

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 033**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 47/24** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2010 PCT/US2010/058703**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2011 WO11068955**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2010 E 10785299 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2506830**

54 Título: **Emulsión oftálmica**

30 Prioridad:

**03.12.2009 US 266207 P**

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

**10.03.2017**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**KETELSON, HOWARD ALLEN y**

**MEADOWS, DAVID L.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 605 033 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**

Emulsión oftálmica

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a una emulsión oftálmica. Más particularmente, la presente invención se refiere a una emulsión oftálmica que tiene una combinación única de componentes que promueve la estabilidad de pequeñas gotitas de aceite dentro de la emulsión y promueve la capacidad de administración terapéutica de la emulsión.

Antecedentes de la invención

10 Existe una variedad de tipos de composiciones oftálmicas tales como disoluciones acuosas, suspensiones acuosas y otras. Las composiciones oftálmicas ocasionalmente se formulan como emulsiones. Las emulsiones oftálmicas normalmente se emplean en circunstancias en las que es deseable incluir dos o más componentes que son inmiscibles entre sí en una única composición y por tanto forman dos fases separadas dentro de la composición. Tales emulsiones pueden permitir que una única composición proporcione las ventajas atribuibles a ambas fases (por ejemplo, características de administración ventajosas). Por ejemplo, una emulsión puede estar formada por gotitas de aceite en una fase acuosa en la que las gotitas de aceite pueden usarse como portadores para agentes 15 activos tales como agentes terapéuticos (por ejemplo, fármacos) o excipientes que tienen poca solubilidad y/o estabilidad en agua.

Ejemplos de emulsiones se incluyen en las patentes estadounidenses n.<sup>os</sup>: 4.914.088; 5.278.151; 5.294.607; 5.371.108; y 5.578.586. Cada una de estas patentes se incorpora al presente documento como referencia para todos los fines.

20 Normalmente es bastante deseable que una fase de una emulsión se disperse de manera sustancialmente uniforme dentro de la otra fase. Tal dispersión puede afectar significativamente a las capacidades de emulsión para administrar componentes terapéuticos. Además, tal dispersión a menudo es una indicación de la estabilidad de la emulsión en sí misma.

25 Las fases separadas de una emulsión pueden ser extremadamente difíciles de dispersar uniformemente por la totalidad de una composición ya que cada fase tiende a asociarse consigo misma en vez de con la otra fase. Por tanto, el mantenimiento de la distribución de una fase (es decir, la fase dispersa) dentro de la otra fase (es decir, la fase continua) puede ser muy delicado. Además, a menudo también es difícil incluir componentes adicionales dentro de una emulsión ya que muchos componentes pueden actuar para inhibir la dispersión y/o incluso la distribución de la fase dispersa por la totalidad de la fase continua.

30 Las emulsiones de la presente invención son sistemas de dos fases que comprenden gotitas de aceite dispersas en agua. El tamaño de las gotitas es normalmente menor de 1000 nm, pero normalmente mayor de 10 nm. Lograr tal tamaño de gotita es difícil ya que las emulsiones normalmente son inestables termodinámicamente o de otro modo y requieren uno o más excipientes para conferir estabilidad a la emulsión e impedir que las gotitas de aceite experimenten coalescencia. Es necesario que la desemulsificación de las emulsiones esté cinéticamente impedida 35 particularmente en condiciones exacerbadas tales como almacenamiento de la emulsión a altas temperaturas ambientales (por ejemplo, almacenes durante los meses de verano, especialmente en climas tropicales o continentales centrales o mediterráneos, o mediante un ciclo de temperatura en el que las formulaciones se someten a calentamiento y enfriamiento cíclicos). Adicionalmente, la presencia de fuerzas altamente iónicas en la fase acuosa puede llevar a la desemulsificación.

40 Mientras que un tamaño pequeño de gotita es difícil de mantener para una emulsión simple, el mantenimiento del tamaño de gotita puede ser sustancialmente más complicado cuando se incluyen componentes adicionales en la emulsión (véase Surface properties and emulsification activity of galactomannans, Food Hydrocolloids, volumen 8, publicación de 2 de mayo de 1994, páginas 155-173 Nissim Garti, Dov Reichman). Para las emulsiones oftálmicas, puede ser particularmente difícil integrar materiales mucoadhesivos, particularmente polímeros mucoadhesivos, en 45 la emulsión sin producir una inestabilidad indeseable en el tamaño de la gotita de aceite de la emulsión. Sería deseable proporcionar una emulsión que pueda mantener pequeñas gotitas y sería particularmente deseable poder mantener pequeñas gotitas en presencia de un polímero mucoadhesivo.

50 Por consiguiente, existe la necesidad de un método que pueda producir emulsiones estables que contengan un polímero mucoadhesivo. De manera adicional o alternativa, sigue existiendo un deseo pendiente de emulsiones acuosas que tengan propiedades de comportamiento pseudoplástico para ser eficaces lubricando y protegiendo la córnea (pacientes con ojos secos). De manera alternativa o adicional, sigue existiendo la necesidad de un método o un método alternativo para producir una emulsión que comprenda una fina dispersión de gotitas de aceite que se conserve con un compuesto antimicrobiano, y particularmente un procedimiento para producir una emulsión

conservada estable.

