

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 373**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2010 E 10708178 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2403478**

54 Título: **Emulsiones aniónicas aceite en agua que contienen prostaglandinas y usos de las mismas**

30 Prioridad:

04.03.2009 EP 09305203

04.03.2009 US 157347 P

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

31.05.2016

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

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 572 373 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 aniónicas aceite en agua que contienen prostaglandinas y usos de las mismas

5 Campo de la invención

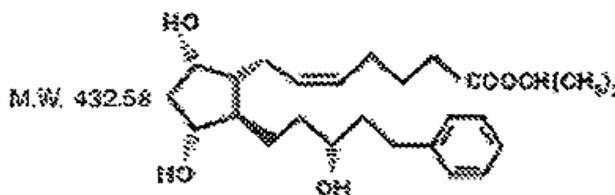
La presente invención pertenece a emulsiones aniónicas aceite en agua que contienen prostaglandinas para la administración tópica de prostaglandinas y en particular para el tratamiento de enfermedades o afecciones oftálmicas, preferiblemente afecciones oftálmicas que afectan la parte interna del ojo, más específicamente el segmento anterior del ojo, que incluye hipertensión ocular y/o glaucoma, y también para promover el crecimiento de las pestañas y/o para tratar hipotricosis de las pestañas. La emulsión aniónica aceite en agua de acuerdo con la invención presenta adicionalmente la ventaja de mejorar la estabilidad química de las prostaglandinas.

15 Antecedentes de la invención

El glaucoma es una enfermedad caracterizada por un aumento en la presión intraocular (IOP) frecuentemente asociada con daño del nervio óptico y defecto del campo visual. Si se deja sin tratamiento, el glaucoma puede conducir finalmente a ceguera.

20 Se ha mostrado que las prostaglandinas, tales como prostaglandina $F_{2\alpha}$ y sus análogos sustituidos fenilo, reducen efectivamente el IOP en el hombre y los animales. De hecho, se han utilizado en preparaciones oftálmicas con el propósito de tratar glaucoma. Por ejemplo, latanoprost está disponible en la forma de una solución ocular tópica (gotas oculares) y se vende para el nombre comercial Xalatan®.

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



30 Específicamente, latanoprost es un profármaco lipófilo en el que la unidad estructural de ácido carboxílico en la cadena α que se ha esterificado para aumentar la biodisponibilidad del fármaco activo en el ojo. Adicionalmente, latanoprost se absorbe a través de la córnea en donde el profármaco de éster de isopropilo se hidroliza a la forma ácida para que se vuelva biológicamente activa.

35 Algunas prostaglandinas oftálmicas, tales como bimatoprost, latanoprost o travoprost, también se han descrito que son capaces de promover el crecimiento de las pestañas. Dichas prostaglandinas por lo tanto se pueden utilizar para el tratamiento tópico de hipotricosis de las pestañas.

40 El problema encontrado generalmente con las prostaglandinas es que puede ser químicamente inestables. En particular, se conoce latanoprost que es muy sensible hacia la luz y el calor. De hecho, estos dos elementos (es decir luz y calor) pueden tener un impacto sobre la estabilidad de latanoprost al provocar su hidrolización y/o oxidación. Por consiguiente, las botellas no abiertas de Xalatan® se deben almacenar en la oscuridad y bajo refrigeración a 2-8 °C.

45 Por consiguiente, subsiste una necesidad de formulaciones de prostaglandina que muestran una estabilidad química mejorada de la prostaglandina y, en particular, una estabilidad mejorada con el tiempo hacia la luz y el calor.

El Solicitante ya concibe emulsiones de prostaglandina, y encuentra que las emulsiones son vehículo adecuado para estabilizar las prostaglandinas (véase por ejemplo documento WO2007/042262).

