

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 472**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2010 E 10706647 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 2403477**

54 Título: **Emulsiones catiónicas de aceite en agua que contienen prostaglandinas y usos de estas**

30 Prioridad:

04.03.2009 EP 09305202

04.03.2009 US 157355 P

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

07.04.2014

73 Titular/es:

SANTEN SAS (100.0%)

**1, rue Pierre Fontaine Bâtiment Genavenir IV
91000 Evry, FR**

72 Inventor/es:

**LALLEMAND, FRÉDÉRIC;
PHILLIPS, BETTY y
GARRIGUE, JEAN-SÉBASTIEN**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 453 472 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 catiónicas de aceite en agua que contienen prostaglandinas y usos de estas

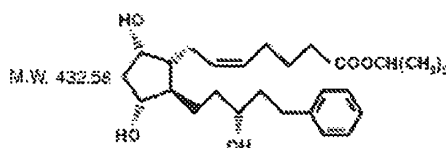
5 La presente invención se refiere a las emulsiones catiónicas de aceite en agua que contienen prostaglandinas para la administración tópica de prostaglandinas y particularmente para el tratamiento de condiciones o enfermedades oftálmicas, preferentemente afecciones oftálmicas que afectan el interior del ojo, más específicamente el segmento anterior del ojo, que incluyen hipertensión ocular y/o glaucoma, y además para promover el crecimiento de las pestañas y/o para el tratamiento de la hipotricosis de las pestañas. La emulsión catiónica de aceite en agua de acuerdo con la
10 invención presenta además la ventaja de mejorar la estabilidad química de prostaglandinas.

En la presente invención, el término "prostaglandina" se usa indistintamente para prostaglandinas, sus derivados, precursores, profármacos o análogos.

15 El glaucoma es una enfermedad caracterizada por un incremento en la presión intraocular (IOP) y se asocia frecuentemente con daño al nervio óptico y defecto de campo visual. Si no se trata, el glaucoma puede por último llevar a la ceguera.

20 Las prostaglandinas, especialmente la prostaglandina $F_{2\alpha}$ y sus análogos fenilo-sustituídos, han mostrado reducir efectivamente la IOP en el hombre y animales. De hecho, estos se han usado en preparaciones oftálmicas en aras de tratar el glaucoma. Por ejemplo, el latanoprost está disponible en la forma de solución tópica para el ojo (gotas para los ojos) y se vende bajo la marca registrada Xalatan®.

25 Claramente, el latanoprost es un análogo potente de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ el cual ha sido desarrollado para el tratamiento del glaucoma. Su nombre químico es isopropilo - (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(3R)3-hidroxi-5-fenilpentil]-ciclopentil]-5-heptenoato, su fórmula molecular es $C_{26}H_{40}O_5$ y su estructura química es:



30 Específicamente, el latanoprost es un profármaco lipofílico en el cual la porción del ácido carboxílico en la cadena- α ha sido esterificada para incrementar la biodisponibilidad del fármaco activo dentro del ojo. Adicionalmente, el latanoprost se absorbe a través de la córnea donde el éster isopropilo del profármaco se hidroliza a la forma ácida para convertirse en biológicamente activo.

35 Algunas prostaglandinas oftálmicas, tales como el bimatoprost, latanoprost o travoprost, se han descrito además como capaces de promover el crecimiento de las pestañas. Por lo tanto, tales prostaglandinas pueden usarse para el tratamiento tópico de la hipotricosis de las pestañas.

40 El problema encontrado generalmente con las prostaglandinas es que pueden ser químicamente inestables. Particularmente, el latanoprost es conocido por ser muy sensible frente a la luz y al calor. Claramente, estos dos elementos (es decir luz y calor) pueden tener un impacto sobre la estabilidad del latanoprost provocando su hidrolización y/o su oxidación. Consecuentemente, las botellas sin abrir de Xalatan® deben conservarse en la oscuridad y bajo refrigeración a 2-8 °C.

45 Consecuentemente, existe una necesidad de formulaciones de prostaglandinas las cuales muestren una estabilidad química mejorada de la prostaglandina y, particularmente, una estabilidad mejorada sobre el tiempo frente a la luz y al calor.

50 El Solicitante ya concibió emulsiones de prostaglandinas, y encontró que esas emulsiones eran un vehículo adecuado para estabilizar las prostaglandinas (véase, por ejemplo, el documento WO2007/042262).

55 No obstante, existe una investigación constante para el mejoramiento en el campo de las emulsiones oftálmicas, y el Solicitante sorprendentemente experimentó que la estabilidad de las prostaglandinas puede lograrse con muy pocas cantidades de surfactantes evitando así inconvenientes debido a grandes cantidades de surfactantes, responsables frecuentemente de irritaciones en el ojo o picazón.

