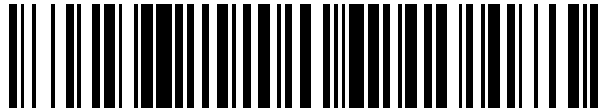


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 593**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/557 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2008 E 08749111 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 2136782**

54 Título: **Emulsiones oftálmicas de aceite en agua que contienen prostaglandinas**

30 Prioridad:

24.04.2007 EP 07008357
08.06.2007 US 942691 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.10.2013

73 Titular/es:

AZAD PHARMA AG (100.0%)
BAHNHOFSTRASSE 9
3125 TOFFEN, CH

72 Inventor/es:

CARLI, FABIO;
BARONIAN, MIHRAN;
SCHMID, RENÉ y
CHIELLINI, ELISABETTA

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 425 593 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

Emulsiones oftálmicas de aceite en agua que contienen prostaglandinas

5 La presente invención se refiere a una emulsión de aceite en agua que comprende al menos una prostaglandina como agente activo y a un componente de tensioactivo que comprende una combinación de al menos dos tensioactivos no iónicos. La emulsión es apropiada para aplicaciones oftálmicas, en particular para el tratamiento de glaucoma y/o hipertensión ocular, y tiene una mayor estabilidad química del agente activo de prostaglandina para permitir el almacenamiento a largo plazo, por ejemplo, a temperatura ambiente.

10 Las prostaglandinas son restos químicos, encontrados en tejidos u órganos de humanos, que exhiben un amplio intervalo de actividades fisiológicas. Se conoce que algunos análogos F_{2α} sintéticos de prostaglandinas son útiles como agentes farmacéuticos oftálmicos, específicamente como agentes anti-glaucoma hipotensores oculares. Por ejemplo se ha introducido latanoprost, travoprost, bimatoprost y unoprostone en el mercado con los nombres comerciales respectivos de Xalatan, Travatan, Lumigan y Rescula como disoluciones oftálmicas de gotas oculares para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma.

15 Los problemas asociados con estos análogos de prostaglandinas son su solubilidad en agua bastante pobre y su inestabilidad química especialmente en disoluciones acuosas. Por consiguiente, se han propuesto muchas formulaciones oftálmicas diferentes para solucionar dichos problemas.

20 El documento EP-A 0 435 682 describe el uso de complejos de inclusión de prostaglandinas con ciclodextrinas que son agentes de formación de complejos solubles en agua con cavidad hidrófoba, donde los fármacos hidrófobos tales como las prostaglandinas están albergados en el interior de esta cavidad para una mayor solubilidad en agua y una mayor estabilidad en agua.

La estabilidad y la eficacia clínica de la formulación oftálmica de latanoprost que contiene ciclodextrina se ha mostrado en *The Journal of Clinical Pharmacology*, 47, 121-126, 2007.

30 El uso de ciclodextrinas modificadas (es decir, ciclodextrinas eterizadas) para formar complejos y estabilizar prostaglandinas se propone en el documento EPA-0 330 511.

35 La estabilización de la disolución oftálmica acuosa de latanoprost por medio del ajuste del pH de la disolución a un valor dentro del intervalo de 5-6,25 o por medio de la adición de ácido ε-aminocaprílico se ha descrito en el documento EP-A-1 532 981.

La solubilidad y la estabilidad de prostaglandinas también mejora por medio de la adición de aceite de ricino polietoxilado a la disolución acuosa (documento US 5.849.792).

40 Se propone una formulación oftálmica de prostaglandinas en el documento US 2004/076678: se añaden acrilato, celulosa u otros polímeros a la disolución acuosa de prostaglandinas para prolongar la eficacia cuando se produce la administración a los ojos.

45 Un ejemplo de una emulsión oftálmica se proporciona en el documento US 3.608.073, que cubre una formulación que contiene pilocarpina, un aceite, una fase acuosa y un agente de interfaz.

El documento EP-A-0 521 799 muestra la preparación de emulsiones oftálmicas submicrónicas que usan un aceite, un tensioactivo anfótero y un fosfolípido.

50 El aceite, la fase acuosa, el fosfolípido son los componente sometidos a homogeneización a presión elevada para generar emulsiones submicrónicas que contienen flurbiprofeno para aplicaciones oftálmicas (documento US 5171566).

55 Se sugiere la adición de partículas de suspensión hidrófobas para estabilizar emulsiones submicrónicas en el documento US 2003/215471.

Se describe una microemulsión, obtenida por medio de homogeneización a presión elevada, de latanoprost en *Int. J. Pharm.*, 305, 176-179, 2005: La estabilización se obtiene por medio del uso de poli(alcohol vinílico) como emulsionante.

60 Cloruro de benzalconio es uno de los conservantes antimicrobianos más usados para las formulaciones oftálmicas pero se ha usado también ampliamente en la formación de microemulsiones oftálmicas (documento US 5.698.219) gracias a su carga positiva que estabiliza las gotas; se puede proporcionar su carga positiva también por medio de otros agentes catiónicos (documento WO 2006/050838).