50 Sin embargo, el Solicitante se da cuenta que las emulsiones catiónicas que contienen el agente catiónico, preferiblemente haluros de amonio cuaternario pueden ser inadecuados para pacientes que tiene una intolerancia a este ingrediente. Esta tolerancia a los amonios cuaternarios se relaciona con lesiones de la córnea y conjuntiva. Estas lesiones se pueden deber a síndrome de ojos secos, alergia, lesión, cirugía de cataratas, cirugía refractiva con LASIK, quemadura química, traumatismo, irritación, bacterias, infección vírica o fúngica o efectos colaterales de algunas medicación. Una lesión de

55 córnea o conjuntiva es una destrucción local de las células de la córnea, conjuntiva o células calciformes. Dichas lesiones pueden ser locales o diseminadas y resultan en erosión de la córnea, queratopatía 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. Estas lesiones son perjudiciales y muy dolorosas. Los síntomas de estas lesiones pueden ser secamiento, quemadura e irritación ocular por cuerpo extraño. Los síntomas también se pueden describir como picor, rasquiña, mezcinos u ojos cansados. Otros síntomas son dolor ocular, enrojecimiento, una sensación de tirón, y presión entre el ojo. El daño a la superficie ocular aumenta la incomodidad y sensibilidad a la luz brillante. El Solicitante de esta forma busca emulsiones libres de ingredientes catiónicos. Aunque el Solicitante piensa que los ingredientes catiónicos pueden cumplir una función en la estabilización de prostaglandina, se muestra en esta invención que, de forma sorprendente, una emulsión que contiene prostaglandina y libre de agente catiónico es estable durante el tiempo. El Solicitante excluye surfactantes catiónicos, y se dirige a la búsqueda de un surfactante no iónico. De forma sorprendente de nuevo, el uso de surfactantes no iónicos conduce a emulsiones aniónicas. Sin estar vinculado a ninguna teoría, el Solicitante piensa que durante el proceso de fabricación, la emulsión libera ingredientes cargados negativamente.

De esta forma esta invención se relaciona con una emulsión aniónica hecha de componentes de partida que no se cargan negativamente. De acuerdo con una realización de la invención, los materiales de partida para la fabricación de la invención no incluyen ninguno de los surfactantes aniónicos.

La presente invención proporciona una composición de prostaglandina, preferiblemente libre de ingredientes catiónicos, que exhibe una estabilidad mejorada de la prostaglandina comparado con productos comerciales, mientras que al mismo tiempo no es tóxico, tolerable para el paciente con lesiones de la superficie ocular y por lo menos tan eficiente como los productos comercialmente disponibles.

Objetos y descripción detallada de la invención

Un objeto de la presente invención es una emulsión coloidal aceite en agua caracterizado porque comprende:

- una prostaglandina $F_{2\alpha}$
- un aceite que tiene un valor de yodo ≤ 2 ,
- un surfactante no iónico, y
- agua,

en donde el surfactante no iónico libera cargas negativas durante el proceso de fabricación, dicha emulsión tiene un potencial zeta negativo menor de 10 mV, el surfactante no iónico se selecciona entre poloxámeros, tiloxapol, polisorbatos, ésteres de sorbitán, estearatos de polioxilo o mezclas de los mismos, la cantidad de surfactante con relación al peso total de la emulsión está comprendida entre 0.005 y 1 % p/p; y dicha emulsión no contiene alcohol polivinílico, De acuerdo con una realización, la emulsión no comprende ningún fosfolípido. De acuerdo con otra realización, la emulsión no comprende derivados de aceite de ricino polietoxilado.

De acuerdo con la invención, "coloidal" significa que la emulsión comprende partículas coloidales que tienen un núcleo aceitoso rodeado por una película interfacial dispersa en agua con un tamaño de partícula $\leq 1\mu\text{m}$. Normalmente, el núcleo aceitoso comprende una prostaglandina y un aceite. La prostaglandina es lipófila, de esta forma es compresible que está esencialmente presente en el núcleo aceitoso. Normalmente, la emulsión puede contener otros ingredientes, tales como emolientes, preferiblemente glicerol, o ajustadores de pH, tales como NaOH, agentes osmóticos y conservantes.

En la emulsión de la invención, las partículas coloidales tiene un tamaño de partícula promedio igual o menor de 1 μm , ventajosamente igual o menor de 300 nm, más ventajosamente en el rango de 100 a 250 nm.

