



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 352 296**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07112104 .0**

96 Fecha de presentación : **09.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2016936**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2009**

54

Título: **Emulsión de aceite en agua que comprende AINE y haluros de amonio cuaternarios.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.02.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.02.2011

73

Titular/es: **NOVAGALI PHARMA S.A.**
1 rue Pierre Fontaine
91000 Evry, FR

72

Inventor/es: **Rabinovich-Guilatt, Laura;**
Lambert, Gregory;
Garrigue, Jean-Sebastien y
Lallemand, Frederic

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 352 296 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

[Campo de la invención]

Esta invención se refiere a medicamentos, incluyendo composiciones oftálmicas que comprenden fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), más preferentemente a emulsiones oftálmicas que son útiles para el tratamiento de patologías oculares. Esta invención se refiere también a emulsiones de aceite en agua que comprenden AINE y que además incluyen al menos un compuesto de amonio cuaternario como agente catiónico.

10

[Antecedentes]

El uso tópico de AINE en el tratamiento de enfermedades oftálmicas se describió por primera vez en el documento US 4.445.151. Esta patente de Estados Unidos divulga formulaciones eficaces con $\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$, NaCl, cloruro de benzalconio (BAK) y agua esterilizada. Sin embargo, se encontró que estas formulaciones no tenían la estabilidad requerida para la vida útil de almacenamiento en formulaciones.

La solución oftálmica Ocufen, un medicamento no patentado lanzado en 1988, es el primer AINE (flurbiprofeno) aprobado por la FDA para uso oftálmico, e incorpora tiomersal como sistema conservante. Tiomersal es un compuesto organomercurio irritante (aproximadamente 49% de mercurio en peso), y se conoce por sus efectos secundarios teratogénos. Por tanto, se necesitan nuevas generaciones de formulaciones oftálmicas que estén libres de tiomersal.

La patente de Estados Unidos 5.110.493 divulga soluciones oftálmicas mejoradas y estables (pero no emulsiones) que incluyen AINE y usan BAK como conservante. Esta formulación comprende de 0,001% a 10% de AINE, de 0,001% a 1% de conservante tal como BAK, de 0,001% a 1% de tensioactivo tal como oxtolinol 40, excipientes y agua. Esta formulación mostró que era estable durante el menos la vida útil de almacenamiento mínima razonable para dichos productos. Sin embargo, la biodisponibilidad es baja: se divulga que los intervalos de dosificación típicos para esta formulación para tratar un estado patológico del ojo varían de aproximadamente 2 a 10 gotas de solución al 0,1% de AINE por día.

Esto aumenta el problema de biodisponibilidad de fármacos instilados por vía tópica tales como AINE. La mayoría de estos AINE presentan complejos problemas de formulación ocular debido a limitaciones de solubilidad

acuosa. Por tanto, se han realizado intentos por mejorar la biodisponibilidad ocular de AINE diseñando nuevos sistemas de liberación coloidal basados, bien en nanopartículas, y en emulsiones submicrométricas cargadas positiva o negativamente. Ejemplos de tales emulsiones se divulgan en Klang et al (Journal of Controlled Release, 1999, 57:19-27): AINE 0,1%, MCT 8,5%, Lipoid E80 1,2%, estearilamina 0,3%, alfa-tocoferol 0,02%, poloxámero 188 1%, glicerol 2,25% y agua. El solicitante trabajó en diferentes emulsiones oftálmicas para AINE con el fin de obtener una emulsión que tuviera una mejor estabilidad y proporcionara una mejor biodisponibilidad ocular de los AINE.

Por tanto, el solicitante trabajó en compuestos de amonio cuaternario de cadena larga tales como BAK, y apreció que la longitud de la cadena de alquilo era importante en lo que se refiere a la función desarrollada por los compuestos de amonio cuaternario en una emulsión de aceite en agua que contenía AINE: actuando sobre la longitud de la cadena de alquilo se conseguía mejorar o reducir el poder catiónico de los compuestos de amonio cuaternario. Sin pretender quedar limitado por ninguna teoría, el solicitante observó al trabajar con emulsiones de aceite en agua que contenían AINE, que los compuestos de amonio cuaternario de cadena de alquilo larga se localizaban preferentemente en la interfase aceite/agua de las emulsiones, dando lugar a (1) emulsiones con mayor potencial zeta, (2) emulsiones más estables.