65

- 5 El uso de microemulsiones cargadas positivamente para la administración de prostaglandinas se describe en el documento WO 2006/050836 o en el documento WO 2007/042262: se forma la película de interfaz por medio de la combinación de un tensioactivo no iónico y un tensioactivo catiónico tal como compuestos de amonio cuaternario (incluyendo cloruro de benzalconio), amino alcoholes, sales de biguanida. Las emulsiones resultantes tienen un potencial zeta de al menos 16 mV.
- 10 No obstante, se debe comprobar con precaución el uso de agentes catiónicos para uso oftálmico con el fin de garantizar la tolerancia ocular (Eur. J. Pharm. Biopharm., 53, 263-280, 2002).
- 15 Se describe una combinación de cloruro de benzalconio con un número específico de átomos de carbono, un tensioactivo, un agente de tonicidad en el documento EP-A- 1 547 599 que describe una disolución oftálmica de latanoprost estable.
- El documento EP-A-0 458 588 describe una combinación sinérgica ocular-hipotensora de prostaglandina de 13,14-dihidro-15-ceto-20-alquilo C₁₋₆ y un monoéster de ácido alifático C_{10-C₂₄} insaturado de polioxietilén sorbitán para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de la hipertensión ocular.
- 20 El documento EP-A 1 655 021 describe una emulsión de aceite en agua útil como vehículo de administración de ingredientes hidrófobos tales como fármacos, donde las partículas de emulsión tienen una carga neta positiva y comprenden un agente catiónico.
- 25 El documento EP-A 1 681 059 describe una composición farmacéutica que comprende una emulsión de aceite en agua que contiene un derivado de prostaglandina F_{2α}, un aceite, un polímero soluble en agua y agua. El polímero soluble en agua puede ser un compuesto de polivinilo, un compuesto de celulosa soluble en agua o un polisacárido. El aceite, por ejemplo, puede ser un aceite animal o vegetal y/o un triglicérido de ácido graso de cadena media.
- 30 El documento US 2006/0182781 describe una composición oftálmica de micropartículas, donde las micropartículas comprenden una matriz polimérica y un principio activo, por ejemplo, una prostaglandina.
- 35 El documento WO 2004/082625 y el documento US 2007/0036829 describen composiciones oftálmicas auto-emulsionantes que comprenden glóbulos de aceite dispersados en una fase acuosa, donde los glóbulos comprenden un componente tensioactivo y un componente de aceite polar. El componente de aceite polar está presente en una cantidad de hasta un 1,25 % (peso/peso) de la emulsión total.
- 40 La patente de EE.UU. 5.827.835 describe una composición de emulsión no tóxica que comprende un éter de celulosa no iónico que tiene un peso molecular de al menos 30 kD, un aceite, agua y opcionalmente un agente emulsionante. La emulsión puede comprender además fármacos tales como prostaglandinas.
- 45 El documento WO 02/064166 describe una composición que comprende al menos un monoglicérido, al menos un emulsionante, una disolución acuosa y al menos un disolvente orgánico.
- El documento KR 2003/0046553 describe una composición de emulsión sensible a la temperatura para uso externo que comprende una prostaglandina E1 como ingrediente activo. La composición se aplica a la piel y forma un gel a temperatura ambiente. La formación del gel, no obstante, resulta no deseable para aplicaciones oculares.
- 50 Inesperadamente, se ha comprobado que una combinación de una fase oleosa que contiene un agente activo de prostaglandina, una fase acuosa, un componente de tensioactivo que comprende una combinación de al menos dos tensioactivos no iónicos puede generar espontáneamente emulsiones sub-micrónicas estables para uso oftálmico. Preferentemente, estas emulsiones tienen una carga electroquímica (potencial zeta) entre -10 mV y +4 mV y tienen excelentes características de estabilidad tanto en términos de propiedades físicas de la micro-emulsión como de estabilidad química del agente activo de prostaglandina. Se pueden preparar las emulsiones simplemente mezclando los componentes, de manera que tenga lugar un micro-emulsionado espontáneo. No es necesario aplicar procesos de alta energía tales como homogeneización a presión elevada y/o tratamiento sónico. Esto contribuye más a la estabilidad del sistema.
- 55 De este modo, la material objetivo de la presente invención es una emulsión de aceite en agua que tiene un potencial zeta entre -10 mV y +4 mV para aplicación oftálmica que comprende como componentes
- 60 (i) una fase oleosa dispersada,
(ii) al menos una prostaglandina como agente activo, que se disuelve en el componente de fase oleosa (i),
(iii) un tensioactivo que comprende una combinación de al menos dos tensioactivos no iónicos, y
(iv) una fase acuosa contigua que opcionalmente comprende agentes de formulación.
- 65 La emulsión de la presente invención es apropiada para su uso como formulación farmacéutica, en particular como formulación oftálmica. Preferentemente, se usa la emulsión de agua en aceite para la prevención, alivio y/o tratamiento de las enfermedades oculares tales como glaucoma y/o hipertensión ocular. La emulsión es apropiada

para aplicaciones de dosis individual o aplicaciones de dosis múltiples.

5 Las emulsiones de la presente invención se caracterizan por una elevada estabilidad química medida por medio de la determinación de la recuperación de principio activo tras un tiempo de almacenamiento prolongado, por ejemplo, por medio de HPLC. Preferentemente, la recuperación del principio activo tras almacenamiento a 25 °C durante 6 meses, más preferentemente 9 meses y del modo más preferido 12 meses es de al menos un 80 %, más preferentemente al menos un 90 % y del modo más preferido al menos un 95 %. La recuperación del principio activo tras el almacenamiento a 45 °C durante 14 días, preferentemente durante 30 días y más preferentemente durante 45 días es de al menos un 80 %, preferentemente al menos un 90 % y del modo más preferido al menos un 95 %.

10 Además, las formulaciones de la presente invención se caracterizan por una elevada estabilidad física medida por medio de determinación de tamaño de gota. Preferentemente, las emulsiones son estables a 25 °C durante al menos 6 meses y a 45 °C durante al menos 45 días.

15 Se ha comprobado en una realización especialmente preferida que las emulsiones tienen una estabilidad química y física de al menos 6 meses, preferentemente al menos 9 meses y más preferentemente al menos 12 meses a 25 °C. Sorprendentemente, se ha comprobado que la estabilidad química y física no disminuye por medio de apertura de las botellas.

20 Preferentemente, la emulsión de la presente invención es una micro-emulsión, donde el tamaño medio de las gotas de aceite es menor que 1 µm. Más particularmente, el tamaño medio de gota de las gotas de aceite es de 700 nm o menos. Es más preferido que la emulsión de la presente invención no cambie su estado físico desde 4 °-45 °C, y particularmente no forme un gel.

25 Preferentemente, la emulsión se caracteriza por tener un potencial zeta sustancialmente neutro, es decir, un potencial zeta entre -10 mV y +4 mV, preferentemente entre -4 mV y +4 mV y más preferentemente entre -2 mV y +2 mV

30 Preferentemente, la fase oleosa (i) está presente en una cantidad de al menos un 3 % (peso/peso), más preferentemente de al menos un 5 % (peso/peso) basado en el peso total de la emulsión. Preferentemente, la cantidad superior de la fase oleosa es de un 25 % (peso/peso) y más preferentemente de un 20 % (peso/peso) basado en el peso total de la formulación. El componente de fase oleosa (i) está seleccionado entre aceites farmacéuticamente aceptables, por ejemplo aceites animales, aceites vegetales, aceites sintéticos o sus mezclas. Preferentemente, la fase oleosa comprende ésteres de ácido graso farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, triglicéridos grasos o monoésteres de ácido graso.