#### Objetos de la invención

Un objeto de al menos un aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento que pueda producir una emulsión estable que tenga una gotita media pequeña en presencia de un polímero mucoadhesivo.

- 5 Un objeto de al menos un aspecto de la presente invención es proporcionar una emulsión que sea resistente a la separación de fases, y particularmente que ofrezca resistencia a la separación de fases durante el almacenamiento a temperaturas convencionales superiores y condiciones de ciclación de calentamiento/enfriamiento.

#### Sumario de la invención

- 10 La presente invención se refiere a una emulsión oftálmica tal como se define en la reivindicación 1. El borato y el polímero de galactomanano actúan conjuntamente para formar un gel tras la instilación de la emulsión en un ojo de un individuo.

#### Descripción detallada de la invención

- 15 La presente invención se basa en la provisión de una emulsión oftálmica de aceite en agua en la que la emulsión tiene un tamaño de gotita de aceite promedio que es relativamente pequeño. La emulsión normalmente será acuosa e incluirá una cantidad de agua sustancial. La emulsión normalmente también incluirá un fosfolípido aniónico, un tensioactivo hidrófilo (HLB alto) y un tensioactivo hidrófobo (HLB bajo). Además, la emulsión normalmente incluirá uno o más componentes mucoadhesivos (por ejemplo, polímeros de galactomanano) para ayudar en el mantenimiento de la emulsión sobre la superficie de la córnea del ojo y/o ayudar en la administración de uno o más compuestos lipófilos a la superficie de la córnea. Las emulsiones de la presente invención se usan lo más deseablemente para agentes terapéuticos para ojos secos. Sin embargo, sin limitación, también se contempla que las emulsiones pueden usarse para la administración de fármacos, administración de vitaminas, administración de agentes botánicos, humectación de lentes de contacto y lubricación de lentes de contacto.

A menos que se indique específicamente de otro modo, todas las cantidades o porcentajes de componentes de emulsión son porcentajes en peso/volumen (% en p/v).

- 25 El aceite de la emulsión se dispersa por la totalidad de la fase de agua o acuosa continua como pequeñas gotitas que son sustancialmente distintas y están separadas. Debe entenderse que, tal como se usa en el presente documento, la fase distinta y separada significa que, en cualquier punto dado en el tiempo, las gotitas son distintas y están separadas. Sin embargo, las gotitas de la emulsión pueden combinarse y separarse a lo largo del tiempo para mantener un tamaño o diámetro de gotita promedio. Las gotitas de la emulsión de la presente invención  
30 normalmente tienen un diámetro promedio o medio no mayor de aproximadamente 1000 nm, y todavía más normalmente no mayor de aproximadamente 600 nm. Estas gotitas normalmente también tienen un diámetro promedio o medio que es normalmente de al menos 10 nm y más normalmente de al menos 100 nm.

- Se usan analizadores tamaño de partícula o gotita para determinar el tamaño de gotita de aceite de la emulsión. Por ejemplo, un analizador de tamaño de partícula Microtrac S3500 (versión de software 10.3.1) es un analizador de  
35 tamaño de partícula con tri-láser que puede usarse para medir el tamaño de gotita de aceite de la emulsión. Ese analizador particular mide luz de láser difractada (dispersada) de las partículas (por ejemplo, gotitas) en una corriente que fluye. La intensidad y la dirección de la luz dispersada se miden mediante dos detectores ópticos. El análisis matemático del patrón de difracción mediante el software genera una distribución de volumen del tamaño de gotita. Se usa el diámetro de gotita que corresponde al 90% de la distribución de sub tamaños acumulativa en  
40 volumen.

- La emulsión de la presente invención es una emulsión de aceite en agua. El aceite puede ser cualquiera de las numerosas sustancias minerales, vegetales y sintéticas y/o grasas animales y vegetales o cualquier combinación de aceites. El aceite puede ser soluble en diversos disolventes orgánicos tales como éter pero no en agua. La fase oleosa puede comprender, si se desea, un hidrocarburo líquido, tal como un aceite mineral, aceites de parafina,  
45 vaselina o aceites de hidrocarburo. Se prefiere particularmente el aceite mineral. También puede usarse un aceite de silicona. La fase oleosa puede incluir adicionalmente un hidrocarburo ceroso, tal como ceras de parafina, aceite de ricino hidrogenado, Synchronax HRC, Carnabau, cera de abejas, ceras de abejas modificadas, ceras microcristalinas y ceras de polietileno. El aceite es normalmente al menos el 0,01% en p/v, más normalmente al menos el 0,1% en p/v e incluso más normalmente el 0,8% en p/v de la emulsión. El aceite normalmente tampoco es  
50 mayor de aproximadamente el 20% en p/v, más normalmente no mayor de aproximadamente el 5% en p/v e incluso más normalmente no mayor de aproximadamente el 3 o incluso el 1,5% en p/v de la emulsión

La emulsión de la presente invención normalmente también incorpora dos o más tensioactivos, que actúa como