60 La presente invención provee una composición de prostaglandina la cual exhibe una estabilidad mejorada de la prostaglandina comparada a los productos comerciales, mientras que al mismo tiempo es ligera en surfactantes, no tóxica, tolerable para el paciente y al menos tan eficiente como los productos disponibles comercialmente.

Un objetivo de la presente invención es una emulsión catiónica de aceite en agua coloidal que comprende:

- una prostaglandina,
- un aceite que tiene un valor de yodo ≤ 2 ,
- 5 - uno o más surfactantes que incluyen un compuesto de amonio cuaternario, que es cloruro de cetalconio,
- agua,

en donde la relación de masa prostaglandina/suma total de surfactantes está comprendida entre 0.5 y 5.

10 En modalidades particulares de la presente invención, la relación de masa prostaglandina/suma total de surfactantes en la emulsión está en el intervalo de 0.5 a 4, o de 0.5 a 3, o está en el intervalo de 0.5 a 3, está en el intervalo de 0.5 a 2, o está en el intervalo de 0.6 a 1.5, está en el intervalo de 0.7 a 1.3, o es alrededor de 1. En el significado de esta invención, el término "alrededor" precediendo un valor seleccionado significa un intervalo de más o menos 10% del valor seleccionado.

15 De acuerdo con una modalidad, la emulsión incluye prostaglandina, aceite y surfactante(s), y es tal que la relación de la masa de aceite a la masa total de surfactantes está en el intervalo de 50 a 500, preferentemente 100 a 400, con mayor preferencia alrededor de 200.

20 De acuerdo con una modalidad preferida, en la emulsión, la relación de masa prostaglandina/suma total de surfactantes está en el intervalo de 0.5 a 4, y la relación de masa aceite/suma total de surfactantes está en el intervalo de 50 a 500.

Sorprendentemente, las emulsiones de la presente invención muestran una estabilidad notable aunque estas contienen muy pocas cantidades de surfactantes y consecuentemente una tolerabilidad mejorada en los pacientes.

25 De acuerdo a la invención, la "buena tolerabilidad" o "tolerabilidad mejorada" significa que la relación "beneficio terapéutico" a la "molestia ocular" es aceptable para el paciente, y preferentemente similar a un placebo o solución de NaCl 0.9%. Es generalmente aceptado que en aras de mostrar una buena tolerabilidad ocular el agente catiónico contenido dentro de la formulación no debería exceder un 0.1%, preferentemente no exceder un 0.05% y aun con mayor preferencia no debería exceder un 0.03%.

30 De acuerdo con una modalidad preferida, la emulsión de acuerdo con la presente invención comprende uno o más surfactantes, que incluyen al menos un compuesto de amonio cuaternario.

35 En la emulsión de acuerdo con la presente invención, el compuesto de amonio cuaternario se usa como un agente catiónico.

El compuesto de amonio cuaternario es el cloruro de cetalconio.

40 De acuerdo a la invención, la emulsión incluye solo un surfactante, el cual es un compuesto de amonio cuaternario, y es el cloruro de cetalconio. En esta modalidad, la emulsión de la invención es una emulsión más simple que en la técnica anterior, es decir, que contiene menos ingredientes que en las emulsiones de la técnica anterior.

45 La concentración del compuesto de amonio cuaternario, preferentemente el cloruro de cetalconio, está preferentemente comprendida entre 0.001 y 0.1 % p/p, con mayor preferencia entre 0.002 y 0.05% p/p y aún con mayor preferencia entre 0.002 y 0.03% p/p.

50 Típicamente, en adición a los surfactantes de amonio cuaternario, la emulsión puede incluir otros surfactantes, tales como, por ejemplo, otros surfactantes catiónicos, surfactantes aniónicos, surfactantes no iónicos, surfactantes zwitteriónicos, surfactantes hidrofílicos (con un alto HLB), surfactantes hidrofóbicos (con un HLB inferior) o mezclas de estos, siempre que el potencial zeta de la invención permanezca positivo.

55 Los surfactantes catiónicos comprenden además alquiloaminas primarias C10-C24, tales como oleilamina o estearilamina, aminas alifáticas terciarias, lípidos catiónicos, amino alcoholes, sales biguanida escogidas de clorhexidina y sales de esta, poliaminopropilo de biguanida, fenformina, alquilbiguanida o mezclas de estos, polímeros catiónicos seleccionados de quitosana, 1,2-dioleil-3-trimetilamonio-propano, 1, 2 dioleil-sn-glicero-fosfatidiletanolamina, glicosfingo-lípidos catiónicos o derivados catiónicos del colesterol, o mezclas de estos.