35

Más preferentemente, los componentes de la fase oleosa se escogen sobre la base de cuatro factores:

- 40
- (1) aceptación para aplicación al ojo,
 - (2) un buen grado de solubilización de al menos 0,1 mg/ml, preferentemente de al menos 2 mg/ml, y más preferentemente al menos 10 mg/ml para el componente de prostaglandina (ii);
 - (3) estabilización química del componente de prostaglandina (ii) como se ha descrito anteriormente,
 - (4) un efecto de reparto aceite-agua intenso a favor del aceite, preferentemente de al menos $\log P = 0,5$ y más preferentemente al menos $\log P = 2$.

45 Ejemplos específicos de componentes apropiados de fase oleosa son oleato de etilo, Miglyol®812, es decir, una mezcla de triglicéridos de ácido graso C₆₋₁₀, aceite de ricino, aceite de maíz o sus mezclas.

50 La emulsión de aceite en agua de la invención comprende al menos una prostaglandina como agente activo. Preferentemente, la prostaglandina es una prostaglandina lipófila, por ejemplo, un análogo de prostaglandina F2α tal como latanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostona o mezclas de dos o más de ellos. Más preferentemente, el componente de prostaglandina es latanoprost. Preferentemente, la prostaglandina está presente en una cantidad de un 0,001-5 % (peso/peso), más preferentemente de un 0,002-0,1 % (peso/peso), basado en el peso total de la emulsión.

55 El componente de tensioactivo (ii) comprende una combinación de al menos dos tensioactivos no iónicos. La elección de la combinación de los dos tensioactivos se hace preferentemente sobre la base de las siguientes consideraciones:

- 60
- (1) únicamente se usan tensioactivos no iónicos para aplicación ocular (tolerancia ocular);
 - (2) la combinación de las cantidades de tensioactivos se escoge de manera que el primer tensioactivo no iónico se añade bien a la fase oleosa o bien a la fase acuosa, la fase oleosa y la fase acuosa se mezclan y se añade el segundo tensioactivo no iónico a la mezcla en una cantidad suficiente para generar emulsiones de aceite/agua homogéneas sin separación de fases o formación de gotas grandes y visibles y donde preferentemente el tamaño medio de gota determinado por medio de análisis de dispersión de luz láser es menor de 1 µm y más preferentemente de 700 nm o menos.
- 65

Los tensioactivos no iónicos del componente de tensioactivo (ii) pueden estar seleccionados entre tensioactivos lipófilos y no iónicos, tensioactivos hidrófilos no iónicos o una de sus combinaciones. Preferentemente, los tensioactivos no iónicos del componente de tensioactivo (iii) tienen un valor de HLB total combinado de al menos 10, más preferentemente de al menos 13 y preferentemente hasta 20 y más preferentemente hasta 18. Los

5 tensioactivos están presentes en una cantidad que favorece la emulgación espontánea. Preferentemente, el componente de tensioactivo comprende un primer y segundo tensioactivos no iónicos que están presentes cada uno en cantidades de un 0,1-10 % (peso/peso) basado en el peso total de la emulsión. La cantidad combinada de tensioactivos no iónicos es preferentemente desde un 1-20 % (peso/peso), más preferentemente desde un 2-12 % (peso/peso), basado en el peso total de la composición.

10 Preferentemente, los tensioactivos no iónicos se escogen entre ésteres de ácido graso de polioxietileno, por ejemplo, mono- o poliésteres de polioxietileno sorbitán y/o éteres de alcohol graso de polioxietileno. Preferentemente, los tensioactivos no iónicos del componente de tensioactivo (iii) están seleccionados entre el grupo que consiste en monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween 80®), monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween 20®),

15 cetiléter de polioxietileno (2) (Brij 52®), cetiléter de polioxietileno (10) (Brij 56®), cetiléter de polioxietileno (20) (Brij 58®). Más preferentemente, la combinación de tensioactivos no iónicos del componente de tensioactivo (iii) está seleccionada entre las combinaciones de monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween 80®) / monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween 20®), monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween 80®) / cetiléter de polioxilo (2) (Brij 52®), cetiléter de polioxilo (2) (Brij 52®) / cetiléter de polioxilo (20) (Brij 58®) y cetiléter de polioxilo (20) (Brij 58®) / cetiléter de polioxilo (10) (Brij 56®).

20 Preferentemente, la emulsión de aceite en agua de la invención está libre de tensioactivos catiónicos, tensioactivos aniónicos, alcoholes monohídricos de cadena corta, por ejemplo C₁₋₄, ácidos grasos, ácidos grasos C₄₋₈ o a partir de clases de lecitinas y/o fosfolípidos. Dichos compuestos pueden presentar problemas de compatibilidad ocular o inestabilidad física/química.

25 No obstante, la emulsión puede comprender otros agentes comúnmente usados en las formulaciones oftálmicas, por ejemplo, agentes tampón tales como sales de fosfato, sales de citrato, etc., agentes isotónicos tales como glicerol, sorbitol, glucosa, cloruro de sodio, etc., compuestos que aumentan la viscosidad tales como hidroxipropilcelulosa u otros derivados de celulosa solubles en agua, polimetilmetacrilato u otros derivados de poli(ácido acrílico), quitosano, ácido hialurónico, polivinilpirrolidona, etc., conservantes antimicrobianos, en particular clorobutanol, antioxidantes o estabilizadores. La emulsión puede comprender la prostaglandina como único agente activo. En diferentes realizaciones, la emulsión puede comprender uno o más agentes activos adicionales, en particular

30 agentes activos hidrófilos que están preferentemente presentes en la fase acuosa.

35 Ejemplos preferidos de agentes activos adicionales son los siguientes:

- Bloqueantes beta, por ejemplo, Timolol; Levobunolol; Betaxolol etc.
- Agentes anti-inflamatorios, por ejemplo, Ketorolac, Beta- o Dexametasona, etc.
- 40 - Agentes anti-víricos, por ejemplo, aciclovir, etc.
- Agentes anestésicos oculares tópicos, por ejemplo, oxibuprocaina, etc.
- Agentes anti-alérgicos, por ejemplo, Olopatadina, Azelastina, Epinastina, Lodoxamida, etc.
- Agentes anti-sequedad ocular, por ejemplo, ácido hialurónico, acetilcisteína, poli(alcohol vinílico), etc.
- Otros fármacos de reducción de IOP, por ejemplo, Brimonidina, Brinzolamida, Dorzolamida, etc.
- 45 - Agentes para el tratamiento de emergencias de glaucoma, por ejemplo, Pilocarpina.