En una realización, la prostaglandina es una prostaglandina $F_{2\alpha}$, un derivado, precursor, profármaco o análogo del mismo. Preferiblemente, la emulsión comprende un éster profármaco, un profármaco de amida de una prostaglandina $F_{2\alpha}$, o una mezcla de los mismos. Los profármacos de éster incluyen profármacos de alquil éster C_1-C_4 , tales como metil éster, etil éster, isopropil éster o butil éster y profármacos amida incluyen profármacos alquil amida C_1-C_4 , tales como metil amida, etil amida, isopropil amida o butil amida.

De acuerdo con una realización particular, la prostaglandina $F_{2\alpha}$ de la presente invención se selecciona entre latanoprost, isopropil unoprostona, travoprost, bimatoprost, tafluprost, o mezclas de los mismos; un éster un profármaco de amida de latanoprost, isopropil unoprostona, travoprost, bimatoprost, tafluprost ; o mezclas de los mismos. Preferiblemente, la emulsión de acuerdo con la presente invención comprende latanoprost.

La cantidad de prostaglandina presente en el núcleo aceitoso de la emulsión de acuerdo con la invención depende de la naturaleza de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ y al uso pretendido. En una realización preferida de la invención, la cantidad de prostaglandina $F_{2\alpha}$ con relación al peso total de la emulsión está comprendida entre 0.001 a 1 % p/p, preferiblemente entre 0.002 a 0.3 % p/p y incluso más preferiblemente entre 0.004 a 0.15 % p/p.

En una realización particular, la prostaglandina se puede combinar con otros ingredientes activos de anti-glaucoma, tales como por ejemplo dorzolamida o timolol.

En otra realización, la emulsión es una emulsión oftálmica, que comprende una cantidad efectiva de prostaglandina $F_{2\alpha}$, para uso en el tratamiento de hipertensión ocular y/o glaucoma.

De acuerdo con la presente invención, el aceite se selecciona preferiblemente entre aceites saturados.

De acuerdo con la invención, un "aceite saturado" es un aceite que tiene un valor de yodo de menos o igual a 2, preferiblemente menos de 2, lo que significa que el aceite es sustancialmente libre de cualquier molécula que tiene una cadena de hidrocarburo que contiene enlaces dobles o triples.

El valor de yodo se puede medir por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en la monografía de Farmacopea Europea 2.5.4 o Farmacopea Estadounidense 401.

De acuerdo con una realización particular de la presente invención, el aceite se selecciona entre ácidos grasos aceitosos, alcoholes grasos aceitosos, ésteres de ácidos grasos tales como miristato isopropilo, palmitato isopropilo, aceites vegetales, aceites animales, aceites minerales tales como petrolato, parafina líquida, aceites semisintéticos tales como aceites fraccionados obtenidos de aceites vegetales o mezclas de los mismos.

De acuerdo con la invención "aceites semisintéticos" se preparan mediante síntesis química de aceites naturales.

Particularmente, el aceite de acuerdo con la invención es un aceite semisintético obtenido de aceite de coco fraccionado, aceite de granos o aceite de babasú. Más particularmente, el aceite es triglicéridos de cadena media (MCT).

De hecho, de acuerdo con la Farmacopea Europea, los triglicéridos de cadena media (MCT) se describe como el aceite fijo extraído de la fracción seca, dura del endospermo de *Cocos nucifera* L. mediante hidrólisis, fraccionamiento de ácidos grasos obtenidos, y reesterificación. El MCT consiste de una mezcla de triglicéridos de cadena media o exclusivamente corta de ácidos grasos, de los que no menos de 95 % son el ácido octanoico de ácidos grasos saturados (caprílico) y ácido decanoico (cáprico).

Más aún, el MCT también se puede encontrar en cantidades sustanciales en aceite de granos y aceite de babasú, además de algunos productos animales, tales como gras láctea, que puede contener cantidades pequeñas (hasta 4 %) de MCT.

En otra realización de la invención, el pH de la emulsión está comprendido preferiblemente entre 4 y 7, particularmente entre 4.5 y 6.5 y más particularmente entre 5 y 6.

En una realización preferida de la invención, la cantidad del aceite con relación al peso total de la emulsión no es mayor de 7 % p/p, preferiblemente entre 0.5 y 5 % p/p y incluso más preferiblemente entre 1 y 3 % p/p.