60 Típicamente, los surfactantes no iónicos comprenden óxido de alquilo polietileno, óxido de alquilofenol polietileno, poloxámeros, tiloxapol, alquilo poliglucósidos, alcoholes grasos, cocamida MEA, cocamida DEA, derivados del aceite de ricino polioxietileno, ésteres de sorbitán, polioxil estearatos, polisorbatos o mezclas de estos. De acuerdo con otra modalidad, la composición de la invención está libre de derivados de aceite de ricino polioxietileno.

65 Típicamente, los surfactantes aniónicos comprenden perfluorooctanoato, perfluorooctanosulfonato, sales de sulfato de alquilo, lauril éter sulfato sódico, sulfonato de alquil benceno, jabones o sales de ácidos grasos o mezclas de estos.

Típicamente, los surfactantes zwitteriónicos comprenden dodecil betaína, cocamidopropil betaína, coco-anfo-glicinato o mezclas de estos.

5 Típicamente, el surfactante de acuerdo con la invención comprende surfactantes hidrofílicos (con un alto HLB) y/o surfactante hidrófobo (con un HLB inferior) o mezclas de estos.

Preferentemente, la emulsión está libre de fosfolípidos.

10 En una modalidad particular, los surfactantes presentes en la emulsión de la invención se seleccionan entre poloxámeros, tiloxapol, polisorbatos, ésteres de sorbitán, estearatos de polioxilo o mezclas de estos.

En una modalidad particular, la emulsión comprende latanoprost, triglicéridos de cadena media (MCT), cloruro de cetalconio como el único surfactante.

15 La emulsión de acuerdo con la invención es una emulsión catiónica, lo cual significa que el potencial zeta permanece positivo en el tiempo. Este potencial zeta positivo puede ser preferentemente mayor que 10 mV, con mayor preferencia mayor que o igual a 20 mV.

20 Se reconoce ampliamente que el potencial zeta es un índice de la magnitud de la interacción entre partículas coloidales muy bueno y las mediciones del potencial zeta se usan comúnmente para determinar la estabilidad de los sistemas coloidales. El potencial zeta medido en un sistema particular depende de la química de la superficie y además de la forma en que esta interactúa con el medio que la rodea.

25 Típicamente, las emulsiones catiónicas de acuerdo con la invención son físicamente estables en el tiempo y pueden mantener un potencial zeta positivo por un período superior a dos años a 25 °C. Para cada medición del potencial zeta, es operado como sigue:

30 El potencial zeta de la superficie de la gotita en la emulsión se determina por movilidad electroforética en un aparato tal como un Malvern Zetasizer 2000 (Malvern Instruments, Reino Unido) equipado con un programa adecuado y calibrado con el estándar suministrado.

35 La emulsión se diluye en agua doblemente destilada si es necesario en aras de obtener la intensidad de dispersión que permita una detección óptima de la partícula. La tasa de recuento de la muestra debe ser entre 100 a 1000 KCps, en detección homodina (si se usa la detección heterodina, la contribución del haz de luz de referencia debe deducirse). Tres mediciones consecutivas se realizan a 25 °C usando una unidad constante de celda de 150 mV. La movilidad electroforética se convierte a valores de potencial zeta a través de la ecuación de Smoluchowsky, usando las constantes dieléctricas y la viscosidad del agua. El valor medido corresponde al promedio de 3 valores obtenidos.

40 En una modalidad particular, la emulsión de la invención está libre de cualquier amortiguador.

45 De acuerdo con una modalidad particular de la presente invención, la emulsión permanece estable durante el autoclaveado. De acuerdo con la presente invención, "autoclaveado" se define como la esterilización de un producto por vapor de agua bajo presión, por calentamiento de dicho producto en una autoclave a altas temperaturas (por ejemplo 100 a 200 °C, preferentemente 121 °C) durante un período de tiempo extendido (por ejemplo, 10 a 60 minutos, preferentemente 10 a 20 minutos) a alrededor de 103 kPa (15 psi) por encima de la presión atmosférica. El vapor de agua y la presión transfieren suficiente calor dentro de los organismos para matarlos y así esterilizar el producto.

50 De acuerdo con la invención, "estabilidad" se define como la extensión en la cual el producto mantiene, dentro de límites especificados y a través de su período de almacenamiento y uso (es decir su vida en estante), las mismas propiedades y características que poseía al momento de la fabricación.

55 El propósito de la evaluación de la estabilidad es proporcionar evidencia concerniente a la calidad de una sustancia fármaco o un producto fármaco en el tiempo, dicho producto está sujeto a una variedad de factores ambientales tales como temperatura, humedad y luz. El resultado puede ser útil para proveer condiciones de almacenamiento apropiadas, períodos de re-evaluación y tiempos de vida en estante.