50 Preferentemente, la fase acuosa (iv) de la emulsión es una fase acuosa farmacéuticamente aceptable, que preferentemente está seleccionada entre el grupo que contiene agua esterilizada, agua purificada o cualquier otro tipo de agua apropiada para aplicación oftálmica. Preferentemente, la fase acuosa está presente en una cantidad de un 30-95 % (peso/peso), más preferentemente en una cantidad de un 50-95 % (peso/peso), basado en el peso total de la emulsión. La cantidad de la fase acuosa también incluye el peso de agentes oftálmicos normalizados, tampones, conservantes, agentes isotónicos, etc., que se añaden de manera opcional.

55 En una realización especialmente preferida, los componentes (i)-(iv) están presentes en las siguientes cantidades:

- (i) un 5,0 - 20,0 % (peso/peso) de fase oleosa,
- (ii) un 0,001 - 5,0 % (peso/peso) de agente activo de prostaglandina,
- (iii) un 0,1 - 10,0 % (peso/peso) del primer tensioactivo no iónico y un 0,1 - 10,0 % (peso/peso) del segundo
- 60 tensioactivo no iónico, y
- (iv) un 50,0 - 95,0 % (peso/peso) de la fase acuosa;

basado en el peso total de la emulsión.

65 Los componentes anteriores, cuando se mezclan, generan espontáneamente emulsiones sub-micrónicas estables sin necesidad de procedimientos de cizalladura de alta energía. Por ejemplo, se pueden preparar las emulsiones por medio de un método que comprende las etapas:

- (a) opcionalmente solubilizar los agentes de formulación en la fase acuosa,
 (b) solubilizar el primer tensioactivo no iónico bien en fase acuosa o bien en fase oleosa,
 (c) solubilizar el segundo tensioactivo no iónico bien en la fase acuosa o en la fase oleosa,
 (d) solubilizar el agente activo de prostaglandina en la fase oleosa, y
 (e) mezclar la fase oleosa con la fase acuosa.

Preferentemente, la etapa de mezcla se lleva a cabo con procedimientos de mezcla normalizados, por ejemplo, usando mezcladores de paletas, agitadores magnéticos, homogeneizadores, etc.. Se puede evitar el uso de procedimientos de mezcla de alta energía tales como homogeneización de alta presión o tratamiento sónico. No obstante, es posible usar procedimientos de mezcla de alta energía tales como homogeneización de alta presión o tratamiento sónico.

Con fines farmacéuticos, preferentemente la emulsión se prepara usando dispositivos y componentes estériles. Preferentemente, todas las etapas del proceso de fabricación se llevan a cabo en condiciones asépticas y las formulaciones finales se someten a ensayo siguiendo los requisitos oficiales de farmacopea. Si se formula la emulsión en forma de preparación de dosis múltiples, se añade un conservante antimicrobiano tal como clorobutanol.

Ejemplo 1

Se preparó una emulsión submicrónica a/a mezclando con un mezclador de paletas una disolución de aceite/tensioactivos (oleato de etilo: Tween 80®. Tween 20® 1:1:0,5 w:w:w) que contenía Latanoprost disuelto en una concentración de 0,44 mg/ml con una fase acuosa fisiológica (0,9 % de NaCl/pH 7,4). La relación de fase oleosa con respecto a agua fue de aproximadamente 1:20 (peso/peso). La composición de la emulsión submicrónica resultante fue:

Latanoprost	0,005 g
Oleato de etilo	4,51 g
Monooleato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 80®)	4,51 g
Monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 20®)	2,30 g
Disolución fisiológica (0,9% NaCl, pH = 7,4)	88,7 g

Ejemplo 2

Se preparó una emulsión submicrónica a/a mezclando con un agitador magnético una disolución de aceite/tensioactivos (Miglyol 812: Tween 80®. Tween 20® 1:1,5:1) que contenía Latanoprost disuelto en una concentración de 0,33 mg/ml con una disolución acuosa de tampón de fosfato (hidrógeno de sodio/monohidrógenofosfato de sodio) que contenía un agente isotónico (sorbitol) La relación entre la fase oleosa y el agua fue de aproximadamente 1:20 (peso/peso). La composición de la emulsión submicrónica resultante fue:

Latanoprost	0,005 g
Miglyol 812	4,28 g
Monooleato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 80®)	6,42 g
Monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 20®)	4,28 g
Disolución acuosa de tampón fosfato (hidrógeno de sodio/monohidrógenofosfato de sodio, sorbitol)	85,02 g

Ejemplo 3

Se preparó una emulsión submicrónica a/a mezclando con un mezclador de paletas una disolución de tensioactivo/aceite (aceite de ricino: Brij 56® 1:0:0,36) que contenía Latanoprost disuelto en una concentración de 0,39 mg/ml con una fase acuosa fisiológica (0,9 % de NaCl/pH 7,4) que contenía Brij 58® en un porcentaje de un 4 % (peso/peso). La relación de fase oleosa con respecto a agua fue de aproximadamente 1:10 (peso/peso).

La composición de la emulsión submicrónica resultante fue:

Latanoprost	0,001 g
Aceite de ricino	17,9 g
Éter cetílico de polioxilo (20) (Brij 58 ®)	6,98 g
Éter cetílico de polioxilo (10) (Brij 56 ®)	0,64 g
Fase acuosa fisiológica (0,9% NaCl, pH = 7,4)	174,5 g

Ejemplo 4

Se preparó una emulsión submicrónica a/a mezclando con un mezclador de paletas una disolución de aceite/tensioactivos (oleato de etilo: Tween 80®. Tween 20® 1:1:0,5) que contenía Latanoprost disuelto en una

concentración de 0,45 mg/ml con una fase acuosa fisiológica (0,9 % de NaCl, pH 7,4) que contenía un agente microbiano (clorobutanol 0,5 %). La relación entre la fase oleosa y el agua fue de aproximadamente 1:20 (peso/peso).