Normalmente, los surfactantes no iónicos que pueden estar presentes en la emulsión de la invención comprenden óxido de alquil polietileno, óxido alquilfenol polietileno, poloxámeros, tiloxapol, alquil poliglucósidos, alcoholes grasos, MEA cocamida, DEA cocamida, ésteres de sorbitán, estearatos de polioxilo, polisorbatos o mezclas de los mismos.

En una realización preferida de la invención, la emulsión contiene polisorbatos, preferiblemente polisorbato 80. De acuerdo con una realización de la invención, la emulsión contiene solo un surfactante no iónico, que es preferiblemente polisorbato 80. En otra realización, la emulsión comprende una cantidad efectiva de prostaglandina $F_{2\alpha}$, polisorbato 80, MCT, glicerol y agua.

En otra realización de la invención, la emulsión también puede comprender surfactantes aniónicos tales como perfluorooctanoato, perfluorooctanosulfonato, sales de alquil sulfato, lauril éter de sulfato de sodio, alquil benceno sulfonato, jabones o sales de ácido graso o mezclas de los mismos.

Normalmente, los surfactantes dipolares comprenden dodecil betaína, cocamidopropil betaína, coco amfo glicinato o mezclas de los mismos

Normalmente, el surfactante de acuerdo con la invención comprende surfactantes hidrófilos (con un HLB alto) y /o surfactante hidrófobo (con un HLB bajo) o mezclas de los mismos

En una realización particular, los surfactantes se seleccionan entre poloxámeros, tiloxapol, polisorbatos, ésteres de sorbitán, estearatos de polioxilo o mezclas de los mismos.

En otra realización, la emulsión está libre de cualquier agente catiónico, especialmente surfactante catiónico.

En otra realización, la emulsión está libre de polímeros solubles en agua, especialmente polímeros libres solubles en agua seleccionados entre compuestos polivinilo, compuestos de celulosa solubles en agua o polisacáridos.

En realizaciones particulares, la prostaglandina $F_{2\alpha}$ /suma total de relación de masa de surfactantes en la emulsión está comprendida entre 0.01 y 5, o entre 0.01 y 4, o entre 0.01 y 3, o entre 0.01 y 2, o entre 0.01 y 1, o entre 0.01 y 0.99, o entre 0.02 y 0.08, o entre 0.04 y 0.06 o es aproximadamente 0.05.

5 En una realización, la cantidad del surfactante con relación al peso total de la emulsión está comprendida entre 0.0005 y 1 % p/p, preferiblemente entre 0.001 y 0.5 % p/p e incluso más preferiblemente entre 0.01 y 0.5% p/p; dado que la prostaglandina $F_{2\alpha}$ /suma total de relación de masa de surfactantes en la emulsión está comprendida entre 0.01 y 5.

10 La emulsión de acuerdo con la invención tiene un potencial zeta negativo. Este potencial zeta negativo es preferiblemente menor de -10 mV (-10mV excluido), preferiblemente menor de -15 mV más preferiblemente menor o igual a -20mV.

15 Se ha reconocido que el potencial zeta es un muy buen índice de la magnitud de la interacción entre partículas coloidales y mediciones de potencial zeta se utilizan comúnmente para evaluar la estabilidad de los sistemas coloidales. El potencial zeta medido en un sistema particular es dependiente de la química de superficie, y también de la forma de que interactúa con su ambiente circundante.

20 Normalmente, las emulsiones de acuerdo con la invención son físicamente estables con el tiempo y mantiene un potencial zeta negativo durante un periodo de dos años a 25° C. El potencial zeta de la superficie de gota de emulsión se determina por movilidad electroforética en un aparato tal como un Malvern Zetasizer 2000 (Malvern Instruments, UK) equipado con software adecuado y se calibra con el estándar suministrado.

25 La emulsión se diluye en agua destilada doble si se necesita con el propósito de obtener intensidad de dispersión que permite detección de partícula óptima. El índice de conteo de muestra debe estar entre 100 a 1000 KCps, en detección de homodinas (si se utiliza detección de heterodinas, se debe deducir la contribución del haz de referencia). Se realizan tres mediciones consecutivas a 25° C utilizando una dirección de célula constante de 150mV. La movilidad electroforética se convierte en valores de potencial zeta a través de la ecuación Smoluchowsky, utilizando las constantes dieléctricas y viscosidad de agua. El valor medido corresponde al promedio de los 3 valores obtenidos.

