrado la eficiencia de la PEA en la disminución de la presión intraocular en pacientes que sufren iridotomía. En otros estudios clínicos, se ha mostrado la acción de la PEA en la reducción significativa de la presión intraocular en pacientes diagnosticados con glaucoma primario de ángulo abierto o una hipertensión intraocular. El mecanismo por lo cual la PEA promueve la salida de
35 humor acuoso, bajando así la presión intraocular se ha encontrado sólo recientemente. En estudios clínicos, se ha encontrado que los niveles intraarticulares de PEA disminuyen drásticamente en un sujeto que padece artritis reumatoide u osteoartritis.

40 Hasta la fecha, la PEA se comercializa en comprimidos de 300 mg y 600 mg por la compañía farmacéutica Epitech bajo el nombre comercial Normast y por la compañía farmacéutica Medivis bajo el nombre comercial Visimast. Hasta la fecha, no están en el mercado disoluciones oftálmicas o disoluciones inyectables para uso intraarticular o para instilación intravesical que contengan la PEA u otras NAE, dado que tales moléculas no son solubles en agua. El documento US5631297 da a conocer composiciones oftálmicas que comprenden NAE en forma de complejo de inclusión con ciclodextrina.

45 De hecho, el resto hidrófobo, que es prevalente en la estructura de tales derivados de ácidos grasos, hace a tales compuestos prácticamente insolubles en agua. Los intentos que ha llevado a cabo el solicitante para solubilizar NAE en diversos medios lipófilos, tales como aceites (o bien en forma de emulsión de aceite en agua o bien de agua en aceite), polímeros solubilizantes o tensioactivos, fallaron completamente.

50 Además, el solicitante ha evaluado la posibilidad de obtener la solubilización de NAE mediante la formación de complejos de inclusión en ciclodextrinas. Sin embargo, la solubilización usando diversas alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas conduce a la formación de derivados insolubles o poco solubles.

55 **Sumario de la invención**

La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier objeto que se encuentre fuera de alcance de las reivindicaciones se proporciona sólo con fines informativos. Un objeto de la presente invención es una composición farmacéutica soluble en agua, en particular, una disolución para uso oftálmico, intraarticular o intravesical, que
60 contiene una N-acil-etanolamina (NAE), tal como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

Más particularmente, el objeto de la presente invención es una composición farmacéutica soluble en agua que contiene un complejo de inclusión de una NAE en metil-beta-ciclodextrina tal como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

65

La composición de la invención contiene adicionalmente un emulsionante polimérico seleccionado de derivados de celulosa, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímeros de acrilato/acrilato de alquilo C10-C30 reticulados, copolímero de poli(ácido acrílico)/divinilglicol reticulado (policarbófilo) y poloxámero 407.

- 5 Características y ventajas adicionales de la composición soluble en agua según la invención serán evidentes a partir de la descripción expuesta a continuación de ejemplos de implantación preferidos, dada por medio de un ejemplo ilustrativo, no limitativo.

Descripción detallada de la invención

- 10 La presente invención se refiere a una composición soluble en agua que comprende una o más N-aciletanolaminas (NAE) en forma de complejo de inclusión en metil-beta-ciclodextrina (M β CD) tal como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

- 15 Mediante el término metil-beta-ciclodextrina, o M β CD, quiere decirse una ciclodextrina metilada aleatoriamente.

En realizaciones preferidas, N-aciletanolamina se selecciona de N-palmitoiletanolamina (PEA), N-oleiletanolamina (OEA), N-estearoiletanolamina (SEA), N- α -linoleoiletanolamina (α -LNEA), N- γ -linoleoiletanolamina (γ -LNEA), N-linoleoiletanolamina (LEA), N-icosapentaenoiletanolamina (EPAEA) y N-docosaenoiletanolamina (DHAEA).

- 20 En una realización particularmente preferida, NAE es N-palmitoiletanolamina (PEA).