5 La composición de la emulsión submicrónica resultante fue:

Latanoprost	0,0075 g
Oleato de etilo	6,62 g
Monooleato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 80®)	6,62 g
Monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 20®)	3,31 g
Clorobutanol	0,80 g
Fase acuosa fisiológica (0,9% de NaCl, pH = 7,4)	132,6 g

Ejemplo 5

10 Se preparó una emulsión submicrónica a/a mezclando con un mezclador de cizalladura una disolución de aceite/tensioactivo (oleato de etilo: Brij 52® 1:0:0,45) que contenía Latanoprost disuelto en una concentración de 0,59 mg/ml con una fase de tampón de citrato (ácido cítrico, citrato de sodio) que contenía Brij® 58 en un porcentaje de un 4 % (peso/peso). La disolución de tampón cítrico tenía sorbitol como agente isotónico disuelto. La relación entre la fase oleosa y la fase acuosa fue de aproximadamente 1:20 (peso/peso).

15 La composición de la emulsión submicrónica resultante fue:

Latanoprost	0,0050 g
Oleato de etilo	4,65 g
Éter cetílico de polioxilo (20) (Brij 58 ®)	3,66 g
Éter cetílico de polioxilo (2) (Brij 52 ®)	0,21 g
Tampón de citrato (ácido cítrico, citrato de sodio, sorbitol)	91,5 g

Ejemplo 6

20 Se preparó una emulsión submicrónica a/a fluida mezclando con un mezclador de paletas una disolución de tensioactivo/aceite (aceite de ricino: Brij 52® 1:0,05) que contenía Latanoprost disuelto en una concentración de 0,40 mg/ml con una disolución de tampón de citrato (ácido cítrico, citrato de sodio) que contenía Brij® 58 en un porcentaje de un 4 % (peso/peso). La disolución de tampón cítrico tenía glicerol como agente isotónico disuelto. La relación entre la fase oleosa y la fase acuosa fue de aproximadamente 1:10 (peso/peso).

25 La composición de la emulsión submicrónica resultante fue:

Latanoprost	0,01 g
Aceite de ricino	17,3 g
Éter cetílico de polioxilo (20) (Brij 58 ®)	7,0 g
Éter cetílico de polioxilo (2) (Brij 52 ®)	0,84 g
Tampón de citrato (ácido cítrico, citrato de sodio, glicerol)	174,8 g

Ejemplo 7

30 Se preparó una emulsión submicrónica a/a mezclando con un mezclador de cizalladura una disolución de aceite/tensioactivo (oleato de etilo:Tween 80®: Brij 52® 1:1:0,04) que contenía Travoprost disuelto en una concentración de 0,41 mg/ml con una disolución fisiológica (pH 7,4, 0,9 % de NaCl). La relación de fase oleosa: fase acuosa fue de aproximadamente 1:20 (peso/peso). La composición de la emulsión submicrónica resultante fue:

Travoprost	0,0040 g
Oleato de etilo	4,51 g
Monooleato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 80®)	4,48 g
Éter cetílico de polioxilo (2) (Brij 52 ®)	0,18 g
Disolución fisiológica (0,9% de NaCl, pH = 7,4)	90,3 g

Ejemplo 8

40 Se preparó una emulsión submicrónica a/a fluida mezclando con un mezclador de paletas una fase de aceite/tensioactivos (Mygliol 812®:Tween 80®:Tween 20® 1:1,5:0,5) que contenía Bimatoprost disuelto en una concentración de 2,3 mg/ml con una fase acuosa fisiológica (0,9 % de NaCl, pH 7,4) que contenía un agente microbiano (clorobutanol 0,5 %). La relación de aceite/agua fue de aproximadamente 1:20 (peso/peso).

La composición de la emulsión submicrónica resultante fue:

Bimatoprost	0,06 g
Mygliol 812®	8,46 g
Monooleato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 80®)	12,89 g
Monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 20®)	4,40 g
Clorobutanol	1,0 g
Fase acuosa fisiológica (0,9 % de NaCl, pH = 7,4)	173,1 g

5 Se ha preparado el siguiente ejemplo por motivos de comparación con una relación baja de aceite/agua para mostrar el efecto del intervalo específico de las relaciones de aceite/agua sobre la estabilidad de prostaglandina.

Ejemplo Comparativo A

10 Se preparó una emulsión submicrónica a/a fluida mezclando con un mezclador de paletas una disolución de aceite/tensioactivos (oleato de etilo: Tween 80®:Tween 20® 1:1:0,5) que contenía Latanoprost disuelto en una concentración de 0,79 mg/ml con una fase acuosa fisiológica (0,9 % de NaCl, pH 7,4). La relación de fase oleosa con respecto a fase acuosa fue de 1:40 (peso/peso). La composición de la emulsión submicrónica resultante fue:

Latanoprost	0,0125 g
Oleato etilo	6,37 g
Monooleato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 80®)	6,37 g
Monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 20®)	3,15 g
Fase acuosa fisiológica (0,9 % de NaCl, pH = 7,4)	234,1 g

15 Ejemplo 9

Ensayos de caracterización

20 Se caracterizaron las emulsiones submicrónicas a/a preparadas como se ha descrito en los ejemplos anteriores a partir de un punto de vista físico-químico (el tamaño y la carga electroquímica de las emulsiones sub-micrónicas, la estabilidad química de la prostaglandina en diferentes condiciones de almacenamiento, la eficacia antimicrobiana). Se presentan los datos resultantes como se muestra en los párrafos siguientes y tablas.

25 9.1. Determinación de tamaño y carga electroquímica de las gotas de las emulsiones submicrónicas de la invención

30 Se determinaron el tamaño y la carga electroquímica (potencial zeta) de las gotas de las emulsiones submicrónicas preparadas como se muestra en los Ejemplos 1-8 y en el Ejemplo Comparativo A, por medio de Dispersión de Luz Láser Dinámica (Malvern Instruments, Zetasizer Nano ZS).

35 Se llevaron a cabo las mediciones de potencial zeta con el Zetasizer NanoZS de Malvern Instruments Ltd (Reino Unido). Se colocó la muestra (0,75 ml) objeto de análisis, usando una jeringa para evitar burbujas, en una célula capilar plegada ajustada con electrodos. Se insertó la célula en el instrumento y se inició automáticamente la secuencia de medición; se acumularon todas las mediciones individuales juntas y posteriormente se sumaron para dar el resultado final de potencial Zeta. No fue necesario diluir las muestras para el análisis y posteriormente no hubo riesgo de cambio artificial de las características de la muestra.