30 En una realización particular, la emulsión de la invención está libre de cualquier regulador.

35 De acuerdo con la invención, la emulsión permanece físicamente estable durante autoclave. De acuerdo con la presente invención, el "autoclave" se define como la esterilización de un producto por vapor bajo presión, al calentar dicho producto en un autoclave a altas temperaturas (por ejemplo 100 a 200° C, preferiblemente 121° C) durante un periodo extendido (por ejemplo 10 a 60 minutos, preferiblemente 10 a 20 minutos) a aproximadamente 103 kPa (15 psi) por encima de presión atmosférica. El vapor y presión transfiere suficiente calor en organismos para matarlos y de esta forma esterilizar el producto.

40 De acuerdo con la invención, "estabilidad" se define como el grado en el que un producto retiene, dentro de los límites especificados y a través de su periodo de almacenamiento y uso (es decir, su vida útil), las mismas propiedades y características que se poseen en el tiempo de fabricación.

45 El propósito de prueba de estabilidad es proporcionar evidencia que se relaciona con la calidad de una sustancia de fármaco o un producto de fármaco con el tiempo, dicho producto se somete a una variedad de factores ambientales tales como temperatura, humedad y luz. El resultado puede ser útil en proporcionar condiciones de almacenamiento apropiadas, periodos de volver a probar y vidas útiles.

50 Aunque los estudios de estabilidad convencional evalúan aquellos factores que finalmente afectan la fecha de vencimiento de los fármacos, estos estudios convencionales son costosos y consumen tiempo. Por consiguiente, con el propósito de predecir la vida útil de un producto farmacéutico por ejemplo, la industria farmacéutica usualmente utiliza "estudios de estabilidad acelerada " (Prueba de Tensión). Estos estudios acelerados ayudan a entender el mecanismo de estabilidad intrínseca de la molécula de interés al establecer las rutas de degradación y al identificar los probables productos de degradación. En estos tipos de estudios, los productos usualmente se someten a condiciones extremas, tales como temperatura de aproximadamente 40° C durante aproximadamente 6 meses.

55 En la presente invención, el Solicitante ha desarrollado una "Prueba de Tensión" durante la cual las emulsiones se someten a una temperatura de 80° C durante 14 días.

60 De acuerdo con la invención, "buena tolerabilidad" significa que la relación de "beneficio terapéutico" a "incomodidad ocular" es aceptable por el paciente, y preferiblemente similar a un placebo o solución de NaCl al 0.9%.

Otro objeto de la presente invención es un proceso para fabricar la emulsión previamente descrito. Especialmente, esta invención se relaciona con la fabricación de una emulsión que tiene un potencial zeta negativo, de los materiales de partida que no contienen surfactantes aniónicos, pero contienen surfactantes no iónicos que muestran la capacidad de liberar ingredientes negativos durante el proceso de fabricación.

65 El proceso de la invención utiliza como materiales de partida,

- una prostaglandina F_{2alfa}
- un aceite que tiene un valor de yodo ≤ 2 ,
- 0.0005 y 1 % p/p de un surfactante no iónico seleccionado entre poloxámeros, tiloxapol, polisorbatos, ésteres de sorbitán, estearatos de polioxilo o mezclas de los mismos, y
- agua

dicho proceso que comprende preparar una fase aceitosa al mezclar la prostaglandina con el aceite, preparar una fase acuosa al mezclar el surfactante no iónico y agua; cortar la mezcla de fase aceitosa y fase acuosa, que ajusta el pH de la emulsión resistente, y opcionalmente someter a autoclave la emulsión resistente.