- 25 Las NAE son compuestos conocidos que están comercialmente disponibles, o pueden prepararse según métodos de condensación convencionales entre un ácido carboxílico en forma activada, por ejemplo, mediante la formación de cloruro de acilo, y la amina correspondiente.

- 30 Se ha observado que, con el fin de obtener la solubilización de una NAE mediante M β CD, es necesario usar una cantidad mínima de ciclodextrina que es diferente dependiendo de la NAE que va a solubilizarse, pero que generalmente oscila entre una razón de peso de M β CD/NAE de al menos 90:1 y al menos 220:1, según la NAE usada.

Particularmente, la razón en peso de M β CD/NAE será de al menos:

- 35 - 100:1 para PEA
 - 90:1 para OEA
 - 140:1 para SEA
 - 180:1 para alfa- o gamma-LNEA
 - 100:1 para LEA y EPAEA
 - 220:1 para DHAEA.

- 40 Sin embargo, se ha notificado que, llevando las disoluciones de dichas NAE, que contienen la cantidad mínima de ciclodextrina en las razones anteriormente indicadas, hasta temperaturas que oscilan entre 8°C y 25°C, las disoluciones de NAE experimentan una formación de un precipitado en el plazo de pocas semanas, mientras que tal precipitado se forma ya después de unas pocas horas a temperaturas por debajo de 8°C.

- 45 Por tanto, se ha encontrado que pueden obtenerse disoluciones estables de NAE en M β CD trabajando con un exceso de ciclodextrina que oscila entre el 25% y el 125% con respecto a la concentración mínima requerida para solubilizar la NAE.

- 50 Por tanto, se da a conocer en el presente documento una composición farmacéutica soluble en agua que comprende una N-aciletanolamina en forma de complejo con M β CD, en la que la M β CD está presente en una razón que oscila entre al menos 160:1 y al menos 300:1 con respecto a la NAE.

Particularmente, la razón en peso de M β CD/NAE será de al menos:

- 55 - 220:1 para PEA
 - 200:1 para OEA
 - 300:1 para SEA, alfa- y gamma-LNEA
 - 160:1 para LEA y EPAEA
 60 - 260:1 para DHAEA.

- 65 Además, se ha observado que añadiendo a la composición de la invención un emulsionante polimérico, seleccionado de derivados de celulosa, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímeros de acrilato/acrilato de alquilo C10-C30 reticulados, copolímero de poli(ácido acrílico)/divinilglicol reticulado (policarbófilo) y poloxámero 407, se obtiene una disolución estable de la NAE a cualquier temperatura, en algunos casos incluso usando la cantidad mínima de

M β CD indicada anteriormente, o de cualquier modo reduciendo considerablemente el exceso de ciclodextrina que de otra manera se requeriría.

Entre los polímeros que se usan, se prefiere PVA.

5 Por tanto, el objeto de la invención es una composición farmacéutica soluble en agua que comprende una NAE como un complejo de inclusión en M β CD, en la que la M β CD está presente en una razón que oscila entre al menos 120:1 y al menos 210:1 con respecto a NAE, comprendiendo dicha composición adicionalmente un emulsionante polimérico seleccionado de derivados de celulosa, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímeros de acrilato/acrilato de alquilo C10-C30 reticulados, copolímero de poli(ácido acrílico)/divinilglicol reticulado (policarbófilo) y poloxámero 10 407, preferiblemente PVA.

Particularmente, la razón en peso de M β CD/NAE será de al menos:

- 15 - 150:1 para PEA
- 130:1 para OEA
- 190:1 para SEA
- 180:1 para alfa- y gamma-LNEA
- 120:1 para LEA y EPAA
- 20 - 210:1 para DHAA.

El emulsionante polimérico está preferiblemente contenido en la composición de la invención en una razón en peso que oscila entre 2:1 y 20:1 de polímero con respecto a NAE.

25 Una formulación típica de la invención comprende (% en p/p):

- 0,001-2 de NAE
- 0,1-55 de M β CD
- 0-25, preferiblemente, 0,001-25 de emulsionante polimérico
- 30 - 0,1-0,3 de otros excipientes
- agua, resto hasta el 100%.