Además, el solicitante observó que una emulsión que comprende AINE y un haluro de amonio cuaternario en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con uno o más grupos alquilo que tienen al menos 12, preferentemente 14 ó 16, más preferentemente 16 átomos de carbono, proporciona una mejor biodisponibilidad ocular comparada con otras formulaciones, lo cual es importante y da como resultado el diseño de emulsiones terapéuticas que tienen un contenido de aceite menor que 6%, preferentemente igual o menor que 5%, siendo así menos irritantes que la emulsión de la técnica anterior. Por tanto, el objeto de esta invención es mejorar una emulsión de aceite en agua que comprende un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y un haluro de amonio cuaternario en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con uno o más grupos alquilo que tienen al menos 12 átomos de carbono, preferentemente 14 ó 16 átomos de carbono.

De acuerdo con la invención, dicha emulsión es útil con fines oftálmicos.

[Descripción de la invención]

En el significado de esta invención,

“Emulsiones catiónicas” son emulsiones que tienen un potencial zeta positivo, preferentemente un potencial zeta mayor que 10 mV;
 “alquilo de cadena larga” son restos alquilo que tienen al menos 12 átomos de carbono, preferentemente al menos 14 átomos de carbono, más
 5 preferentemente al menos 16 átomos de carbono;
 cloruro de n-alquil dimetil bencil amonio también se denomina cloruro de benzalconio (en lo sucesivo denominado también como BAK o BAC)
 “BAK C12” se refiere a cloruro de benzododecinio (CAS 139-07-1);
 “BAK C14” se refiere a cloruro de miristalconio (CAS 139-08-2);
 10 “BAK C16” se refiere a cloruro de cetalconio (CAS 122-18-9);
 “MCT” significa triglicéridos de cadena media, del inglés “Medium Chain Triglycerides”; para la experimentación, el MCT usado fue TCM™ (Societe des Oleagineux, Francia).

“Flurbiprofeno” se refiere a un compuesto seleccionado de ácido 2-((3-
 15 fluoro-4-fenil)fenil)propanoico y sus sales, de preferencia la sal sódica, y sus hidratos y flurbiprofeno anhídrido; el término “ flurbiprofeno” en el significado de esta invención también incluye derivados de flurbiprofeno, en especial derivados ácidos de flurbiprofeno en los que la función ácido está protegida por un grupo protector adecuado, o derivados amida de flurbiprofeno. El término
 20 “flurbiprofeno” en el significado de esta invención puede designar (1) flurbiprofeno racémico, es decir, una mezcla de (S)-flurbiprofeno y (R)-flurbiprofeno, e incluye no solo una mezcla de (S)-flurbiprofeno y (R)-flurbiprofeno en una relación molar de 50:50, sino también una mezcla de (S)-flurbiprofeno y (R)-flurbiprofeno en una relación molar de 20:80 a 80:20, de
 25 preferencia de 30:70 a 70:30, (2) o formas enantioméricas puras o enriquecidas, tales como por ejemplo (R)-flurbiprofeno o S-flurbiprofeno, de preferencia S-flurbiprofeno, así como sales farmacéuticamente aceptables.

Esta invención se refiere así a una emulsión oftálmica de aceite en agua que comprende al menos un AINE y al menos un haluro de amonio cuaternario,
 30 más preferentemente cloruro o bromuro de amonio, en el que el átomo de nitrógeno del grupo amonio está sustituido con al menos uno o solo un grupo alquilo que tiene al menos 12 átomos de carbono, más preferentemente con un grupo alquilo que tiene al menos 14 átomos de carbono, más preferentemente con un grupo alquilo que tiene al menos 16 átomos de carbono.

35 De acuerdo con una realización, el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se elige de entre ketorolaco, salicilato, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, suprofeno, piroxicam, inhibidores de la COX2,

diclofenaco, nimesulida, nepafenaco, incluyendo cualquiera de sus derivados, profármacos y sales.

De forma ventajosa, dicho fármaco antiinflamatorio no esteroideo es flurbiprofeno.

5 De acuerdo con una realización, la emulsión de aceite en agua terapéutica de la invención comprende 0,001% a 10%, preferentemente 0,01% a 1%, más preferentemente 0,02% a 0,05% de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, preferentemente flurbiprofeno, en peso respecto al peso total de la emulsión.