## ES 2 605 033 T3

emulsionantes ayudando en el emulsionamiento de la emulsión. Normalmente, estos tensioactivos son no iónicos. La concentración de tensioactivo emulsionante en la emulsión a menudo se selecciona en el intervalo de desde el 0,1 hasta el 10% en p/v, y en muchos ejemplos desde el 0,5 hasta el 5% en p/v. Se prefiere seleccionar al menos un emulsionante/tensioactivo que sea hidrófilo y tenga un valor de HLB de al menos 8 y a menudo de al menos 10 (por ejemplo, de 10 a 18). Además se prefiere seleccionar al menos un emulsionante/tensioactivo que sea hidrófobo y tenga un valor de HLB por debajo de 8 y particularmente de desde 1 hasta 6. Empleando los dos tensioactivos/emulsionantes juntos en razones apropiadas, es fácilmente factible alcanzar un valor de HLB promedio ponderado que promueva la formación de una emulsión. Para la mayoría de emulsiones según la presente invención, el valor de HLB promedio se elige en el intervalo de aproximadamente 6 a 12, y para muchas desde 7 hasta 11.

Por ejemplo:

Por ejemplo, los valores de HLB para tensioactivos y aceite mineral a modo de ejemplo son tal como sigue: tensioactivo hidrófobo (2,1), tensioactivo hidrófilo (16,9) y aceite mineral (10,5). Las concentraciones de tensioactivo hidrófobo y tensioactivo hidrófilo usadas en emulsiones a modo de ejemplo eran del 0,38% y el 0,29% basándose en estos cálculos.

$$\begin{array}{r} 0,29/0,67 = 0,43 \text{ y } 38/0,67 = 0,57 \\ \text{tensioactivo hidrófobo} \quad 2,1 \times 0,43 = 0,90 \\ \text{tensioactivo hidrófilo} \quad 16,9 \times 0,57 = \underline{9,63} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad 10,53 \end{array}$$

La razón entre tensioactivo hidrófobo y tensioactivo hidrófilo es igual a 1,32 que puede usarse para seleccionar la razón apropiada de concentraciones que van a usarse para los dos tensioactivos. Las concentraciones de tensioactivo hidrófobo y tensioactivo hidrófilo usadas en emulsiones a modo de ejemplo eran del 0,38% y el 0,29% basándose en estos cálculos.

El tensioactivo hidrófilo normalmente está presente en la emulsión en una cantidad que es de al menos aproximadamente el 0,01% en p/v, más normalmente al menos aproximadamente el 0,08% en p/v e incluso más normalmente al menos aproximadamente el 0,14% en p/v. El tensioactivo hidrófilo normalmente está presente en la emulsión en una cantidad que no es mayor de aproximadamente el 1,5% en p/v, más normalmente no mayor de aproximadamente el 0,8% en p/v e incluso más normalmente no mayor de aproximadamente el 0,44% en p/v.

El tensioactivo hidrófilo puede ser un ácido graso, un éster, un éter, un ácido o cualquier combinación de los mismos. El tensioactivo hidrófilo puede ser iónico o no iónico, pero es preferiblemente no iónico. Muchos tensioactivos/emulsionantes adecuados son emulsionantes de éster o éter no iónicos que comprenden un resto polioxialquileo, especialmente un resto polioxietileno, a menudo que contienen desde aproximadamente 2 hasta 80, y especialmente de 5 a 60 unidades de oxietileno, y/o contienen un compuesto de polihidroxilo tal como glicerol o sorbitol u otros alditoles como resto hidrófilo. El resto hidrófilo puede contener polioxipropileno. Los emulsionantes adicionalmente contienen un resto alquilo, alquenilo o aralquilo hidrófobo que contiene normalmente desde aproximadamente 8 hasta 50 carbonos y particularmente desde 10 hasta 30 carbonos. Los ejemplos de tensioactivos/emulsionantes hidrófilos incluyen cetoestearil éter-10 a -25, cetil éter-10-25, estearil éter-10-25, y estearato o diestearato de PEG-15-25. Otros ejemplos adecuados incluyen mono, di o tri-glicéridos de ácidos grasos C10-C20. Los ejemplos adicionales incluyen éteres de alcoholes grasos C18-C22 de óxidos de polietileno (EO de 8 a 12). Un tensioactivo hidrófilo particularmente preferido es estearato de polioxietileno 40, que se vende con el nombre comercial MYRJ-52, que está disponible comercialmente de Nikko Chemicals.

El tensioactivo hidrófobo normalmente está presente en la emulsión en una cantidad que es de al menos aproximadamente el 0,01% en p/v, más normalmente al menos aproximadamente el 0,11% en p/v e incluso más normalmente al menos aproximadamente el 0,16% en p/v. El tensioactivo hidrófobo normalmente está presente en la emulsión en una cantidad que no es mayor de aproximadamente el 10,0% en p/v, más normalmente no mayor de aproximadamente el 2,0% en p/v e incluso más normalmente no mayor de aproximadamente el 0,62% en p/v.

