(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 796 116**

(51) Int. CI.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2007 PCT/EP2007/064489**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2008 WO08074885**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007 E 07858100 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 2129364**

(54) Título: **Procedimiento para la fabricación de emulsiones oftálmicas de tipo aceite en agua**

(30) Prioridad:

21.12.2006 US 876200 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2020

(73) Titular/es:

SANTEN SAS (100.0%)
1, rue Pierre Fontaine, Bâtiment Genavenir IV
91000 Evry, FR

(72) Inventor/es:

LAMBERT, GRÉGORY;
LALLEMAND, FRÉDÉRIC;
RABINOVICH-GUILATT, LAURA;
CANDILLON, PASCAL y
LAFOSSE, JULIEN

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

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

Procedimiento para la fabricación de emulsiones oftálmicas de tipo aceite en agua

Solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de patente con número de serie 60/876,200, depositada el 21 de diciembre de 2006 y titulada "Procedimiento para la fabricación de grandes volúmenes de una emulsión oftálmica de tipo aceite en agua".

Antecedentes de la invención

Las emulsiones de tipo aceite en agua se utilizan ampliamente en productos oftálmicos. Las preparaciones típicas de las emulsiones de tipo aceite en agua implican la disolución de componentes solubles en agua en una fase acuosa y la disolución de componentes solubles en aceite en una fase oleosa. A continuación, la fase oleosa se dispersa enérgicamente en la fase acuosa, por ejemplo, mezclando a varios miles de revoluciones por minuto (r.p.m) durante minutos o varias horas. Este proceso se denomina emulsificación. La emulsificación es un proceso que consume energía, en el que se invierten energías térmicas y cinéticas a fin de dispersar la fase oleosa en numerosas gotitas de muy pequeño tamaño, pero de gran superficie total.

La comodidad ocular es de importancia crítica para el éxito comercial de los productos oftálmicos. Las emulsiones que contienen una alta concentración de aceite (*es decir*, generalmente más del 6 % de aceite v/v) son demasiado incómodas para ser adecuadas para usos oftálmicos. Por lo tanto, la industria oftálmica produce emulsiones de tipo aceite en agua altamente diluidas.

La producción de grandes volúmenes de emulsiones oftálmicas diluidas de tipo aceite en agua requiere una inversión significativa en bienes de capital y consume tiempo y energía. La emulsificación de tamaños de lote grandes requiere un gran aporte de energía, ya que sólo una pequeña cantidad de la energía invertida se utiliza realmente para emulsionar el aceite, mientras que la mayor parte de la energía se disipa en el gran volumen de la fase acuosa. Además, el rendimiento de la emulsificación no suele ser óptimo.

Para grandes volúmenes, este procedimiento subóptimo anteriormente descrito da lugar a procedimientos de emulsificación muy largos con un potencial impacto negativo en la estabilidad química de los componentes de la emulsión.

Por lo tanto, todavía existe una necesidad en la técnica de nuevos enfoques para la preparación de emulsiones de tipo aceite en agua para aplicaciones oftálmicas. Es particularmente deseable el desarrollo de procedimientos de preparación que superen los problemas y limitaciones anteriormente mencionados, asociados con los procedimientos actualmente utilizados.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a una estrategia mejorada para la preparación de emulsiones de tipo aceite en agua listas para diluir. En particular, se proporcionan procedimientos de preparación que pueden realizarse utilizando equipos adecuados para tamaños de lote pequeños y medianos. En comparación con los procedimientos actualmente disponibles, los procedimientos proporcionados en la presente solicitud muestran rendimientos satisfactorios, requieren cantidades limitadas de energía y tiempos de procesamiento razonables.

Más específicamente, la presente invención pertenece al campo de procedimientos para la fabricación de microemulsiones o submicroemulsiones oftálmicas de tipo aceite en agua. Tales procedimientos generalmente comprenden etapas de: (1) fabricación de un preconcentrado de una emulsión, y (2) dilución de dicha emulsión preconcentrada con una solución acuosa diluyente para obtener la emulsión de tipo aceite en agua deseada.

La presente invención se refiere a procedimientos para la fabricación de emulsiones oftálmicas de tipo aceite en agua que comprenden las etapas de: (1) fabricación de un preconcentrado de una emulsión, y (2) dilución de dicha emulsión preconcentrada con entre 2 y 50 volúmenes de una solución acuosa diluyente; donde el preconcentrado tiene un contenido en aceite de entre el 6 % y el 50 % v/v, preferiblemente de entre el 6 % y el 30 %, más preferiblemente de entre el 10 % y el 20 %.

Según una realización de la invención, el preconcentrado se presenta en forma de una emulsión, que puede ser una emulsión catiónica, una emulsión aniónica o una emulsión no iónica. En ciertas realizaciones preferidas, un preconcentrado de la presente invención es un preconcentrado de emulsión catiónica.