De acuerdo con una realización preferida, el proceso de la invención incluye las siguientes etapas:

- preparación de la fase aceitosa al mezclar la prostaglandina (tal como por ejemplo latanoprost) con el aceite saturado (tal como por ejemplo MCT);
- preparación de la fase acuosa al mezclar los ingredientes solubles en agua (tales como por ejemplo glicerol y/o polisorbato 80) con agua purificada;
- incorporar la fase aceitosa a la fase acuosa;
- calentar rápidamente la emulsión áspera obtenida, preferiblemente a 75° C;
- reducir el tamaño de gota de emulsión mediante cualesquiera medios adecuados conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo al cortar la mezcla;
- enfriar la emulsión preferiblemente a aproximadamente 20° C utilizando un baño de hielo;
- homogenizar la emulsión enfriada;
- opcionalmente, ajustar el pH a un pH fisiológico, por ejemplo al utilizar NaOH o HCl;
- preferiblemente esterilizar, más preferiblemente esterilizar mediante autoclave.

La emulsión de acuerdo con la presente invención pretende preferiblemente ser aplicada tópicamente, a la superficie del ojo o cabellos, tales como pestañas.

Un objeto de la presente invención es la emulsión aniónica aceite en agua de acuerdo con la invención para uso en un método para tratar hipertensión ocular y/o para tratar glaucoma.

Un objeto de la presente invención es la emulsión aniónica aceite en agua de acuerdo con la invención para uso en un método para promover el crecimiento de las pestañas o tratar hipotricosis de las pestañas.

Un objeto de la presente invención es una formulación oftálmica que comprende la emulsión aniónica aceite en agua de acuerdo con la invención, opcionalmente en combinación con un portador oftalmológicamente aceptable. Puede estar en la forma de gotas oculares, ungüento ocular, o gel oftálmico.

Un objeto de la presente invención es el uso de la emulsión aniónica aceite en agua de acuerdo con la invención con el propósito de mejorar la estabilidad química de las prostaglandinas.

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

Normalmente el dispositivo de suministro de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que comprende lentes, parche ocular, implante, inserto.

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

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Concentración de 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 aniónica aceite en agua.

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

- preparación de la fase aceitosa al mezclar a 50° C la prostaglandina (latanoprost) con el aceite saturado (MCT);
- preparación de la fase acuosa al mezclar a 50° C glicerol, polisorbato 80 y agua purificada;
- incorporar la fase aceitosa a la fase acuosa;
- calentar rápidamente la emulsión áspera obtenida a 75° C;
- reducir el tamaño de gota de emulsión mediante cualquiera de los medios adecuados conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo al cortar la mezcla 5 minutos a 16000 rpm (Politron PT6100, Kinematica, Suiza);
- enfriar la emulsión a aproximadamente 20° C utilizando un baño de hielo;

- homogenizar durante 20 minutos a 15000 psi la emulsión enfiada (Emulsiflex C3, Avestin, Canadá);
- el pH se ajusta con NaOH 1M a pH 7;
- esterilizar la emulsión mediante autoclave.

5 La composición de la emulsión se da en la tabla 1.

Tabla 1

	Ingredientes	Composición teórica (% p/p)
Fase aceitosa	MCT (Sasol GmbH, Alemania)	1.000
	Latanoprost	0.005
Fase acuosa	Glicerol (Merck, Alemania)	2.400
	Polisorbato 80 (Seppic, Francia)	0.100
	Agua (hasta 100)	96.495
	NaOH 1M	qs pH 7
	Total	100%
MCT (Triglicéridos de Cadena Media) qs : <i>quantum satis</i>		

10 2. Prueba de estabilidad y prueba comparativa

La estabilidad de la emulsión de ejemplo 1 se evalúa bajo condiciones aceleradas "Prueba de Tensión" (a 80° C durante 14 días), mientras se realiza un análisis comparativo entre la emulsión aniónica (invención) y Xalatan® bajo las mismas condiciones de "Prueba de Tensión". Se analiza el contenido de prostaglandina en ambas pruebas mediante un método HPLC-UV.

15

Los resultados se dan en la tabla 2 (prueba de estabilidad) y Tabla 3 (prueba comparativa).

Tabla 2

Emulsión del ejemplo 1	Aspecto	Potencial Zeta (mV)	Osmolalidad (mOsm/kg)	pH	Tamaño de gota (nm)	Latanoprost (% p/p)
T=0 Días	Emulsión homogénea color blanco lechoso (efecto Tyndall)	-22.2	279	6.99	167	0.00514
T= 14 Días	Emulsión homogénea color blanco lechoso (efecto Tyndall)	-33.7	288	5.61	186	0.00528

20

Las emulsiones de acuerdo con la presente invención muestran una estabilidad notable después de ser sometido a dichas condiciones de prueba de tensión (es decir Prueba de Tensión) durante por lo menos 14 días.