El tensioactivo hidrófobo puede ser un ácido graso, un éster, un éter, un ácido o cualquier combinación de los mismos. El tensioactivo hidrófobo puede ser iónico o no iónico, pero es preferiblemente no iónico. El tensioactivo hidrófobo normalmente incluirá un resto hidrófobo. El resto hidrófobo puede ser o bien lineal o bien ramificado y a menudo está saturado, aunque puede estar insaturado, y opcionalmente está fluorado. El resto hidrófobo puede comprender una mezcla de longitudes de cadena, por ejemplo las que se derivan de sebo, manteca, aceite de palma, aceite de semilla de girasol o aceite de soja. Tales tensioactivos no iónicos también pueden derivarse de un compuesto de polihidroxilo tal como glicerol o sorbitol u otros alditoles. Los ejemplos de tensioactivos hidrófobos incluyen, sin limitación, ésteres de ácidos grasos de sorbitano tales como monooleato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoisoestearato de sorbitano, trioleato de sorbitano, triestearato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, sesquiestearato de sorbitano, combinaciones de los

mismos o similares. Un tensioactivo hidrófobo particularmente preferido es un triestearato de sorbitano vendido con el nombre comercial SPAN-65, que está disponible comercialmente de Croda Worldwide.

Los tipos de galactomananos que pueden usarse en la presente invención normalmente se derivan de goma guar, goma garrofín y goma de tara. Tal como se usa en el presente documento, el término "galactomanano" se refiere a polisacáridos derivados de las gomas naturales anteriores o gomas naturales o sintéticas similares que contienen restos de manosa o galactosa, o ambos grupos, como componentes estructurales principales. Los galactomananos preferidos de la presente invención se componen de cadenas lineales de unidades (1-4)-beta-D-manopiranosilo con unidades de alfa-D-galactopiranosilo unidas mediante uniones (1-6). Con los galactomananos preferidos, la razón de D-galactosa con respecto a D-manosa varía, pero generalmente será de desde aproximadamente 1:2 hasta 1:4. Los galactomananos que tienen una razón de D-galactosa:D-manosa de aproximadamente 1:2 son los más preferidos. Adicionalmente, otras variaciones modificadas químicamente de los polisacáridos también se incluyen en la definición de "galactomanano". Por ejemplo, pueden hacerse sustituciones con hidroxietilo, hidroxipropilo y carboximetilhidroxipropilo a los galactomananos de la presente invención. Las variaciones no iónicas a los galactomananos, tales como las que contienen grupos alcoxilo y alquilo (C1-C6) se prefieren particularmente cuando se desea un gel blando (por ejemplo, sustituciones de hidroxilpropilo). Las sustituciones en las posiciones de hidroxilo distintas de cis son las más preferidas. Un ejemplo de sustitución no iónica de un galactomanano de la presente invención es hidroxipropil-guar, con una sustitución molar de aproximadamente 0,4. También pueden hacerse sustituciones aniónicas a los galactomananos. Se prefiere particularmente la sustitución aniónica cuando se desean geles que responden fuertemente. Un galactomanano normalmente está presente en una formulación de la presente invención a una concentración de al menos aproximadamente el 0,005% en p/v, más normalmente al menos aproximadamente el 0,01% en p/v e incluso más normalmente al menos aproximadamente el 0,03% en p/v, pero normalmente no mayor de aproximadamente el 5% en p/v, más normalmente no mayor de aproximadamente el 1,0% en p/v, todavía más normalmente no mayor de aproximadamente el 0,3% en p/v e incluso todavía más normalmente no mayor de aproximadamente el 0,08% en p/v. Los galactomananos preferidos de la presente invención son guar e hidroxipropil-guar,

La emulsión puede incluir componentes poliméricos y/o agentes de viscosidad adicionales o alternativos. Los ejemplos incluyen, sin limitación, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polímero de carboxivinilo, goma xantana, ácido hialurónico, cualquier combinación de los mismos o similares.

La emulsión de la presente invención incluye al menos un fosfolípido para ayudar en el mantenimiento de la estabilidad de la emulsión y para reducir el tamaño de gotita del aceite. Se sabe que los fosfolípidos complejos pueden contener un grupo polar en un extremo de su estructura molecular y un grupo no polar en el extremo opuesto de su estructura molecular. Puede encontrarse una descripción de fosfolípidos en Lehninger, Biochemistry, 2ª ed., Worth Publishers, Nueva York, págs. 279-306, incorporado al presente documento como referencia para todos los fines.

Se conocen muchos fosfolípidos complejos en la técnica. Difieren en tamaño, conformación y la carga eléctrica de sus grupos de cabeza polares. Los fosfoglicéridos son compuestos en los que un grupo hidroxilo primario del glicerol está esterificado con ácido fosfórico, y los otros dos grupos hidroxilo están esterificados con ácidos grasos. El compuesto original de la serie es, por tanto, el éster de glicerol de ácido fosfórico. Este compuesto tiene un átomo de carbono asimétrico y, por tanto, el término fosfoglicéridos incluye estereoisómeros. Todos los fosfoglicéridos tienen una carga negativa en el grupo fosfato a pH 7, y el  $pK_a$  de este grupo está en el intervalo de 1 a 2. Los grupos de cabeza del fosfatidilinositol, el fosfatidilglicerol incluyendo difosfatidilgliceroles (que tienen el nombre común de cardiolipinas) y los fosfatidilazúcares no tienen carga eléctrica, y todos son polares debido a su alto contenido de grupos hidroxilo. Debido a la carga negativa del grupo fosfato y a la ausencia de una carga en el grupo de cabeza, la carga neta de cada uno de estos materiales es negativa, y estos materiales están dentro del alcance de la invención. Fosfolípidos adecuados son aquellos que portan una carga neta positiva o negativa en condiciones de uso. Los materiales preferidos son aquellos que portan una carga neta negativa debido a que el material cargado negativamente se va a repeler por la superficie ocular cargada negativamente permitiendo así el mantenimiento de una fase acuosa relativamente gruesa tras la aplicación al ojo. El fosfolípido más preferido es un fosfolípido aniónico denominado dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), que es un poliol con una carga neta negativa. Fosfatidilglicerol o un fosfatidilinositol son otros ejemplos. Se dan a conocer aditivos de fosfolípido adecuados en la patente estadounidense n.º 4.914.088, citada anteriormente que se incorpora completamente al presente documento como referencia para todos los fines.