10 De acuerdo con una realización, el haluro de amonio cuaternario es un haluro de alquil-C16 amonio cuaternario, preferentemente cloruro de alquil-C16 bencil dimetil amonio.

De forma ventajosa, el haluro de amonio es BAK C12, BAK C14, BAK C16 o una de sus mezclas. De acuerdo con una realización, el único haluro de
15 la emulsión es BAK C14 o BAK C16 o una de sus mezclas.

De acuerdo con una realización, la emulsión de aceite en agua terapéutica de la invención es catiónica. Por emulsión de aceite en agua catiónica se sobreentiende una emulsión de aceite en agua que tiene un potencial zeta positivo. En esta realización, la emulsión de la invención tiene un
20 potencial zeta positivo. De forma ventajosa, la emulsión de la invención mantiene un potencial zeta positivo en todo momento.

De acuerdo con una realización, la emulsión de aceite en agua terapéutica de la invención comprende 0,001 a 0,1%, preferentemente 0,002 a 0,05%, más preferentemente 0,002 a 0,005% en peso de haluro de amonio
25 respecto al peso total de la emulsión.

La emulsión de aceite en agua terapéutica de acuerdo con la invención comprende además una fase oleosa que comprende preferentemente MCT, aceite de ricino, aceite de soja o cualquier aceite vegetal o mineral adecuado, tensioactivos elegidos de entre al menos uno de tiloxapol, poloxámero,
30 tocoferol, succinato de polietilenglicol y polisorbato, monolaurato de sorbitán y opcionalmente antioxidantes y/o agentes de isotonicidad elegidos preferentemente de entre al menos uno de glicerol, NaCl y manitol. De acuerdo con una realización, la emulsión de aceite en agua terapéutica de la invención comprende 0,1 a 5%, preferentemente 0,5 a 4%, más preferentemente 1 a 3%
35 en peso de aceite, preferentemente MCT, respecto al peso total de la emulsión. De acuerdo con una realización, la emulsión de aceite en agua terapéutica de la invención comprende 0,01 a 2%, preferentemente 0,05 a 1%, más

preferentemente 0,1 a 0,5% en peso de tensioactivos respecto al peso total de la emulsión. De acuerdo con una realización, la emulsión de la invención incluye al menos un tensioactivo en la fase oleosa, preferentemente en una cantidad de 0,1 a 0,5%, preferentemente 0,3% en peso respecto al peso total de la emulsión y al menos un tensioactivo en la fase acuosa, preferentemente en una cantidad de 0,02 a 0,2%, preferentemente 0,1% en peso respecto al peso total de la emulsión. Tensioactivos de preferencia son tiloxapol, poloxámero y monolaurato de sorbitán.

De acuerdo con una realización, la emulsión de la invención incluye agentes tamponantes tales como tampones citrato, fosfato, tris, borato, acetato, carbonato, complejos de borato-poliol, histidina, gluconato o lactato.

De acuerdo con una realización, el pH de la emulsión se elige con el fin de optimizar la incorporación y solubilización del AINE en la fase oleosa.

De acuerdo con una realización, la emulsión de aceite en agua terapéutica de la invención tiene un tamaño de gotita de 100 a 500 nm, preferentemente 150 a 400 nm, más preferentemente 110 a 250 nm.

De acuerdo con una realización, la emulsión de aceite en agua terapéutica de la invención está conservada.

De acuerdo con una realización, la emulsión de aceite en agua terapéutica de la invención no está conservada.

De acuerdo con una realización, la emulsión de aceite en agua terapéutica de la invención se presenta en unidades monodosis. De acuerdo con una realización, la emulsión de aceite en agua terapéutica de la invención se comercializa en envases multidosis.

Esta invención también se refiere a un medicamento que comprende una emulsión de aceite en agua terapéutica de la invención.

Esta invención también se refiere al uso de una emulsión de aceite en agua de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad ocular causada por, asociada con, o acompañada por procesos inflamatorios. En el significado de la invención, enfermedades oculares causadas por, asociadas con, o acompañadas por procesos inflamatorios se refiere a una amplia diversidad de estados patológicos oculares tales como por ejemplo glaucoma, estados patológicos inflamatorios oculares tales como queratitis, uveítis, inflamación intraocular, alergia e infecciones oculares por síndrome del ojo seco, alergias oculares, infecciones oculares, edema de la retina, edema macular, retinopatía diabética, o cualquier traumatismo causado por cirugía o lesión ocular, cirugía LASIK,

cirugía Periperi (previa, durante y/o posterior) para la prevención y tratamiento de dolor e inflamación.