Los excipientes que pueden usarse son, por ejemplo, un tampón, tal como citrato de potasio tribásico, un agente humectante, tal como glicerina, y un agente lubricante ocular y articular o un agente reestructurante para la capa mucopolisacáridica de la vejiga, tal como hialuronato de sodio.

La disolución se prepara añadiendo la NAE a una disolución de M β CD en agua en los intervalos indicados anteriormente y agitando las disoluciones combinadas hasta la disolución completa. Opcionalmente, se añaden otros excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables a tal disolución.

40 En aquellas realizaciones en las que está presente el emulsionante polimérico, este se añade directamente, o después de haberse disuelto en primer lugar en agua, opcionalmente calentando a 70-75°C para obtener una disolución rápida del polímero.

45 La composición de la invención es preferiblemente una composición para uso ocular, por ejemplo, colirio, un gel, una crema, una pomada, o una composición para uso intraarticular, por ejemplo una disolución que puede inyectarse dentro de la cavidad de articulaciones; o una composición para uso intravesical, por ejemplo, una disolución para instilación por medio de una sonda vesical.

50 Ejemplos de composiciones para uso ocular, para inyección intraarticular o para infusión intravesical se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Mack Pub. Co., N.Y., EE.UU.

La composición ocular de la invención puede usarse para el tratamiento de enfermedades oculares en seres humanos y animales. La composición intraarticular puede usarse para el tratamiento de enfermedades articulares en seres humanos y animales; la composición intravesical puede usarse para el tratamiento de enfermedades de la vejiga y de uréteres en seres humanos y animales.

Tales enfermedades son preferiblemente enfermedades caracterizadas por un alto componente inflamatorio, particularmente: uveítis, iritis, iridociclitis, glaucoma, escleritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, blefaritis, neuritis 60 óptica, retinosis pigmentaria, coriorretinitis, síndrome de xeroftalmia y síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, osteoartritis traumática y degenerativa, síndromes de dolor de la vejiga, tales como cistitis intersticial y cistitis recurrente, cistitis postcoital, molestias en la vejiga tras tratamientos de quimioterapia y radioterapia, uretritis.

La dosificación y la forma farmacéutica más apropiadas se seleccionarán por el médico dependiendo de la enfermedad, la gravedad de la misma y las características del paciente.

Los siguientes ejemplos de composición describen adicionalmente la invención, sin limitar sin embargo el alcance de la protección de la misma tal como se define por las reivindicaciones adjuntas. Los ejemplos 1.0 a 7.0 y 1.1 a 7.1 son ejemplos de referencia, mientras que los ejemplos 1.2 a 7.2 son ejemplos de la invención.

5

Ejemplos específicos

PEA - ejemplo 1.0

- 10 Formulación de PEA que da una precipitación temporal cuando se almacena a 8-25°C

Componente	% p/p
PEA	0,05
M- β -CD*	5
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g
la cantidad de M- β -CD es la que se requiere y es suficiente para la solubilización.	

PEA - ejemplo 1.1

- 15 Formulación de PEA no precipitante: altas concentraciones de ciclodextrina.

Componente	% p/p
PEA	0,05
M- β -CD	11
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g

PEA - ejemplo 1.2

- 20 Formulación de PEA no precipitante: presencia de un polímero

Componente	% p/p
PEA	0,05
M- β -CD	7,5
PVA*	0,5
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g
* o policarbófilo al 0,1% o CMC al 0,15% o HPMC al 0,1%	

OEA - ejemplo 2.0

- 25 Formulación de OEA que da precipitación temporal cuando se almacena a 8-25°C

Componente	% p/p
OEA	0,05
M- β -CD	4,5
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g
la cantidad de M- β -CD es la que se requiere y es suficiente para la solubilización.	