60 Aunque estudios de estabilidad convencionales evalúan estos factores los cuales por último afectan la fecha de expiración de estos fármacos, estos estudios convencionales consumen tiempo y recursos. Consecuentemente, en aras de predecir la vida en estante de un producto farmacéutico por ejemplo, la industria farmacéutica usualmente usa "estudios de estabilidad acelerada" (Prueba de Esfuerzo). Estos estudios acelerados ayudan a entender el mecanismo de estabilidad intrínseca de la molécula de interés por el establecimiento de rutas de degradación y por la identificación de productos de degradación similares. En este tipo de estudios, los productos se someten usualmente a condiciones extremas, tales como temperatura de alrededor de 40 °C por aproximadamente 6 meses.

- De acuerdo con la invención, "coloidal" significa que la emulsión comprende partículas coloidales que tienen un núcleo oleoso rodeado por una capa interfacial dispersa en agua con un tamaño de partícula igual o menor de 1 μm . Típicamente, el núcleo oleoso comprende una prostaglandina y un aceite. La prostaglandina es lipofílica, por lo que es comprensible que esté prácticamente presente en el núcleo oleoso. Típicamente, la emulsión puede contener otros ingredientes, tales como emolientes, preferentemente glicerol, ajustadores de pH, tales como NaOH, agentes osmóticos o conservantes.
- La emulsión catiónica de acuerdo con la invención tal como las partículas coloidales tienen un tamaño de partícula promedio igual o menor a 1 μm , favorablemente igual o menor a 300 nm, más favorablemente en el intervalo de 100 a 250 nm.
- En una modalidad, la prostaglandina es una prostaglandina $F_{2\alpha}$, un derivado, precursor, profármaco o análogo de ella.
- En otra modalidad, la prostaglandina es una prostaglandina oftálmica, particularmente una prostaglandina la cual es efectiva en el tratamiento de la hipertensión ocular y/o glaucoma.
- En otra modalidad, la prostaglandina es un éster profármaco, una amida profármaco de una prostaglandina activa, particularmente de una prostaglandina oftálmica activa o una mezcla de ellas. Los éster profármacos incluyen profármacos de alquil éster de C_1-C_4 , tales como éster metílico, éster etílico, éster de isopropilo o éster de butilo y profármacos amida que incluyen profármacos de alquil amida de C_1-C_4 , tales como metil amida, etil amida, isopropil amida o butil amida.
- De acuerdo con una modalidad particular, la prostaglandina de la presente invención se selecciona entre latanoprost, isopropil unoprostone, travoprost, bimatoprost, tafluprost, o mezcla de estos.
- En una modalidad preferida, la emulsión de acuerdo a la presente invención comprende latanoprost.
- La cantidad de prostaglandina presente en el núcleo oleoso de la emulsión de acuerdo con la invención depende de la naturaleza de la prostaglandina y del uso previsto. Típicamente, la cantidad de prostaglandina relativa al peso total de la emulsión está comprendida entre 0.001 a 1% p/p, preferentemente en el intervalo de 0.002 a 0.3% p/p y aún con mayor preferencia de 0.004 a 0.15% p/p.
- En una modalidad particular, la prostaglandina puede combinarse con otros ingredientes activos antiglaucoma, tales como dorzolamida o timolol.
- De acuerdo con la presente invención, el aceite se selecciona preferentemente entre aceites saturados los cuales son capaces de limitar la degradación de la prostaglandina por oxidación y/o hidrólisis en la emulsión.
- De acuerdo con la invención "aceite saturado" es un aceite el cual tiene un valor de yodo menor o igual a 2, preferentemente menor a 2, lo cual significa que el aceite está prácticamente libre de cualquier molécula que tenga una cadena de hidrocarburo que contenga enlaces dobles o triples.
- El valor de yodo puede medirse, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en la Farmacopea Europea monografía 2.5.4 o Farmacopea de los Estados Unidos monografía 401.
- De acuerdo con una modalidad particular de la presente invención, el aceite se selecciona entre ácidos grasos oleosos, alcoholes grasos oleosos, ésteres de ácidos grasos, tales como miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo, aceites vegetales, aceites animales, aceites minerales tales como petrolato, parafina líquida, aceites semi-sintéticos tales como aceites fraccionados obtenidos a partir de aceites vegetales o mezclas de estos.
- De acuerdo con la invención los "aceites semi-sintéticos" se preparan por síntesis química a partir de aceites naturales.
- Particularmente, el aceite de acuerdo con la invención es un aceite semi-sintético obtenido a partir de aceite de nuez de coco fraccionado, aceite de almendra o aceite de babasú. Más particularmente, el aceite es de triglicéridos de cadena media (MCT).
- Claramente, de acuerdo a la Farmacopea Europea, los triglicéridos de cadena media (MCT) son descritos como el aceite fijo extraído a partir de la fracción dura, seca del endosperma de *Cocos nucifera* L. por hidrólisis, fraccionamiento de los ácidos grasos obtenidos, y re-esterificación. El MCT consiste en una mezcla de exclusivamente triglicéridos de cadena corta o media de ácidos grasos, de los cuales no menos del 95% son los ácidos grasos saturados ácido octanoico (caprílico) y ácido decanoico (cáprico).
- Más aún, el MCT puede encontrarse además en cantidades sustanciales en el aceite de almendra y aceite de babasú, adicionalmente a algunos productos animales, tales como la grasa de la leche, la cual puede contener pequeñas cantidades de MCT (hasta un 4%).