Esta invención se refiere también a la combinación de un AINE que comprende además otros fármacos activos para el tratamiento de enfermedades oculares, estando ambos compuestos dentro de una emulsión de aceite en agua de acuerdo con la invención. De acuerdo con una realización, dicho otro fármaco activo es un agente inmunosupresor, preferentemente ciclosporina, sirolimus o tacrolimus. De acuerdo con una realización, en la emulsión de la invención, AINE se combina con ciclosporina A. En una realización preferente, esta combinación muestra efectos sinérgicos. Por efectos sinérgicos se entiende que la combinación tiene una mayor eficacia que la administración por separado de las dos moléculas, o que permite reducir la dosis o frecuencia de administración comparada con las dos entidades por separado.

De forma ventajosa, el medicamento se administra menos de cuatro veces al día, preferentemente menos de tres veces al día y más preferentemente una vez al día. De acuerdo con la invención, el medicamento puede ser curativo y preventivo. Cuando se aplica, por ejemplo, antes de la cirugía, o inmediatamente después de traumatismo, es decir, antes de desarrollarse la inflamación, la emulsión de la invención previene el desarrollo de inflamación. Cuando se aplica directamente al ojo que sufre cualquiera de las enfermedades oftálmicas citadas, éste suprime o atenúa o limita los procesos de inflamación ya existentes. Esta invención se refiere así al uso de la emulsión de aceite en agua terapéutica o de un medicamento que la contiene, para prevenir inflamación, y/o para tratar inflamación cuando se aplica al ojo.

Esta invención también se refiere a una emulsión de aceite en agua oftálmica terapéutica o a un medicamento que la contiene, en una forma de dosificación unitaria, para un único uso. De forma ventajosa, en esta realización, la emulsión es estéril.

Otro objeto de esta invención es un preconcentrado de la emulsión de aceite en agua terapéutica de la invención y un procedimiento para fabricar dicho preconcentrado.

De acuerdo con esta invención, se define un preconcentrado como una emulsión que tiene una cantidad de aceite mayor que la cantidad de aceite de la emulsión terapéutica administrada a un paciente. La cantidad de aceite en el preconcentrado es de al menos 20% v/v, más preferentemente de al menos 30% v/v.

El preconcentrado puede estar en una forma líquida o en una forma de gel, o en cualquier forma adecuada a la vista de su posterior dilución con agua.

De acuerdo con una realización, el preconcentrado de emulsión de aceite en agua oftálmica de acuerdo con la invención se puede esterilizar, por ejemplo, térmicamente, tal como en autoclave, o por filtrado o filtración, o por irradiación, o por esterilización con gas. En otra realización, el concentrado de la emulsión oftálmica se prepara de una forma aséptica.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para fabricar un preconcentrado de una emulsión de aceite en agua terapéutica que comprende las etapas de emulsionar/mezclar la fase oleosa con una fase acuosa y con componente(s) tensioactivo(s), en el que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se disuelve en la fase oleosa. El procedimiento para fabricar dicho preconcentrado comprende emulsionar una cantidad de aceite con una fase acuosa y con tensioactivos adecuados, con el fin de obtener una emulsión que tenga una cantidad de aceite mayor que la cantidad de aceite de la emulsión correspondiente que se administrará con fines terapéuticos.

Antes de comenzar el procedimiento de fabricación, se diseña la emulsión de aceite en agua terapéutica, con una concentración de aceite, el tipo de aceite (adecuado para uso oftálmico, tal como por ejemplo, aceite de ricino, MCT...), el tipo de elementos necesarios para la emulsión tal como por ejemplo tensioactivos, y uno o más AINE, deseados. La concentración del concentrado se decide entonces, dependiendo de los volúmenes industriales necesarios.

Esta invención se refiere también a un procedimiento para fabricar una emulsión de aceite en agua terapéutica que comprende (1) fabricar un preconcentrado de una emulsión de aceite en agua oftálmica, teniendo dicho preconcentrado un contenido en aceite de al menos 4% v/v, preferentemente igual o superior a 10% v/v, más preferentemente igual o superior a 20% v/v, incluso más preferentemente igual o superior a 30% v/v emulsionando/mezclando un aceite adecuado de uso oftálmico seleccionado del grupo que comprende aceite mineral, aceite de ricino y MCT, conteniendo dicha fase oleosa uno o más AINE y conteniendo preferentemente flurbiprofeno, con una fase acuosa que comprende un haluro de amonio cuaternario y con componente(s) tensioactivo(s) y luego (2) diluir un volumen del preconcentrado resultante con 2 a 50 volúmenes de agua.