Los datos se presentan en la Tabla 1

40 **Tabla 1: Tamaño de gota y potencial Zeta de las emulsiones submicrónicas de la invención**

Muestra	Tamaño de gota (nm)	Potencial Zeta mV
Ejemplo 1	≤ 700 nm	2,0
Ejemplo 2	≤ 700 nm	0,5
Ejemplo 3	≤ 700 nm	-1,2
Ejemplo 4	≤ 700 nm	0,7
Ejemplo 5	≤ 700 nm	0,3
Ejemplo 6	≤ 700 nm	1,0
Ejemplo 7	≤ 700 nm	0,7
Ejemplo 8	≤ 700 nm	-1,9
Ejemplo Comparativo A	≤ 700 nm	0,6

Todas las formulaciones preparadas resultaron dispersiones fluidas homogéneas, sin separación de fases o formación de gotas visibles de gran tamaño. Actualmente, los datos presentados en la Tabla 1 confirman la formación de emulsiones sub-micrónicas con un tamaño de gota de al menos por debajo de 700 nm; los valores de carga electroquímica (potencial zeta) fueron aproximadamente iguales a 0, lo que indica una carga casi neutra como resultado del uso de tensioactivos no iónicos como agentes de interfaz.

9.2. Estudios de estabilidad química de Latanoprost

Se llevaron a cabo estudios de estabilidad en las condiciones de almacenamiento de 45 °C, 25 °C y 4 °C en la emulsión submicrónica de Latanoprost del Ejemplo 1.

Se conservó la muestra en un recipiente de vidrio y se usó una disolución acuosa oftálmica de Latanoprost comercial (Xalatan®) como producto de referencia. A 45 °C se colocó la emulsión submicrónica del Ejemplo 1 no solo en un vial de vidrio sino también en dos tipos de botellas de plástico.

La formulación de Xalatan® es una disolución acuosa isotónica simple tamponada formada por los siguientes componentes:

- Latanoprost (0,005 g en 100 ml)
- Cloruro de sodio
- Fosfato de sodio monobásico
- Fosfato de sodio dibásico
- Cloruro de benzalconio
- Agua para inyectables

Esta composición es totalmente diferente de la microemulsión de la presente invención; no existe componente de aceite tal como oleato de etilo y existe un conservante catiónico fuerte tal como cloruro de benzalconio, mientras que las formulaciones presentes únicamente comprenden tensioactivos no iónicos tales como Tween 80 y Tween 20.

Se determinó el contenido de Latanoprost con un HPLC (Agilent serie 1100) equipado con un detector UV y usando una mezcla de dos fases móviles. Los datos presentados en las siguientes Tablas 2a, 2b, 2c se expresan como concentración de Latanoprost por ml de formulación líquida.

Tabla 2a: Estudios de estabilidad a 4 °C

Ejemplo 1		Xalatan®	
4 °C	µg/ml	4 °C	µg/ml
t = 0	50,0	t = 0	50,0
t = 7 días	49,2	t = 7 días	49,7
t = 21 días	48,2	t = 21 días	49,0
t = 120 días	49,8	t = 120 días	47,5

Tabla 2b: Estudios de estabilidad a 25 °C

Ejemplo 1		Xalatan®	
25 °C	µg/ml	25 °C	µg/ml
t = 0	50,0	t = 0	50,0
t = 7 días	47,6	t = 7 días	48,5
t = 30 días	50,5	t = 30 días	45,5
t = 120 días	48,5	t = 90 días	29,5
t = 180 días	48,1		
t = 240 días	48,3		
t = 360 días	47,8		

Tabla 2c: Estudios de estabilidad a 45 °C

45 °C	Ejemplo 1		Xalatan®	
	vial de vidrio	botella 1	botella 2	recipiente original
t = 0	59,2	59,2	59,2	52,3
t = 14 días	58,3	60,4	60,7	48,9
t = 30 días	57,8	61,0	62,7	41,9

45 °C t = 45 días	Ejemplo 1		Xalatan®	
	vial de vidrio	botella 1	botella 2	recipiente original
	57,5	62,2	61,9	37,6

Notas: a. todos los datos de concentración de latanoprost se expresan en µg/ml
 b. la botella 1 está hecha de polietileno
 c. la botella 2 está hecha de polietileno de baja densidad

5 Los datos presentados prueban una estabilidad claramente más elevada de la emulsión sub-micrónica de la invención en comparación con la disolución acuosa comercializada Xalatan®. Es particularmente interesante destacar la muy buena estabilidad a 25 °C, que puede conducir a indicaciones de almacenamiento a temperatura ambiente que eviten la necesidad de condiciones de baja temperatura. Además, los datos de la Tabla 2c a 45 °C muestran que la microemulsión de la invención es mucho más estable que Xalatan® tanto en viales de vidrio como en recipientes de plástico.

10 De este modo, se comprobó que la formulación del Ejemplo 1 permaneció fluida y homogénea, sin separación de fases, en todas las condiciones sometidas a ensayo.

15 Se estudió la influencia del potencial de la relación aceite/agua de la emulsión sub-micrónica sobre la estabilidad química de la prostaglandina por medio de comparación de la estabilidad de la emulsión sub-micrónica de la invención (Ejemplo 1) con la micro emulsión de referencia del ejemplo a, que difiere únicamente para una relación de agua en aceite más diluida.

Se determinan las concentraciones de Latanoprost con el método de HPLC descrito anteriormente

20 **Tabla 3: Estudios de estabilidad a 25 °C de la emulsión submicrónica con diferentes relaciones a/a**

Ejemplo 1		Ejemplo Comparativo A	
25 °C	µg/ml	25 °C	µg/ml
t = 0	50,0	t = 0	49,8
t = 7 días	47,6	t = 7 días	45,1
t = 30 días	50,5	t = 30 días	48,1
t = 120 días	48,5	t = 45 días	43,1
T = 180 días	48,1	t = 90 días	36,4

25 Los datos presentados en la Tabla 3 muestran claramente que la emulsión sub-micrónica con relación más elevada de aceite/agua (Ejemplo 1, relación a/a 1/20) es más estable que la de relación aceite/agua más baja (Ejemplo Comparativo A, relación a/a 1/40).