La mayoría de los fosfolípidos son insolubles en agua. Sin embargo, para la aplicación al ojo, es deseable que el fosfolípido se distribuya homogéneamente por la totalidad de un medio acuoso. Para aquellos pocos fosfolípidos que tienen una solubilidad dentro de un intervalo de concentración útil para su uso como una composición de tratamiento, una simple disolución acuosa del fosfolípido en solución salina es satisfactoria. Para aquellos fosfolípidos que son esencialmente insolubles en agua, puede usarse una composición acuosa en forma de una emulsión. Una emulsión proporciona una composición de tratamiento en la que la fase que contiene el componente de fosfolípido se distribuye homogéneamente por la totalidad del vehículo acuoso.

La concentración del fosfolípido en la composición de tratamiento puede variar dentro de límites amplios. Una composición de tratamiento que contiene el fosfolípido complejo en una cantidad de tan solo el 0,01 por ciento en peso proporciona cierto beneficio. Cuando la composición de tratamiento está en forma de una emulsión, es posible que las composiciones que contienen el fosfolípido en elevadas concentraciones se aproximen al colapso de la emulsión dando fases acuosas y de fosfolípido separadas. Un intervalo de concentración clínicamente práctico para el fosfolípido en su vehículo varía desde aproximadamente el 0,05 hasta el 7,0% en p/v en peso de fosfolípido, y más preferiblemente varía desde aproximadamente el 0,1 hasta el 5,0% en p/v. Debe observarse que la concentración más deseada para el fosfolípido en la composición acuosa variará de un sujeto a otro.

Pueden estar presentes otros aditivos en la composición de tratamiento de fosfolípido incluyendo lípidos neutros tales como uno o más triglicéridos, ésteres de colesterol, las ceras naturales y colesterol; isoprenoides de mayor peso molecular; estabilizadores; conservantes; agentes de ajuste del pH para proporcionar una composición que tiene preferiblemente un pH de entre aproximadamente 6 y 8 y más preferiblemente entre aproximadamente 7,0 y 7,4; sal en suficiente concentración para formar una composición isotónica; medicamentos; etc.

Tal como se indicó anteriormente, las emulsiones de la presente invención pueden incluir borato o sistemas de tampón borato/poliol. Tal como se usa en el presente documento, el término "borato" incluye ácido bórico, sales de ácido bórico, otros boratos farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de los mismos. Se prefieren particularmente los siguiente boratos: ácido bórico, borato de sodio, borato de potasio, borato de calcio, borato de magnesio, borato de manganeso y otras sales de borato de este tipo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "poliol" incluye cualquier compuesto que tenga al menos un grupo hidroxilo en cada uno de dos átomos de carbono adyacentes que no estén en configuración trans uno en relación con el otro. Los polioles pueden ser lineales o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, o mezclas de los mismos, siempre que el complejo resultante sea soluble en agua y farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de tales compuestos incluyen: azúcares, alcoholes de azúcar, ácidos de azúcar y ácidos urónicos. Los polioles preferidos son azúcares, alcoholes de azúcar y ácidos de azúcar, incluyendo, pero sin limitarse a: manitol, glicerina, xilitol y sorbitol. Polioles especialmente preferidos son manitol y sorbitol; el más preferido es sorbitol.

El uso de complejos de borato-poliol en composiciones oftálmicas se describe en la patente estadounidense n.º 6.503.497 (Chowhan); cuyo contenido completo se incorpora al presente documento en la presente memoria descriptiva como referencia. Las emulsiones de la presente invención preferiblemente contienen uno o más boratos en una concentración que es al menos aproximadamente el 0,01% en p/v, más normalmente al menos aproximadamente el 0,3% en p/v e incluso más normalmente al menos aproximadamente el 0,8% en p/v, pero normalmente no mayor de aproximadamente el 5,0% en p/v, más normalmente no mayor de aproximadamente el 2,0% en p/v e incluso más normalmente no mayor de aproximadamente el 1,2% en p/v. Generalmente es deseable que la cantidad del uno o más boratos sea suficiente para permitir la formación de complejos de borato/poliol y, cuando se desee, para ayudar en la gelificación del polímero de galactomanano tras la aplicación de la emulsión al ojo.

Las composiciones de la presente invención normalmente incluyen un conservante. Los conservantes potenciales incluyen, sin limitación, peróxido de hidrógeno, conservantes que contienen cloro tales como cloruro benzalconio u otros. Según un aspecto preferido, sin embargo, la composición oftálmica de la presente invención está sustancialmente libre de cualquier conservante que contiene cloruro y, particularmente, está sustancialmente libre de cloruro de benzalconio. Los conservantes más preferidos incluidos en la composición oftálmica son compuestos de amonio cuaternario poliméricos.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre de" cuando se refiere a un componente de la composición oftálmica significa que se contempla que la disolución oftálmica puede o bien estar completamente desprovista de ese componente particular o bien incluye sólo una cantidad nominal de ese componente particular.