De acuerdo con una realización, el procedimiento de emulsionado es tal que el tamaño de las gotitas o la distribución del tamaño de gotitas en el

preconcentrado es aproximadamente el mismo que el tamaño de gotitas o la distribución del tamaño de gotitas de la emulsión de aceite en agua terapéutica.

De acuerdo con una realización, el agua de dilución puede comprender aditivos seleccionados del grupo que comprende agentes de tonicidad, tales como por ejemplo NaCl, glicerol o manitol, agentes espesantes, agentes
5 tamponantes, conservantes, antioxidantes o colorantes.

De acuerdo con una realización, el agua de dilución también puede comprender un haluro de amonio cuaternario.

Así, de acuerdo con una realización, se produce un preconcentrado de
10 esta emulsión deseada mezclando el aceite adecuado de uso oftálmico, con una fase acuosa y con componente(s) tensioactivo(s); el balance hidrófilo-lipófilo (HLB) del componente o componentes tensioactivos puede ser ventajosamente igual que el HLB o el HLB medio requerido de la emulsión del aceite o aceites usados en las presentes composiciones.

15 Una ventaja de esta invención es producir mayores volúmenes de emulsiones sin tener que aumentar de escala el procedimiento de emulsionado.

Esta invención se refiere a un procedimiento para fabricar una emulsión de aceite en agua terapéutica de acuerdo con la invención, que comprende fabricar un concentrado de acuerdo con el procedimiento anteriormente citado
20 y luego diluir dicho concentrado, mezclando 1 volumen de concentrado con 2 a 50 volúmenes de agua, para obtener una emulsión terapéutica final que tiene un contenido en aceite igual o inferior a 5% v/v, preferentemente igual o inferior a 3% v/v, más preferentemente igual o inferior a 2% v/v, incluso más preferentemente igual o inferior a 1% v/v.

25 Esta invención se refiere también a un procedimiento para el tratamiento de enfermedades o estados patológicos oculares consistente en la administración a un paciente de una emulsión oftálmica preparada a partir de un preconcentrado, de acuerdo con el procedimiento antes descrito.

La invención se refiere también a emulsiones de aceite en agua que
30 pueden obtenerse por el procedimiento de la invención, es decir, fabricando un concentrado que incluye al menos un AINE tal como, por ejemplo, flurbiprofeno, y luego diluyendo dicho concentrado con 2 a 50 volúmenes de agua, comprendiendo dicho agua opcionalmente aditivos tales como por ejemplo, agentes de tonicidad, agentes espesantes, agente tamponantes, conservantes,
35 antioxidantes o colorantes.

Una ventaja de la invención es que las emulsiones de aceite en agua obtenidas por dilución de los concentrados se forman con un aporte energético

reducido.

Los siguientes ejemplos y figuras ilustran la invención y no se considerarán en modo alguno limitantes del ámbito de esta invención.

La Fig. 1 representa un gráfico que muestra la biodisponibilidad de las emulsiones de la invención. Este gráfico muestra la concentración de flurbiprofeno en el humor acuoso con el tiempo después de la administración.

Ejemplos de formulaciones de emulsión de aceite en agua:

Emulsión 1 (Tabla 1)

FASE	INGREDIENTE	FUNCIÓN	CONCENTRACIÓN DESEADA % p/p
Fase oleosa	Flurbiprofeno anhídrido	Ingrediente activo	0,048%
	Triglicéridos de cadena media	Agente oleoso	4,00%
	Tiloxapol	Tensioactivo	0,30%
Fase acuosa	BAK C16 (cloruro de cetalconio)	Tensioactivo catiónico	0,005%
	Monolaurato de sorbitán	Tensioactivo	0,1%
	Glicerina	Agente de tonicidad	2,5%
	Agua	Diluyente	95,23

10

Emulsión 2 (Tabla 2)