En algunas modalidades, la cantidad de aceite relativa al peso total de la emulsión no es superior a 7% p/p, preferentemente entre 0.5 y 5% p/p y aún con mayor preferencia entre 1 y 3%p/p.

5 En otra modalidad, el pH de la emulsión está preferentemente comprendido entre 4 y 7, preferentemente en el intervalo de 4.5 y 6.5 y con mayor preferencia en el intervalo de 4.5 y 6, y aún con mayor preferencia alrededor de 5.

De acuerdo a una modalidad preferida, la composición de la invención incluye un agente osmótico, preferentemente glicerol.

10 Otro objetivo de la presente invención es un proceso para la fabricación de la emulsión previamente descrita. Las emulsiones de la invención son por lo tanto preparadas de acuerdo a las siguientes etapas:

- preparación de la fase oleosa mediante el mezclado de la prostaglandina (por ejemplo, latanoprost) con el aceite saturado (por ejemplo, MCT) y posiblemente el amonio cuaternario cuando no es soluble en la fase acuosa,
- 15 – preparación de la fase acuosa mediante el mezclado de los ingredientes solubles en agua (por ejemplo, glicerol) con agua purificada;
- incorporación de la fase oleosa a la fase acuosa;
- disminución del tamaño de la gotita en la emulsión mediante cualquier medio adecuado conocido por la persona experta en la técnica, por ejemplo, mediante mezclado de alta cizalla;
- 20 – homogenización de la emulsión enfriada;
- opcionalmente, ajustando el pH a un pH fisiológico, usando, por ejemplo, NaOH o HCl;
- opcionalmente, esterilizando la emulsión mediante autoclaveado.

25 Una ventaja adicional de las emulsiones de la invención es que ellas son estables durante el autoclaveado, en otras palabras, la prostaglandina no se degrada y el potencial zeta permanece positivo.

De acuerdo con la presente invención, la emulsión catiónica de aceite en agua de acuerdo con la invención es útil para el tratamiento de pacientes que sufren de una enfermedad o afección oftálmica, preferentemente una enfermedad o afección oftálmica del interior del ojo. En una modalidad de la invención, dichos pacientes no sufren lesiones de la superficie ocular, especialmente de la córnea o de la conjuntiva. En el sentido de esta invención, una lesión corneal o conjuntival es una destrucción local de las células de la córnea, conjuntiva o células calcificadas. Tales lesiones pueden ser locales o diseminadas y resultar en erosión de la córnea, queratinopatía punteada, defectos epiteliales, ulceración de la córnea, cicatrización de la córnea, adelgazamiento de la córnea, perforación de la córnea, queratitis, conjuntivitis, heridas, abrasiones diminutas, etc.

35 En otra modalidad, el paciente no es intolerante a haluros de amonio cuaternario.

40 La emulsión de acuerdo a la presente invención está destinada preferentemente a aplicarse en forma tópica, por ejemplo, en la superficie del ojo, especialmente sobre la córnea o conjuntiva, o a los pelos, tales como las pestañas de un paciente.

Así, la presente invención se dirige, además, a un método para tratar un paciente que sufre de una enfermedad o afección oftálmica, preferentemente una enfermedad o afección oftálmica del interior del ojo, mediante la administración de una cantidad terapéutica de la composición de la invención. El régimen de dosis es dos gotas cada día o una gota cada día sobre la superficie del ojo. Este tratamiento es un tratamiento de por vida.

45 De acuerdo con la presente invención, la emulsión catiónica de aceite en agua es útil para promover el crecimiento de las pestañas o para el tratamiento de la hipotricosis de las pestañas.

50 De acuerdo con una modalidad de la invención, la emulsión puede estar en la forma de gotas para los ojos, ungüento para los ojos, o gel oftálmico.