Los compuestos de amonio cuaternario poliméricos útiles en las composiciones de la presente invención son aquellos que tienen un efecto antimicrobiano y que son oftálmicamente aceptables. Compuestos preferidos de este tipo se describen en las patentes estadounidenses n.ºs 3.931.319; 4.027.020; 4.407.791; 4.525.346; 4.836.986; 5.037.647 y 5.300.287; y en la solicitud PCT WO 91/09523 (Dziabo *et al.*). El compuesto de amonio polimérico más preferido es policuaternio 1, conocido de otro modo como POLIQUAD.RTM. o ONAMERM.RTM. con un peso molecular promedio en número de entre 2.000 y 30.000. Preferiblemente, el peso molecular promedio en número está entre 3.000 y 14.000.

Los compuestos de amonio cuaternario poliméricos generalmente se usan en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es mayor de aproximadamente el 0,00001% en p/v, más normalmente mayor de aproximadamente el 0,0003% en p/v e incluso más normalmente mayor de aproximadamente el 0,0007% en p/v de la composición oftálmica. Además, los compuestos de amonio cuaternario poliméricos generalmente se usan en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es menor de aproximadamente el 3% en p/v, más

normalmente menor de aproximadamente el 0,003% en p/v e incluso más normalmente menor de aproximadamente el 0,0015% en p/v de la composición oftálmica.

La emulsión de la presente invención puede incluir cualquiera de una multitud de agentes terapéuticos oftálmicos. Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos oftálmicos potenciales para la presente invención incluyen: agentes anti-glaucoma, agentes anti-angiogénesis; agentes anti-infecciosos; agentes anti-inflamatorios; factores de crecimiento; agentes inmunosupresores; y agentes anti-alérgicos. Los agentes anti-glaucoma incluyen betabloqueantes, tales como betaxolol y levobetaxolol; inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como brinzolamida y dorzolamida; prostaglandinas, tales como travoprost, bimatoprost y latanoprost; serotoninérgicos; muscarínicos; agonistas dopaminérgicos. Los agentes anti-angiogénesis incluyen acetato de anecortave (RETAANE™, Alcon™ Laboratories, Inc. de Fort Worth, Tex.) e inhibidores de la tirosina cinasa receptora (RTKi). Los agentes anti-inflamatorios incluyen agentes anti-inflamatorios no esteroideos y esteroideos, tales como actínido de triamcinolona, suprofen, diclofenaco, ketorolaco, nepafenaco, rimexolona y tetrahidrocortisol. Los factores de crecimiento incluyen EGF o VEGF. Los agentes anti-alérgicos incluyen olopatadina y epinastina. El fármaco oftálmico puede estar presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

La presente invención puede ser particularmente útil para la administración de agentes terapéuticos que alivian síntomas de estados de ojos secos. Los ejemplos incluyen, sin limitación, agentes anti-inflamatorios esteroideos y/o no esteroideos; inhibidores de PDE IV selectivos tales como cilomilast, ciclosporinas, combinaciones de los mismos o similares. La emulsión de la invención también puede usarse en otros campos, tales como para administrar agentes de enfriamiento, administrar antioxidantes (ácidos grasos omega-3 y omega-6) y otros agentes bioactivos para usos oftálmicos. Por ejemplo, nutricoséuticos tales como vitamina A (retinol), vitamina D (calciferol), vitamina E, tocoferoles, vitamina K (quinona), beta-caroteno (pro-vitamina-A) y combinaciones de las mismas.

Generalmente, las cantidades de agente terapéutico, cuando se usa, pueden ser bastante variables dependiendo del agente o agentes usado(s). Como tal, la concentración de agente terapéutico puede ser de al menos aproximadamente el 0,005% en p/v, más normalmente al menos aproximadamente el 0,01% en p/v e incluso más normalmente al menos aproximadamente el 0,1% en p/v, pero normalmente no mayor de aproximadamente el 10% en p/v, más normalmente no mayor de aproximadamente el 4,0% en p/v, todavía más normalmente no mayor de aproximadamente el 2,0% en p/v.

Las emulsiones de la presente invención pueden comprender opcionalmente uno o más excipientes adicionales y/o uno o más principios activos adicionales. Los excipientes potencialmente usados en las emulsiones oftálmicas incluyen, pero no se limitan a, demulcentes, agentes de tonicidad, conservantes, agentes quelantes, agentes de tamponamiento y tensioactivos. Otros excipientes comprenden agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes potenciadores de la comodidad, polímeros, emolientes, agentes de ajuste del pH y/o lubricantes.

La emulsión normalmente es acuosa y por tanto incluye una cantidad sustancial de agua, que normalmente está purificada. La emulsión normalmente incluye agua a una concentración de al menos aproximadamente el 50% en p/v, más normalmente al menos aproximadamente el 85% en p/v e incluso más normalmente al menos aproximadamente el 93% en p/v, pero normalmente no mayor de aproximadamente el 99,99% en p/v, más normalmente no mayor de aproximadamente el 99,0% en p/v, todavía más normalmente no mayor de aproximadamente el 0,3% en p/v e incluso todavía más normalmente no mayor de aproximadamente el 98% en p/v.