OEA - ejemplo 2.1

- 30 Formulación de OEA no precipitante: altas concentraciones de ciclodextrina

Componente	% p/p
------------	-------

OEA	0,05
M- β -CD	10
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g

OEA - ejemplo 2.2

Formulación de OEA no precipitante: presencia de un polímero

5

Componente	% p/p
OEA	0,05
M- β -CD	6,5
Policarbófilo*	0,1
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g
* o FVA al 0,5% o CMC al 0,15% o HPMC al 0,1%	

SEA - ejemplo 3.0

Formulación de SEA que da precipitación temporal cuando se almacena a 8-25°C

10

Componente	% p/p
SEA	0,05
M- β -CD	7,0
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g
* la cantidad de M- β -CD es la que se requiere y es suficiente para la solubilización.	

SEA - ejemplo 3.1

Formulación de SEA no precipitante: altas concentraciones de ciclodextrina

15

Componente	% p/p
SEA	0,05
M- β -CD	15
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g

SEA - ejemplo 3.2

Formulación de SEA no precipitante: presencia de un polímero

20

Componente	% p/p
SEA	0,05
M- β -CD	9,5
PVA*	1,0
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g
* o policarbófilo al 0,5% o CMC al 0,25% o HPMC al 0,3%	

(α o γ) LNEA - ejemplo 4.0

Formulación de (α o γ) LNEA que da precipitación temporal cuando se almacena a 8-25°C

Componente	% p/p
(α o γ) LNEA	0,05
M- β -CD	9,0
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g
* la cantidad de M- β -CD es la que se requiere y es suficiente para la solubilización.	

(α o γ) LNEA - ejemplo 4.1

- 5 Formulación de (α o γ) LNEA no precipitante: altas concentraciones de ciclodextrina

Componente	% p/p
(α o γ) LNEA	0,05
M- β -CD	15
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g

(α o γ) LNEA - ejemplo 4.2

- 10 Formulación de (α o γ) LNEA no precipitante: presencia de un polímero

Componente	% p/p
(α o γ) LNEA	0,05
M- β -CD	9,0
CMC*	1,0
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g
* o policarbófilo al 0,1% o PVA al 0,25% o HPMC al 0,3%	

LEA - ejemplo 5.0

- 15 Formulación de LEA que da precipitación temporal cuando se almacena a 8-25°C

Componente	% p/p
LEA	0,1
M- β -CD	10
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g
la cantidad de M- β -CD es la que se requiere y es suficiente para la solubilización.	

LEA - ejemplo 5.1

- 20 Formulación de LEA no precipitante: altas concentraciones de ciclodextrina

Componente	% p/p
LEA	0,1
M- β -CD	16
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g

LEA - ejemplo 5.2

- 25 Formulación de LEA no precipitante: presencia de un polímero

Componente	% p/p
------------	-------

LEA	0,1
M- β -CD	12
PVA*	1,0
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g
* o poliacarbófilo al 0,5% o CMC al 0,25% o HPMC al 0,3%	

EPAEA - ejemplo 6.0

Formulación de EPAEA que da precipitación temporal cuando se almacena a 8-25°C

5

Componente	% p/p
EPAEA	0,1
M- β -CD	10
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g
la cantidad de M- β -CD es la que se requiere y es suficiente para la solubilización.	

EPAEA - ejemplo 6.1

Formulación de EPAEA no precipitante: altas concentraciones de ciclodextrina

10

Componente	% p/p
EPAEA	0,1
M- β -CD	16
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g

EPAEA - ejemplo 6.2

Formulación de EPAEA no precipitante: presencia de un polímero

15

Componente	% p/p
EPAEA	0,1
M- β -CD	12
PVA*	1,0
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g
* o poliacarbófilo al 0,5% o CMC al 0,25% o HPMC al 0,3%	

DHAEA - ejemplo 7.0

Formulación de DHAEA que da precipitación temporal cuando se almacena a 8-25°C

20

Componente	% p/p
DHAEA	0,09
M- β -CD	20
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g
la cantidad de M- β -CD es la que se requiere y es suficiente para la solubilización.	