Un objetivo de la presente invención es un dispositivo de suministro que comprende la emulsión catiónica de aceite en agua de acuerdo con la invención.

55 Típicamente, el dispositivo de suministro de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que comprende lentes, parches oculares, implantes, inserto.

Otras características y ventajas de la invención emergerán con la lectura de los siguientes ejemplos no limitantes.

60 Breve descripción de las figuras

Figura 1: Concentración del ácido libre de latanoprost en el cuerpo ciliar y en la córnea después de la administración de la emulsión de la invención.

Ejemplos

1. Preparación de una emulsión catiónica aceite en agua.

5 La emulsión catiónica de aceite en agua de acuerdo con la presente invención se prepara mediante las siguientes etapas:

- 10 – Preparación de la fase oleosa mediante el mezclado a 50 °C de la prostaglandina (latanoprost) con el aceite saturado (MCT) y el cloruro de cetalconio respetando la relación masa prostaglandina/suma total de surfactantes de 1 y la relación masa de aceite a la masa total de surfactantes de 200.
- Preparación de la fase acuosa mediante el mezclado a 50 °C de glicerol y agua purificada;
- incorporación de la fase oleosa a la fase acuosa;
- disminución del tamaño de la gotita en la emulsión mediante cualquier medio adecuado conocido por la persona experta en la técnica, por ejemplo, mediante mezclado de alta cizalla por 5 min a 16 000 rpm (Polytron PT6100; Kinematica, Suiza)
- 15 – homogenización de la emulsión enfriada durante 20 min a 15 000 psi (Emulsiflex C3, Avestin, Canadá)
- ajuste de pH con NaOH
- esterilización de la emulsión mediante autoclaveado.

20 Una composición de la emulsión se da en la Tabla 1.

Tabla 1

	Ingredientes	Suministrador	Composición teórica (% p/p)
Fase aceite	MCT (Triglicéridos de cadena media)	Sasol GmbH, Alemania	1.000
	Latanoprost		0.005
	cloruro de cetalconio	Dishman, India	0.005
Fase acuosa	Glicerina	Merck, Alemania	2.400
	Agua (hasta 100)		96.590
	NaOH 1M	Merck, Alemania	qs pH 7
	Total		100 %

25 Después de la esterilización, el pH de la emulsión es de alrededor de 5.0.

Tabla 2

	Ingredientes	Suministrador	Composición teórica (% p/p)
Fase aceite	MCT (Triglicéridos de cadena media)	Sasol GmbH, Alemania	1.000
	Travoprost		0.004
	cloruro de cetalconio	Dishman, India	0.005
Fase acuosa	Glicerina	Merck, Alemania	2.400
	agua (hasta 100)		96.590
	NaOH 1M	Merck, Alemania	qs pH 7
	Total		100 %

2. Prueba de estabilidad & Prueba comparativa

30 La estabilidad de la emulsión del ejemplo 1 se evaluó bajo condiciones aceleradas "Prueba de esfuerzo" (a 80 °C durante 14 días), mientras que se condujo un análisis comparativo entre la emulsión catiónica (invención) y el Xalatan® bajo las mismas condiciones de la "Prueba de esfuerzo". El contenido de prostaglandina se analizó en ambas pruebas por un método de HPLC-UV. Los resultados se dan en la Tabla 2 (prueba de estabilidad) y en la Tabla 3 (prueba comparativa).

35

Tabla 3

Emulsión del ejemplo 1	Aspecto	Potencial zeta (mV)	Osmolaridad (mOsm/kg)	pH	Tamaño de la gotita (nm)	Latanoprost (% p/p)
T= 0 días	Emulsión homogénea blanca lechosa efecto Tyndall	55.2	280	4.9	188	0.00511
T= 7 días	Emulsión homogénea blanca lechosa efecto Tyndall	44.5	277	4.86	208	-
T= 14 días	Emulsión homogénea blanca lechosa efecto Tyndall	42.5	281	4.88	221	0.00510

Tabla 4

	Latanoprost (% p/p)		pH		Potencial zeta (mV)	
	T0	T 14 días	T0	T14 días	T0	T14 días
Emulsión del Ejemplo 1	0.00511	0.00492	4.9	4.88	55.2	42.5
Xalatan®	0.00510	0.00248	6.74	6.71	NA	NA
NA : no aplicable						

5 A T0, las concentraciones en prostaglandinas para la emulsión (invención) y para el Xalatan® son cercanas a 0.005%. No obstante, luego de someter ambas emulsiones a la "Prueba de esfuerzo" (14 días a 80 °C), puede observarse que la concentración de prostaglandinas permanece igual para la emulsión (invención), mientras que disminuye más de la mitad en el caso del Xalatan®. Además, sorprendentemente, con una relación de la masa de aceite a la masa total de surfactantes de 200 (hay 200 veces más aceite que surfactante), la emulsión no se hizo cremosa, no se combina ni se separa.