La emulsión de la presente invención puede formarse usando una variedad de protocolos y técnicas de combinación y mezcla conocidos por los expertos en la técnica. Según una realización preferida, sin embargo, los componentes se mezclan y combinan según un protocolo específico. En tal protocolo, se forman múltiples mezclas y aquellas mezclas se combinan para formar la emulsión. La primera mezcla se forma mezclando el aceite y los tensioactivos a una temperatura elevada para formar una mezcla de fase oleosa. La segunda mezcla se forma mezclando el fosfolípido aniónico en agua purificada a una temperatura elevada para formar una mezcla de fase acuosa. Después de eso, la mezcla de fase oleosa y la mezcla de fase acuosa se mezclan a una temperatura elevada y posteriormente se homogeneizan usando un homogeneizador para formar una emulsión inicial. Se forma una tercera mezcla mezclando el polímero de galactomanano con agua y ajustando el pH según se necesite para formar una suspensión espesa de polímero de galactomanano. Entonces se mezcla la suspensión espesa de polímero de galactomanano con la emulsión inicial y se forma una emulsión potenciada de polímero. Se forma una cuarta mezcla mezclando cualquier combinación de lo siguiente para formar una disolución de sal: borato, polioli, conservante y cualquier otro componente. Entonces se mezclan la disolución de sal y la emulsión potenciada seguido por la adición de una cantidad suficiente (C.S.) de agua y ajuste de pH.

La emulsión puede usarse como lubricante ocular, un vehículo de administración de fármacos o similar. Sin embargo, se ha encontrado particularmente deseable para su uso como terapia para ojos secos. Como tal, un individuo con diagnóstico de o que experimenta síntomas de ojos secos puede dispensar la emulsión al ojo de ese individuo para aliviar esos síntomas de ojos secos. Normalmente, la emulsión se proporciona en un cuentagotas para ojos de manera que un individuo puede instilar una, dos o más gotas en uno o ambos de sus ojos de manera regular o según se necesite. Tras la instilación, la emulsión normalmente se gelificará sobre la superficie de la

córnea del ojo permitiendo efectos terapéuticos más significativos tales como ayuda en la administración de lípidos a la superficie ocular.

- 5 Ventajosamente, la estabilidad de la emulsión de aceite en agua de la presente invención puede facilitar la lubricación y/o la administración de lípidos (por ejemplo, agentes terapéuticos lipídicos) a la superficie ocular. Estos lípidos pueden ayudar en la estabilización de la película de lágrima y/o pueden proporcionar ventajas terapéuticas alternativas al ojo. Además, el polímero mucoadhesivo puede ayudar al tiempo de permanencia de las emulsiones en el ojo de manera que las emulsiones puedan ser más eficaces.

### Ejemplos

TABLA I

COMPONENTE	PORCENTAJE DE CONCENTRACIÓN, P/V
Policuaternio-1	0,001+10%*
HP-Guar	0,05
Aceite mineral	1,0
Ácido bórico	1,0
Fosfolípido aniónico	0,005
Estearato de polioxilo 40	0,38
Triestearato de sorbitano	0,29
Propilenglicol	0,6
Sorbitol	0,7
Edetato de disodio	0,025
Hidróxido de sodio	Ajustar pH a 7,0
Ácido clorhídrico	Ajustar pH a 7,0
Agua purificada	CSP 100

- 10 La tabla 1 anterior es una formulación para una emulsión a modo de ejemplo según la presente invención. Se entiende que los porcentajes en peso/volumen en la tabla I pueden variarse en  $\pm$  el 10%,  $\pm$  el 20%,  $\pm$  el 30%,  $\pm$  el 90% de los porcentajes en peso/volumen o más y que las varianzas pueden usarse específicamente para crear intervalos para los componentes de la presente invención. Por ejemplo, un porcentaje en peso/volumen de componente del 10% con una varianza de  $\pm$  el 20% significa que el componente puede tener un intervalo de
- 15 porcentaje en peso/volumen del 8 al 12% en p/v.

TABLA II

Componentes	Intervalo de concentración típico para las pruebas
Policuaternio-1	0-0,001%
Aceite mineral	1
HP-Guar	0,05-0,18
Estearato de polioxilo 40	0,19-0,38
Triestearato de sorbitano	0,15-0,29
Fosfolípido aniónico	0-0,1
Ácido bórico	1,0
Sorbitol	0,7
Propilenglicol	0,6
ZnCl <sub>2</sub>	0-0,0015

- 20 La tabla 2 anterior es una formulación para una emulsión a modo de ejemplo según la presente invención. Se entiende que los porcentajes en peso/volumen en la tabla I pueden variarse en  $\pm$  el 10%,  $\pm$  el 20%,  $\pm$  el 30%,  $\pm$  el 90% de los porcentajes en peso/volumen o más y que las varianzas pueden usarse específicamente para crear intervalos para los componentes de la presente invención. Por ejemplo, un porcentaje en peso/volumen de componente del 10% con una varianza de  $\pm$  el 20% significa que el componente puede tener un intervalo de
- 20 porcentaje en peso/volumen del 8 al 12% en p/v.