9.3. Estabilidad físico-química de las emulsiones sub-micrónicas

30 Se caracterizaron también las formulaciones de la invención almacenadas a diferentes temperaturas en términos del tamaño de las gotas por medio de Dispersión de Luz Láser (Malvern Zetasizer Nano ZS). Los datos se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Estabilidad físico-química de la formulación de emulsión submicrónica

Ejemplo 1		Ejemplo 2		Ejemplo 1		Ejemplo 2	
25 °C	Tamaño (nm)	25 °C	Tamaño (nm)	25 °C	Tamaño (nm)	25 °C	Tamaño (nm)
t = 0 d	≤ 700 nm	t = 0	≤ 700 nm	t = 0	≤ 700 nm	t = 0	≤ 700 nm
t = 7 días	≤ 700 nm	t = 7 días	≤ 700 nm	t = 7 días	≤ 700	t = 7	≤ 700 nm
t = 21 días	≤ 700 nm	t = 21 días	≤ 700 nm	t = 14 días	≤ 700 nm	t = 14 días	≤ 700 nm
t = 120 días	≤ 700 nm	t = 120 días	≤ 700 nm	t = 30 días	≤ 700 nm	t = 30 días	≤ 700 nm
t = 180 días	≤ 700 nm	t = 180 días	≤ 700 nm	t = 45 días	≤ 700 nm	t = 45 días	≤ 700 nm

35 Como queda evidenciado claramente por medio de los datos de la Tabla 4, las formulaciones oftálmicas de prostaglandinas de la invención mantuvieron el tamaño sub-micrónico de las gotas también durante tiempos prolongados a temperatura elevada.

9.4. Eficacia antimicrobiana de la emulsión sub-micrónica

En el caso de las formulaciones oftálmicas es obligatorio probar la eficacia antimicrobiana de la preparación, que muestra que se evita la contaminación microbiana durante el almacenamiento y uso de la formulación.

Por consiguiente, los inventores introdujeron clorobutanol conservante no irritante suave (Ejemplo 4) en la fase acuosa de la sub-microemulsión. Se sometió a ensayo esta formulación siguiendo los requisitos de Farmacopea Italiana (11ª edición, pp 533-534, 2002), que está en consonancia con Farmacopea Europea. Este ensayo oficial está basado en la inoculación en la formulación objeto de examen de concentraciones controladas de dos especies de bacterias (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) y una especie de hongos (*Candida albicans*). Se analizaron muestras apropiadas de formulaciones inoculadas en momentos predeterminados hasta un mes en cuanto a micro-organismos vivos. La Tabla 5 siguiente presenta los resultados.

Tabla 5: Reducción logarítmica del número de micro-organismos inoculados en la formulación del ejemplo 4

Microorganismo			
Tiempo (horas)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
6 horas	3	3	0
24 horas	3	3	0
7 días	4	4	1
14 días	>5	>5	2
28 días	sin recuperación	sin recuperación	3

Los datos que se presentan en la Tabla 5 muestran una eficacia microbiana muy buena de la sub-microemulsión sometida a ensayo. Actualmente, se cumplen los criterios de aceptación A.

Además, se comprobó que una formulación de la invención (Ejemplo 4) que contenía clorobutanol como conservante era estable incluso en el almacenamiento a largo plazo a temperaturas elevadas.

Tabla 6: Estudios de estabilidad de microemulsión de latanoprost del Ejemplo 4 almacenada en vial de vidrio

	4 ° C	25 ° C	45 ° C
	µg/ml	µg/ml	µg/ml
t = 0	51,1	51,1	51,1
t = 3 meses	52,2	51,5	50,5
t = 5 meses	51,9	53,0	50,5

Se sometió a ensayo la estabilidad como se ha descrito en la Sección 9.2 por medio de un procedimiento analítico de HPLC.

Ejemplo 10

Determinación del potencial de irritación ocular

Se sometió a ensayo una microemulsión a/a de la invención (sin latanoprost) con respecto a su potencial de irritación ocular usando el modelo SkinEthic Reconstituted Human Corneal Epithelial (RHCE) (Nguyen D. H., Beuerman, R.W., De Wever B. y Rosdy M. Estructura tridimensional del epitelio de la córnea humana para toxicología in vitro. En : H. Salem y S.A. Katz, Editores, Métodos Toxicológicos Alternativos, CRC Press (2003), pp. 147-159). El principio del ensayo está basado en la medición de la citotoxicidad en cultivos reconstituidos de epitelio de córnea humana tras exposición tópica al material de ensayo por medio de ensayo de reducción de MTT colorimétrico (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazolio).

Se clasificó el material de ensayo en un análisis de viabilidad de MTT de acuerdo con el siguiente modelo de predicción después de un periodo de exposición de 60 minutos y un periodo de incubación posterior a la exposición de 16 horas.

- (i) Se consideró que el material de ensayo era no irritante para el ojo si la viabilidad tisular era > de un 50 %.
- (ii) Se consideró que el material de ensayo era irritante para el ojo si la viabilidad tisular era ≤ de un 50 %.

En comparación con los tejidos de control negativo, la viabilidad relativa de MTT de los tejidos tratados con material de ensayo tras un periodo de exposición de 60 minutos y un periodo de incubación posterior a la exposición de 16 horas fue de un 104,3 % .

En conclusión, bajo las condiciones de ensayo, se consideró que el material de ensayo fue no irritante.

Ejemplo 11

Ensayo in vivo

5 Se sometió a ensayo una microemulsión a/a de la invención (sin latanoprost) con respecto a su potencial de irritación ocular en un modelo de ensayo de conejo *in vivo*. El ensayo se llevó a cabo en 3 Conejos Nuevos de Nueva Zelanda. En una aplicación individual, se aplicaron 0,1 ml de la microemulsión con lecturas tomadas 1, 2 y 3 días después. El método de ensayo fue de acuerdo con ISO 10993-1: 2003, ISO 10993-10: 2002 e ISO 10993-12:2007. La Tabla 7 muestra el valor medio de las calificaciones de irritación ocular.

10

Tabla 7

Número de animal	Sexo	Opacidad de la córnea	Iris	Enrojecimiento	Clemons conjuntiva	Descarga
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

15

Se puede afirmar que la microemulsión produjo efectos ligeramente irritantes tras la aplicación, que fueron completamente reversibles en 24 horas después de la instilación. Basándose en estos resultados, se consideró que la microemulsión no era irritante ocular.