10

3. Estudios farmacodinámicos/farmacocinéticos de la emulsión de la Tabla 1

15 A conejos blancos New Zealand machos y hembras se les administró la emulsión de la Tabla 1 o Xalatan® y la concentración de ácido libre de latanoprost se determinó a diferentes puntos de tiempo después de la administración (0.25, 0.5, 1, 4, 6 y 24 hora(s)) en los siguientes tejidos objetivos: conjuntiva, córnea, humor acuoso y cuerpo ciliar. T_{máx} y AUC 0.5-24 h se calcularon y se presentan a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5

	Nombre del campo numérico	Unidades	Referencia XALATAN®	Emulsión catiónica
Humor acuoso	T _{max} AUC _{0.25-24h}	h pg x h/μl	0.5-1 327	0.5-1 344
Córnea	T _{max} AUC _{0.25-24h}	h pg x h/mg	0-0.25 2623	0.5-1 1925
Conjuntiva	T _{max} AUC _{0.25-24h}	h pg x h/mg	0.25-0.5 197	0.5-1 174

	Nombre del campo numérico	Unidades	Referencia XALATAN®	Emulsión catiónica
Cuerpo ciliar	T_{max} $AUC_{0.25-24h}$	h pg x h/mg	0-0.25 295	0.25-0.5 314

5 La Figura 1 (cuerpo ciliar y córnea) y los resultados aquí presentados anteriormente muestran que el ácido libre de latanoprost está presente en una alta concentración en el tejido ocular objetivo después de la administración de la emulsión. Dichas concentraciones son similares a las concentraciones de Xalatan(r) y se conocen por ser suficientes para permitir la apertura del canal de Schlemm y así la evacuación del humor acuoso, y de eso modo reducir la presión intraocular.

REIVINDICACIONES

1. Una coloidal emulsión aceite en agua que comprende:
 - una prostaglandina,
 - un aceite que tiene un valor de yodo ≤ 2 ,
 - uno o más surfactantes que incluyen un compuesto de amonio cuaternario, que es cloruro de cetalconio,
 - agua,

en donde la emulsión tiene un potencial zeta positivo, y la relación de masa de prostaglandina/suma total de surfactantes está comprendida entre 0.5 y 5.
2. La emulsión coloidal catiónica de aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** la relación de masa de prostaglandina/suma total de surfactantes está comprendida entre 0.5 y 4, preferentemente entre 0.5 y 3, con mayor preferencia entre 0.5 y 2, aún con mayor preferencia entre 0.6 y 1.5, aún con mayor preferencia entre 0.7 y 1.3, aún con mayor preferencia alrededor de 1.
3. La emulsión coloidal catiónica de aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada porque** la prostaglandina se selecciona entre un profármaco éster, un profármaco amida de una prostaglandina activa o mezclas de estos.
4. La emulsión coloidal catiónica de aceite en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada porque** la prostaglandina se selecciona entre latanoprost, isopropil unoprostona, travoprost, bimatoprost, tafluprost, o mezclas de estas.
5. La emulsión coloidal catiónica de aceite en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque** el aceite se selecciona entre ácidos grasos oleosos, alcoholes grasos oleosos, ésteres de ácidos grasos, tales como miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo, aceites vegetales, aceites animales, aceites minerales, tales como petrolato, parafina líquida, aceites semi-sintéticos tales como aceites fraccionados obtenidos a partir de aceites vegetales o mezclas de estos.
6. La emulsión coloidal catiónica de aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada porque** el aceite fraccionado son triglicéridos de cadena media (MCT).
7. La emulsión coloidal catiónica de aceite en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la emulsión incluye además surfactantes seleccionados de poloxámeros, tiloxapol, polisorbatos, ésteres de sorbitán, polioxil estearatos o mezclas de estos.
8. La emulsión coloidal catiónica de aceite en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la cantidad de prostaglandina relativa al peso total de la emulsión está comprendida entre 0.001 a 1% p/p, preferentemente entre 0.002 a 0.3% p/p y aún con mayor preferencia entre 0.004 a 0.15% p/p.
9. La emulsión coloidal catiónica de aceite en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la cantidad de cloruro de cetalconio relativa al peso total de la emulsión está comprendida entre 0.001 y 0.1% p/p, preferentemente entre 0.002 y 0.05% p/p y aun con mayor preferencia entre 0.002 y 0.03% p/p.
10. La emulsión coloidal catiónica de aceite en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la cantidad de aceite relativa al peso total de la emulsión no es mayor que 7% p/p, preferentemente entre 0.5 y 5% p/p y aun con mayor preferencia entre 1 y 3% p/p.
11. La emulsión coloidal catiónica de aceite en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la relación de masa prostaglandina/suma total de surfactantes está en el intervalo de 0.5 a 4, y la relación de masa aceite/suma total de surfactantes está en el intervalo de 50 a 500.
12. La emulsión coloidal catiónica de aceite en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para usar en el tratamiento de la hipertensión ocular y/o para el tratamiento del glaucoma.
13. El dispositivo de suministro que comprende la emulsión coloidal catiónica de aceite en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