Tabla 3

	Latanoprost (% p/p)		pH		Potencial Zeta (mV)	
	T0 (días)	T14 (días)	T0 (días)	T14 (días)	T0 (días)	T14 (días)
Emulsión del ej. 1	0.00514	0.00528	6.99	5.61	-22.2	-33.7
Xalatan®	0.00510	0.00248	6.74	6.71	NA	NA

25

En T0, las concentraciones en las prostaglandinas para la emulsión (invención) y para Xalatan® están cerca a 0.005 %. Sin embargo, después de someter ambas emulsiones a la "Prueba de Tensión" (14 días a 80° C), se puede observar que la concentración de las prostaglandinas permanece igual para la emulsión (invención), mientras se ha reducido a más de la mitad en el caso de Xalatan®.

5

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

10

A conejos Blancos de Nueva Zelanda hembras y machos se les administra la emulsión de la Tabla 1 y se determina la concentración de ácido libre de latanoprost en diferentes puntos de tiempo después de la administración (0.25, 0.5, 1, 4, 6 y 24 horas) en los siguientes tejidos objetivo: conjuntiva, cornea, humor acuoso y cuerpo ciliar. Se calculan Tmax y AUC 0.5-24h y se presentan aquí adelante en la Tabla 4. El ácido libre de latanoprost es el latanoprost que se hidroliza mediante esterasa en su forma activa.

Tabla 4

	Nombre de campo numérico	Unidades	Emulsión aniónica
Humor acuoso	T _{max} AUC _{0,25-24n}	h pg X h/μl	0.25-0.5 153
Córnea	T _{max} AUC _{0.25-24n}	h pg X h/mg	0-0.25 1033
Conjuntiva	T _{max} AUC _{0.25-24n}	h pg X hg/mg	0-0.25 144
Cuerpo ciliar	T _{max} AUC _{0.25-24n}	h pg X h/mg	0-0.25 112

15

Tmax representa el tiempo en el que se logra la concentración máxima de ácido libre de latanoprost.

20

La Figura 1 (cuerpo ciliar y cornea) y los resultados aquí presentados anteriormente muestran que está presente ácido libre de latanoprost a una alta concentración en los tejidos oculares objetivo después de la administración de la emulsión. Se conoce que dichas concentraciones son suficientes para permitir la abertura del canal de Schlemm y de esta forma la evacuación de humor acuoso, reduciendo por lo tanto la presión intraocular.

Reivindicaciones

1. Una emulsión coloidal aceite en agua que comprende:

- 5
- una prostaglandina $F_{2\alpha}$,
 - un aceite que tiene un valor de yodo ≤ 2 ,
 - un surfactante no iónico, y
 - agua,

10 en donde el surfactante no iónico libera cargas negativas durante el proceso de fabricación de la emulsión, dicha emulsión tiene un potencial zeta negativo menor de -10 mV, el surfactante no iónico se selecciona entre poloxámeros, tiloxapol, polisorbatos, ésteres de sorbitán, estearatos de polioxilo o mezclas de los mismos, la cantidad del surfactante con relación al peso total de la emulsión está comprendida entre 0.0005 y 1 % p/p; y dicha emulsión no contiene alcohol polivinílico.

15 2. La emulsión coloidal aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la prostaglandina se selecciona entre latanoprost, isopropil unoprostona, travoprost, bimatoprost, tafluprost; un éster un profármaco de amida de latanoprost, isopropil unoprostona, travoprost, bimatoprost, tafluprost; o mezclas de los mismos.

20 3. La emulsión coloidal aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la cantidad del surfactante con relación al peso total de la emulsión está comprendida entre 0.001 y 0.5 % p/p, preferiblemente entre 0.01 y 0.5 % p/p.