DHAEA - ejemplo 7.1

Formulación de DHAEA no precipitante: altas concentraciones de ciclodextrina

Componente	% p/p
DHEA	0,095
M- β -CD	25
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g

DHAEA - ejemplo 7.2

5

Formulación de DHAEA no precipitante: presencia de un polímero

Componente	% p/p
DHAEA	0,095
M- β -CD	20
PVA*	1,0
Hialuronato de sodio	0,1
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g

* o policarbófilo al 0,5% o CMC al 0,25% o HPMC Pemulen al 0,3%, poloxámeros (Pluronic 127).

PEA - ejemplo 8 (referencia)

10

Formulación estéril inyectable en una articulación.

Componente	% p/p
PEA	0,05
M- β -CD	11
Hialuronato de sodio	0,5
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g

PEA - ejemplo 9 (referencia)

15

Formulación estéril para instilación intravesical por medio de una sonda

Componente	% p/p
PEA	0,05
M- β -CD	11
Hialuronato de sodio	0,3
Citrato de potasio tribásico	0,10
NaCl	0,42
Agua para inyectables	c.s.p. 100 g

REIVINDICACIONES

1. Composición soluble en agua que comprende una o más N-aciletanolaminas (NAE) en forma de complejo de inclusión en metil-beta-ciclodextrina (M β CD), en la que la M β CD está presente en una razón en peso de al menos 120:1 con respecto a N-aciletanolamina, comprendiendo dicha composición adicionalmente un emulsionante polimérico seleccionado de derivados de celulosa, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímeros de acrilato/acrilato de alquilo C10-C30 reticulados, copolímero de poli(ácido acrílico)/divinilglicol reticulado (policarbófilo) y poloxámero 407, preferiblemente PVA.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que dichas una o más N-aciletanolaminas se seleccionan de N-palmitoiletanolamina (PEA), N-oleoiletanolamina (OEA), N-estearoiletanolamina (SEA), N- α -linolenoiletanolamina (α -LNEA), N- γ -linolenoiletanolamina (γ -LNEA), N-linoleoiletanolamina (LEA), N-eicosapentenoiletanolamina (EPAEA) y N-docoesaenoiletanolamina (DHAEA).
3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que la razón en peso de M β CD/NAE es de al menos:
 - 150:1 para PEA
 - 130:1 para OEA
 - 190:1 para SEA
 - 180:1 para alfa- y gamma-LNEA
 - 120:1 para LEA y EPAEA
 - 210:1 para DHAEA.
4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el emulsionante polimérico está contenido en la composición de la invención en una razón en peso que oscila entre 2:1 y 20:1 de polímero con respecto a NAE.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo dicha composición (% p/p):
 - 0,001-2 de NAE
 - 0,1-55 de M β CD
 - 0,001-25 de emulsionante polimérico
 - 0,1-0,3 de otros excipientes
 - agua, resto hasta el 100%.
6. Composición según la reivindicación 5, en la que dichos excipientes se seleccionan de un tampón, tal como citrato de potasio tribásico, un agente humectante, tal como glicerina, y un agente lubricante ocular y articular, o un agente reestructurante para la capa mucopolisacáridica de la vejiga, tal como hialuronato de sodio.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento de enfermedades oculares, articulares, de la vejiga y uretrales, en seres humanos y animales.
8. Composición para su uso según la reivindicación 7, en la que dichas enfermedades oculares se seleccionan de enfermedades caracterizadas por un alto componente inflamatorio, particularmente: uveítis, iritis, iridociclitis, glaucoma, escleritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, blefaritis, neuritis óptica, retinosis pigmentaria, coriorretinitis, síndrome de xeroftalmia y síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, osteoartritis traumática y degenerativa, síndromes de dolor de la vejiga, tales como cistitis intersticial y cistitis recurrente, cistitis postcoital, molestias en la vejiga tras tratamientos de quimioterapia y radioterapia, uretritis.