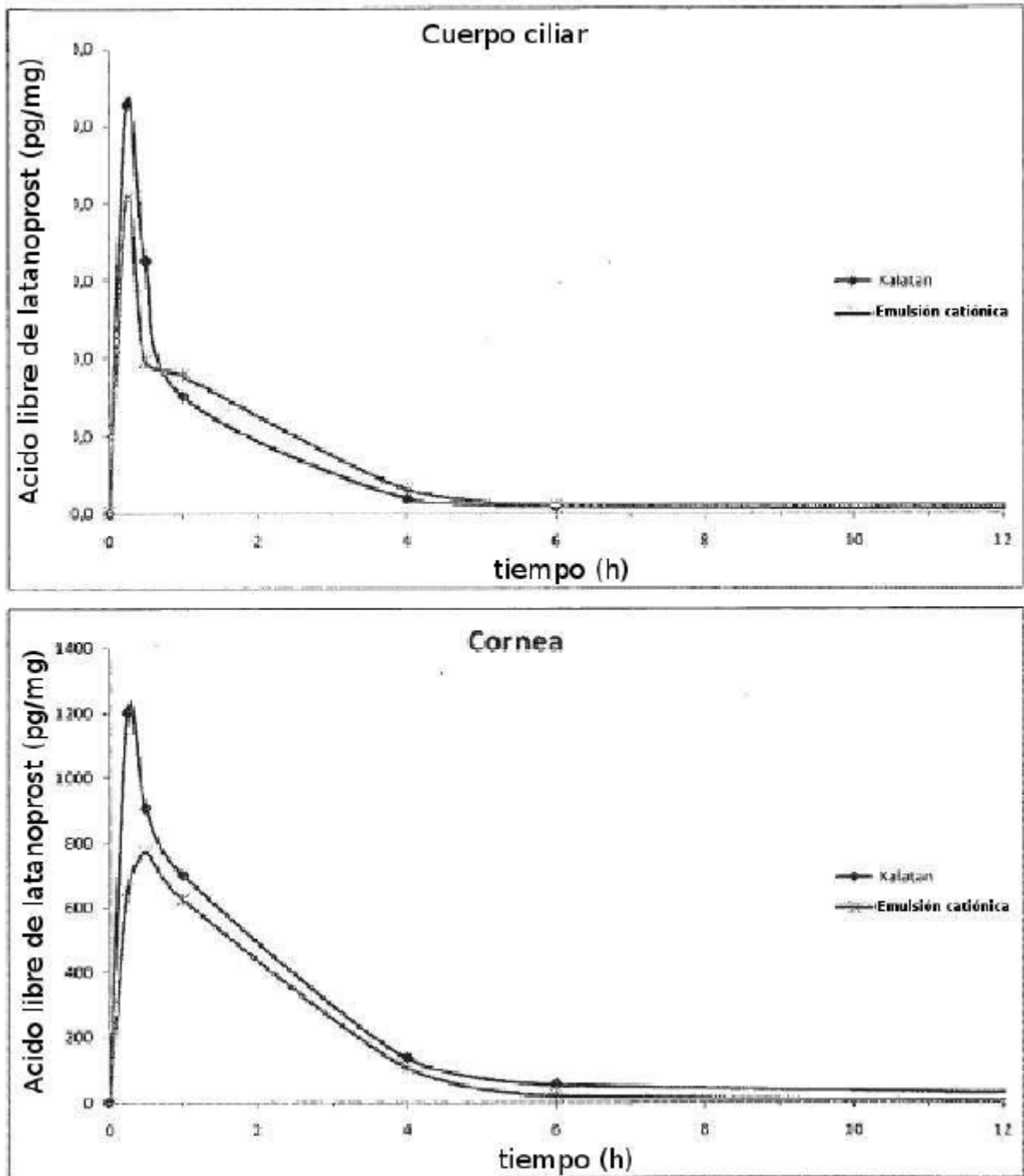


Figura 1