25 4. La emulsión coloidal aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el aceite se selecciona entre ácidos grasos aceitosos, alcoholes grasos aceitosos, ésteres de ácidos grasos tales como miristato isopropilo, palmitato isopropilo, aceites vegetales, aceites animales, aceites minerales tales como petrolato, parafina líquida, aceites semisintéticos tales como aceites fraccionados obtenidos de aceites vegetales, o mezclas de los mismos.

30 5. La emulsión coloidal aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el aceite fraccionado es triglicéridos de cadena media (MCT).

35 6. La emulsión coloidal aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la cantidad de prostaglandina con relación al peso total de la emulsión está comprendida entre 0.001 a 1 % p/p, preferiblemente entre 0.002 a 0.3 % p/p e incluso más preferiblemente entre 0.004 a 0.15 % p/p.

7. La emulsión coloidal aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la cantidad del aceite con relación al peso total de la emulsión no es mayor de 7 % p/p, preferiblemente entre 0.5 y 5 % p/p e incluso más preferiblemente entre 1 y 3 % p/p.

40 8. La emulsión coloidal aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la emulsión está libre de cualquier regulador.

45 9. La emulsión coloidal aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de hipertensión ocular y/o para el tratamiento de glaucoma.

10. Dispositivo de suministro que comprende la emulsión coloidal aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

50 11. Proceso para fabricar una emulsión coloidal aceite en agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende como materiales de partida

- 55
- una prostaglandina $F_{2\alpha}$
 - un aceite que tiene un valor de yodo ≤ 2 ,
 - 0.0005 y 1 % p/p de un surfactante no iónico seleccionado entre poloxámeros, tiloxapol, polisorbatos, ésteres de sorbitán, estearatos de polioxilo o mezclas de los mismos, y
 - agua,

60 dicho proceso comprende preparar una fase aceitosa al mezclar la prostaglandina con el aceite, preparar una fase acuosa al mezclar el surfactante no iónico y el agua; cortar la mezcla la fase de aceite y la fase acuosa, que ajusta el pH de la emulsión resistente, y opcionalmente someter a autoclave la emulsión resultante.

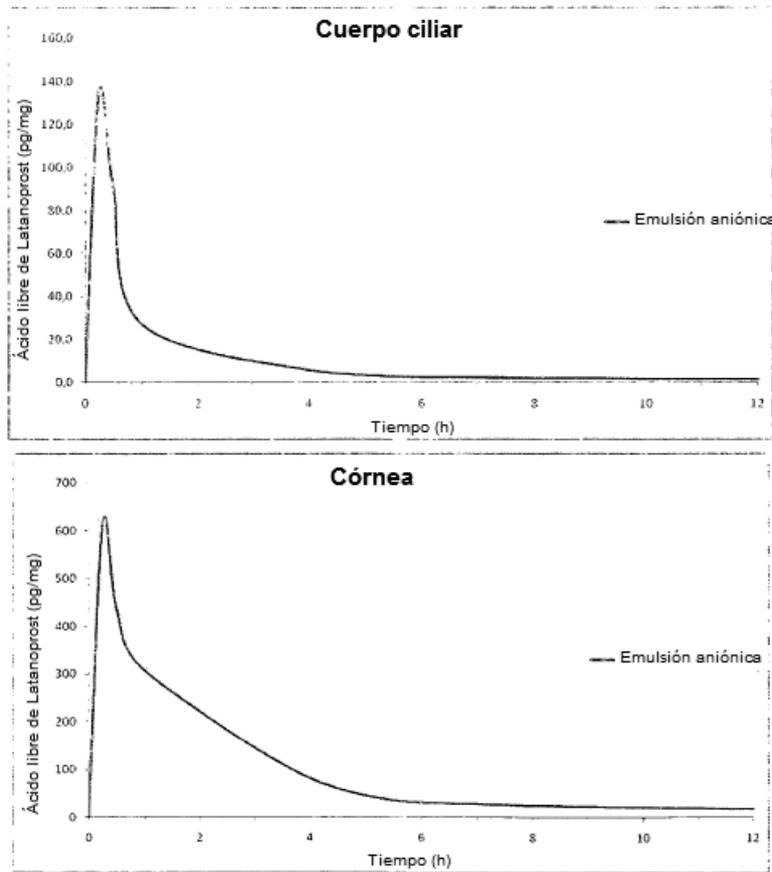


Figura 1