FASE	INGREDIENTE	FUNCIÓN	CONCENTRACIÓN DESEADA % p/p
Fase oleosa	Flurbiprofeno anhídrido	Ingrediente activo	0,048%
	Triglicéridos de cadena media	Agente oleoso	4,00%
	Tiloxapol	Tensioactivo	0,30%
Fase acuosa	BAK C16 (cloruro de cetalconio)	Tensioactivo catiónico	0,005%
	Poloxámero 188	Tensioactivo	0,1%
	Glicerina	Agente de tonicidad	2,5%
	Agua	Diluyente	95,23

Emulsión 3 (Tabla 3)

FASE	INGREDIENTE	FUNCIÓN	CONCENTRACIÓN DESEADA % p/p
Fase oleosa	Flurbiprofeno anhídrido	Ingrediente activo	0,03%
	Triglicéridos de cadena media	Agente oleoso	2,00%
	Tiloxapol	Tensioactivo	0,30%
Fase acuosa	BAK C16 (cloruro de cetalconio)	Tensioactivo catiónico	0,005%
	Poloxámero 188	Tensioactivo	0,1%
	Glicerina	Agente de	2,5%
	Agua	Diluyente	95,23

Estabilidad de la emulsión 2 (Tabla 4)

	T0	7 días a 80°C	14 días a 80°C
Potencial Zeta (mV)	27,6	24,5	22,6
pH	5,41	4,44	4,41
Tamaño medio de gotitas (nm)	187	185	202
Osmolalidad (mOsm/kg)	313	321	322
Concentración de flurbiprofeno (% del teórico)	100%	Estable	Estable

5 Estudio *in vivo*:

Se dividieron cuarenta y cinco (45) conejos pigmentados en tres grupos de quince animales que corresponden a tres tratamientos con cinco puntos de tiempo cada uno (0,5, 1, 2, 4 y 6 horas después de la administración). Todos los animales se trataron con una única instilación de 50 µl en cada ojo de 50 µl de flurbiprofeno al 0,03% (emulsión, micela catiónica y solución comercializada).

En los respectivos puntos de tiempo se obtuvieron muestras de humor acuoso de ambos ojos para la determinación de flurbiprofeno.

Para este estudio *in vivo*, la emulsión y las micelas son como se describen en la Tabla 4 y Tabla 5. Ocufen® es una solución oftálmica que contiene excipientes tales como tampón citrato (pH 6,45); edetato sódico; poli(alcohol vinílico) (1,4%); cloruro potásico; agua purificada y cloruro sódico. Tiene un pH de 6,0 a 7,0 y una osmolalidad de 260 - 330 mOsm/kg. La versión

multidosis contiene 0,005% de tiomersal como conservante.

Tabla 4: Emulsión de la invención para el estudio *in vivo*

		Contenido teórico en emulsión (% p/p)
Fase oleosa	Flurbiprofeno	0,03
	MCT	2,00
	Tiloxapol	0,10
	Monolaurato de sorbitán	0,05
Fase acuosa	CKC (BAK C16)	0,005
	Glicerol	2,50
	Agua desionizada	c.s.p. 100

5

Tabla 5: Micelas catiónicas

	Contenido teórico en micelas catiónicas (% p/p)
Flurbiprofeno	0,03
Cremophor RH40	0,10
CKC (BAK C16)	0,005
Glicerol	2,50
Agua desionizada	c.s.p. 100

Los resultados mostrados en la figura 1 ponen de manifiesto que las emulsiones catiónicas de la invención mejoran la biodisponibilidad ocular comparadas con la solución comercializada y comparadas con micelas catiónicas.

10

REIVINDICACIONES

1. Una emulsión de aceite en agua oftálmica que comprende un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y un haluro de amonio cuaternario en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con uno o más grupos alquilo que tienen al menos 12 átomos de carbono.
2. Una emulsión de aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho fármaco antiinflamatorio no esteroideo se elige de ketorolaco, salicilato, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, suprofen, piroxicam, inhibidores de la COX2, diclofenaco, nimesulida, nepafenaco.
3. Una emulsión de aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho fármaco antiinflamatorio no esteroideo es flurbiprofeno.
4. Una emulsión de aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende 0,001% a 10% de un agente antiinflamatorio no esteroideo, preferentemente 0,01% a 1%, más preferentemente 0,02% a 0,5% p/p de la emulsión.
5. Una emulsión de aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho haluro de amonio cuaternario es un haluro de alquil-C16 amonio cuaternario.
6. Una emulsión de aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho haluro de amonio cuaternario es cloruro o bromuro de bencil dimetil amonio, en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con un grupo alquilo que tiene al menos 12 átomos de carbono.
7. Una emulsión de aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicho haluro de amonio cuaternario es cloruro de alquil-C16 bencil dimetil amonio.
8. Una emulsión de aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho haluro de amonio cuaternario es un cloruro o bromuro de trimetil amonio, en el que el átomo de nitrógeno está sustituido además con un grupo alquilo que tiene al menos 12 átomos de carbono.
9. Una emulsión de aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además una fase oleosa que comprende MCT, aceite de ricino o aceite mineral, tensioactivos elegidos preferentemente entre al menos uno de tiloxapol, poloxámero, tocoferol, succinato de polietilenglicol, monolaurato de sorbitán y polisorbato, y opcionalmente antioxidantes y/o agentes de isotonicidad elegidos