**REIVINDICACIONES**

1. Emulsión oftálmica, comprendiendo la emulsión:
  - agua que forma una fase acuosa;
  - aceite que forma una fase oleosa;
- 5 un tensioactivo hidrófilo que tiene un valor de HLB de al menos 8;
- un tensioactivo hidrófobo que tiene un valor de HLB de por debajo de 8;
- un fosfolípido cargado;
- borato; y
- un polímero de galactomanano mucoadhesivo;
- 10 en la que:
  - i. la fase oleosa está en gotitas dentro de la fase acuosa y las gotitas tienen un diámetro promedio que no es mayor de aproximadamente 1000 nm, pero es al menos 10 nm, en la que el diámetro promedio se corresponde con el 90% de la distribución de sub tamaños acumulativa en volumen medida usando un analizador de tamaño de partícula Microtrac S3500 (versión de software 10.3.1); y
  - 15 ii. el borato y el polímero de galactomanano actúan conjuntamente para formar un gel tras la instilación de la emulsión en un ojo de un individuo.
2. Emulsión según la reivindicación 1, en la que el aceite es un hidrocarburo seleccionado de aceite mineral, aceite de parafina y vaselina.
3. Emulsión según la reivindicación 1 ó 2, en la que el aceite es al menos el 0,1% en p/v y no mayor del 5% en p/v, preferiblemente al menos el 0,8% en p/v y no mayor del 1,5% en p/v de la emulsión.
- 20 4. Emulsión según las reivindicaciones 1, 2 y 3, en la que el tensioactivo hidrófilo está presente en la emulsión en una cantidad que es al menos el 0,08% en p/v y está presente en la emulsión en una cantidad que no es mayor del 0,8% en p/v, preferiblemente en la que el tensioactivo hidrófilo está presente en la emulsión en una cantidad que es al menos el 0,14% en p/v y está presente en la emulsión en una cantidad que no es mayor del 0,44% en p/v.
- 25 5. Emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tensioactivo hidrófilo es estearato de polioxietileno 40.
6. Emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tensioactivo hidrófobo está presente en la emulsión en una cantidad que es al menos el 0,11% en p/v y está presente en la emulsión en una cantidad que no es mayor del 2,0% en p/v, preferiblemente en la que el tensioactivo hidrófobo está presente en la emulsión en una
- 30 cantidad que es al menos el 0,16% en p/v y está presente en la emulsión en una cantidad que no es mayor del 0,62% en p/v.
7. Emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tensioactivo hidrófobo es un triestearato de sorbitano.
8. Emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el polímero de galactomanano mucoadhesivo se selecciona del grupo que consiste en guar e hidroxipropil-guar.
- 35 9. Emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el polímero de galactomanano mucoadhesivo está presente en la emulsión a una concentración de al menos el 0,01% en p/v, pero no mayor del 1,0% en p/v, preferiblemente de al menos el 0,01% en p/v, pero no mayor del 0,08% en p/v.
10. Emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el fosfolípido cargado es un fosfolípido aniónico denominado dimiristoilfosfatidilglicerol.
- 40 11. Emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el fosfolípido está presente en la

emulsión en una concentración de desde el 0,05 hasta el 7,0 por ciento en peso.

12. Emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un sistema de tampón borato/poliol.

5 13. Emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un compuesto de amonio cuaternario polimérico como conservante anti-microbiano.

14. Emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la fase oleosa está en gotitas dentro de la fase acuosa y las gotitas tienen un diámetro promedio que no es mayor de 500 nm, pero es de al menos 100 nm, en la que el diámetro promedio se corresponde con el 90% de la distribución de sub tamaños acumulativa en volumen medida usando un analizador de tamaño de partícula Microtrac S3500 (versión de software 10.3.1).

10 15. Emulsión según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para su uso en un método que comprende:  
instilar la emulsión en un ojo de un mamífero.

16. Emulsión según la reivindicación 15, en la que el mamífero es un ser humano y la emulsión se instila como gotas a partir de un cuentagotas para ojos.

17. Método de formación de una emulsión según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende:

15 formar una primera mezcla mezclando el aceite y los tensioactivos a una temperatura elevada para formar una mezcla de fase oleosa;

formar una segunda mezcla mezclando el fosfolípido aniónico en agua purificada a una temperatura elevada para formar una mezcla de fase acuosa;

20 mezclar la mezcla de fase oleosa y la mezcla de fase acuosa a una temperatura elevada y posteriormente homogeneizar la mezcla de fase oleosa con la mezcla de fase acuosa para formar una emulsión inicial; y

formar una tercera mezcla mezclando el polímero de galactomanano con agua y ajustando el pH según se necesite para formar una suspensión espesa de polímero de galactomanano; y

mezclar la suspensión espesa de polímero de galactomanano con la emulsión inicial para formar una emulsión potenciada de polímero; y

25 formar una cuarta mezcla mezclando cualquier combinación de lo siguiente para formar una disolución de sal: borato, poliol, conservante y cualquier otro componente; y

mezclar la disolución de sal con la emulsión potenciada seguido por la adición de una cantidad suficiente (C.S.) de agua y ajuste de pH.