REIVINDICACIONES

1. Una emulsión de aceite en agua que tiene un potencial zeta entre -10 mV y +4 mV para uso oftálmico que comprende como componentes
- 5
- (i) un 3-25 % (peso/peso) basado en el peso total de la emulsión de una fase oleosa dispersada,
 - (ii) al menos una prostaglandina como agente activo, que se disuelve en el componente de fase oleosa (i),
 - (iii) un tensioactivo que comprende una combinación de al menos dos tensioactivos no iónicos, y
 - (iv) una fase acuosa contigua que opcionalmente comprende agentes de formulación.
- 10
2. La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 1, donde la fase oleosa (i) está presente en una cantidad de un 5 % - 25 % (peso/peso) basado en el peso total de la emulsión.
3. La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 1 o 2, donde el componente (i) de fase oleosa está seleccionado entre aceites farmacéuticamente aceptables, tales como aceites animales o vegetales, aceites sintéticos y sus mezclas.
- 15
4. La emulsión de aceite en agua de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el componente (i) de fase oleosa está seleccionado entre el grupo que consiste en oleato de etilo, una mezcla de triglicéridos de ácido graso C₈ a C₁₀, aceite de ricino, aceite de maíz o sus mezclas.
- 20
5. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la fase oleosa (i) tiene un grado de solubilización de al menos un 0,1 mg/ml para el componente de prostaglandina (ii).
- 25
6. La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 5, donde la fase oleosa (i) tiene un grado de solubilización de al menos 10 mg/ml para el componente de prostaglandina (ii).
7. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el coeficiente de reparto de aceite/agua del componente de prostaglandina (ii) es de al menos $\log P = 0,5$ a favor de la fase oleosa (i).
- 30
8. La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 7, donde el coeficiente de reparto de aceite/agua del componente de prostaglandina (ii) es de al menos $\log P = 2$ a favor de la fase oleosa (i).
- 35
9. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el componente de prostaglandina (ii) es un análogo F2 α de prostaglandina.
10. La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 9, donde el componente de prostaglandina (ii) está seleccionado entre el grupo que consiste en latanoprost, travoprost, bimatoprost y unoprostona y mezclas de dos o más de ellos.
- 40
11. La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 10, donde el componente de prostaglandina (ii) es latanoprost.
- 45
12. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde al menos dos tensioactivos no iónicos del componente de tensioactivo (iii) están seleccionados entre tensioactivos lipófilos no iónicos, tensioactivos hidrófilos no iónicos o sus combinaciones.
- 50
13. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los tensioactivos no iónicos del componente de tensioactivo (iii) tienen un valor total de HLB combinado de al menos 10, preferentemente de al menos 13 y preferentemente de hasta 18.
- 55
14. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde al menos dos tensioactivos del componente de tensioactivo (iii) están presentes en una cantidad que favorece la auto-emulgación.
- 60
15. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los tensioactivos no iónicos del componente de tensioactivo (iii) están seleccionados entre el grupo que consiste en monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween 80®), monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween 20®), éter cetílico de polioxietileno (2) (Brij 52®), éter cetílico de polioxietileno (10) (Brij 56®), éter cetílico de polioxietileno (20) (Brij 58®).
- 65
16. La emulsión de aceite en agua la reivindicación 15, donde la combinación de tensioactivos no iónicos del componente de tensioactivo (iii) está seleccionada entre las combinaciones de monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween 80®) / monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween 20®), monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween 80®) / éter cetílico de polioxilo (2) (Brij 52®), éter cetílico de polioxilo (2) (Brij 52®) / éter cetílico de polioxilo (20) (Brij 58®) y éter cetílico de polioxilo (20) (Brij 58®) / éter cetílico de polioxilo (10) (Brij 56®) .

17. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el componente (iv) de fase acuosa es una fase acuosa farmacéuticamente aceptable, preferentemente seleccionada entre el grupo que consiste en agua esterilizada, agua purificada o cualquier otro tipo de agua apropiada para aplicación oftálmica.
- 5 18. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el componente (iv) de fase acuosa, opcionalmente comprende aditivos adicionales tales como agentes tampón, agentes isotónicos, compuestos que aumentan la viscosidad, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, estabilizadores.
- 10 19. La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 18, donde el conservante microbiano es clorobutanol.
20. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una microemulsión donde el tamaño medio de las gotas de aceite es menor de 1 µm.
- 15 21. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el tamaño medio de gota de las gotas oleosas de la emulsión es de 700 nm o menos.
22. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una estabilidad de al menos 6 meses, preferentemente al menos 9 meses, más preferentemente al menos 12 meses a 25 °C.
- 20 23. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los componentes (i) a (iv) están presentes en las siguientes cantidades:
- 25 (i) un 5,0 - 20,0 % (peso/peso) de fase oleosa,
(ii) un 0,001 - 5,0 % (peso/peso) del agente activo de prostaglandina,
(iii) un 0,1 - 10,0 % (peso/peso) del primer tensioactivo no iónico y un 0,1 - 10,0 % (peso/peso) del segundo tensioactivo no iónico, y
(iv) un 50,0 - 95,0 % (peso/peso) de la fase acuosa;
- 30 basado en el peso total de la emulsión.
24. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada por que** la emulsión está libre de componentes de cotensioactivo, en particular seleccionados entre alcoholes de cadena corta, ácidos mono carboxílicos, tensioactivos catiónicos y/o aniónicos, lecitinas y/o fosfolípidos.
- 35 25. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24 para su uso como formulación oftálmica para la prevención, alivio y/o tratamiento de glaucoma y/o hipertensión ocular.
26. Un proceso para la preparación de la emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas
- 40 (a) opcionalmente solubilizar agentes de formulación en la fase acuosa,
(b) solubilizar el primer tensioactivo no iónico bien en la fase acuosa o bien en la fase oleosa,
(c) solubilizar el segundo tensioactivo no iónico bien en la fase acuosa o bien en la fase oleosa,
(d) solubilizar el agente activo de prostaglandina en la fase oleosa, y
45 (e) mezclar la fase oleosa con la fase acuosa.
27. El proceso de la reivindicación 26, donde la etapa de mezcla (e) se lleva a cabo sin el uso de procesos de cizalladura de alta energía tales como homogeneización de alta presión o tratamiento sónico.
- 50 28. El proceso de la reivindicación 26 o 27, donde la emulsión de aceite en agua se forma espontáneamente en la etapa de mezcla (e).
29. El proceso de la reivindicación 26, donde la etapa de mezcla (e) se lleva a cabo con el uso de procesos de cizalladura de alta energía tales como homogeneización de alta presión o tratamiento sónico.