preferentemente entre al menos uno de glicerol y manitol.

10. Una emulsión de aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 9**, que comprende 0,001 a 0,1% de haluro de amonio.
11. Una emulsión de aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las
5 reivindicaciones **1 a 10**, teniendo dicha emulsión un potencial zeta positivo.
12. Una emulsión de aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 11**, teniendo dicha emulsión un tamaño de gotitas de 100 a 500 nm.
- 10 13. Una emulsión de aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 12**, estando dicha emulsión conservada.
14. Una emulsión de aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 12**, estando dicha emulsión no conservada.
- 15 15. Una emulsión de aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 14**, que comprende además un agente inmunosupresor, preferentemente ciclosporina.
16. Medicamento que comprende una emulsión de aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 15**.
17. Medicamento de acuerdo con la reivindicación **16**, en una forma de
20 dosificación unitaria.
18. Medicamento de acuerdo con la reivindicación **16 ó 17**, en el que la emulsión es estéril.
19. Uso de una emulsión de aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 15** para la fabricación de un medicamento para el
25 tratamiento de una enfermedad ocular causada por, asociada con, o acompañada por procesos inflamatorios.
20. Uso de una emulsión de aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 15** para la fabricación de un medicamento que se va a aplicar antes de una intervención quirúrgica o inmediatamente
30 después de un traumatismo con el fin de prevenir inflamación o de prevenir el desarrollo de un proceso inflamatorio.
21. Uso de una emulsión de aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 15** para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de inflamación o para la limitación de un proceso inflamatorio.
- 35 22. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **19 a 21**, en el que dicho medicamento se administra menos de cuatro veces al día, preferentemente menos de dos veces al día y más preferentemente

menos de una vez al día.

- 5 **23.** Procedimiento para fabricar un preconcentrado de una emulsión de aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1** a **15**, teniendo dicho preconcentrado un contenido en aceite igual o superior al 20% v/v, comprendiendo el procedimiento las etapas de emulsión/mezcla de la fase oleosa con una fase acuosa y con componente(s) tensioactivo(s), estando disuelto el fármaco antiinflamatorio no esteroideo en la fase oleosa.
- 10 **24.** Preconcentrado de una emulsión de aceite en agua terapéutica, que tiene un contenido en aceite igual o superior al 20% v/v, que comprende un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y un haluro de amonio cuaternario en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con uno o más grupos alquilo que tienen al menos 12 átomos de carbono, pudiéndose obtener dicho preconcentrado emulsionando/mezclando la fase oleosa con una
- 15 fase acuosa y con componente(s) tensioactivo(s), estando disuelto el fármaco antiinflamatorio no esteroideo en la fase oleosa.
- 20 **25.** Un procedimiento para fabricar una emulsión de aceite en agua oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1** a **15**, que comprende
- 25 (1) fabricar un preconcentrado de una emulsión de aceite en agua, teniendo dicho preconcentrado un contenido en aceite de al menos 3% v/v, preferentemente igual o superior a 10% v/v, más preferentemente igual o superior a 20% v/v, incluso más preferentemente igual o superior a 30% v/v, que comprende las etapas de emulsionar/mezclar un aceite adecuado para uso oftálmico seleccionado del grupo que comprende aceite mineral, aceite de ricino y MCT, con una fase acuosa y con componente(s) tensioactivo(s) y
- 30 (2) diluir un volumen del preconcentrado resultante con 2 a 50 volúmenes de agua, que opcionalmente contiene un cloruro de amonio cuaternario, preferentemente BAK C16.

FIGURA 1