Los procedimientos según la presente invención tienen como objetivo fabricar microemulsiones o submicroemulsiones termodinámicamente estables de tipo aceite en agua que contengan gotitas dispersas, preferiblemente de un tamaño medio generalmente de más de alrededor de 10 nm y menos de alrededor de 500 nm. Por ejemplo, el tamaño medio de las gotitas puede ser de más de alrededor de 10 nm y menos de alrededor de 300 nm, preferiblemente de menos de alrededor de 200 nm.

En ciertas realizaciones preferidas, las microemulsiones o submicroemulsiones obtenidas mediante un procedimiento de la presente invención son estables durante períodos de tiempo de más de alrededor de 12 meses, preferiblemente de más de alrededor de 24 meses, y más preferiblemente, de más de alrededor de 36 meses.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a procedimientos para la fabricación de preconcentrados de emulsiones oftálmicas de tipo aceite en agua, preferiblemente de microemulsiones o submicroemulsiones oftálmicas de tipo aceite en agua. Tales procedimientos generalmente comprenden generalmente una etapa de emulsificación de una fase oleosa con una fase acuosa y al menos un agente tensioactivo para obtener un preconcentrado de una emulsión de tipo aceite en agua. Un preconcentrado preparado mediante tal procedimiento generalmente tiene un contenido en aceite que es más alto que el contenido en aceite de la emulsión final de tipo aceite en agua preparada por dilución del preconcentrado. Según una realización preferida, un preconcentrado de la presente invención no es adecuado para la administración directa en el ojo de un paciente, pero se vuelve adecuado para el uso oftálmico después de la dilución.

Más específicamente, en los procedimientos de la presente invención, se produce un preconcentrado de una emulsión deseada de tipo aceite en agua emulsionando una fase oleosa que comprende al menos un aceite, con una fase acuosa y al menos un agente tensioactivo que es tiloxapol; donde la fase oleosa comprende al menos un aceite adecuado para uso oftálmico seleccionado de TCM y aceites minerales; donde el preconcentrado obtenido tiene un contenido en aceite de entre el 6 % y el 50 % v/v, preferiblemente de entre el 6 % y el 30 %, más preferiblemente de entre el 10 % y el 20 %; y donde la etapa de emulsificación se realiza utilizando molinos coloidales, homogeneizadores de rotor/estator, homogeneizadores de alta presión, homogeneizadores por ultrasonidos, mezcladores de alto cizallamiento o una combinación de los mismos. Los aceites adecuados para uso oftálmico incluyen, por ejemplo, aceite de ricino, TCM, aceites vegetales, aceites minerales y cualquier combinación de estos aceites que sea adecuada para su administración en el ojo. En ciertas realizaciones, el equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB) medio del agente tensioactivo o agentes tensioactivos es ventajosamente sustancialmente igual al requisito de emulsión de HLB o HLB medio del aceite o aceites de la fase oleosa que se utilizan en el procedimiento de preparación.

En ciertas realizaciones, la fase oleosa puede comprender una o más sustancias farmacéuticamente activas, incluidos profármacos. Por ejemplo, las sustancias farmacéuticamente activas se pueden seleccionar del grupo compuesto por antibióticos, agentes antivirales, antifúngicos, agentes reductores de la presión intraocular, agentes antiinflamatorios, esteroides, compuestos antialérgicos, compuestos antiangiogénicos, agentes biológicos, agentes inmunomoduladores, citostáticos, antioxidantes, compuestos de filtro UV, ácidos grasos y similares.

Una ventaja de los procedimientos proporcionados por la presente invención es que permiten la producción de grandes volúmenes de emulsiones sin tener que aumentar la escala de la etapa de emulsificación.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a procedimientos para preparar una emulsión oftálmica de tipo aceite en agua deseada diluyendo un preconcentrado obtenido como se ha descrito anteriormente. Tales procedimientos incluyen la dilución de un volumen de un preconcentrado con entre 2 y 50 volúmenes de una solución acuosa diluyente, de forma que la emulsión oftálmica de tipo aceite en agua resultante tiene un contenido en aceite de 5 % v/v o menos, preferentemente de 3% v/v o menos, más preferiblemente de 2 % v/v o menos, incluso más preferiblemente de 1 % v/v o menos. Preferiblemente, la dilución se realiza utilizando 2 volúmenes de solución acuosa diluyente por 1 volumen del preconcentrado. Más preferiblemente, la dilución se realiza utilizando 10 volúmenes de solución acuosa diluyente por 1 volumen del preconcentrado.

Una ventaja de tales procedimientos de la invención es que las emulsiones de tipo aceite en agua obtenidas por dilución de los preconcentrados se forman con un aporte de energía menor que el que se requiere en los procedimientos actualmente utilizados.

En ciertas realizaciones, la solución acuosa diluyente comprende tensioactivos y/o aditivos, por ejemplo, agentes de tonicidad, agentes viscosantes, agentes tamponantes, conservantes, antioxidantes, colorantes o una solución micelar. Alternativa o adicionalmente, la solución acuosa diluyente comprende cloruro de benzalconio. Alternativa o adicionalmente, la solución acuosa diluyente comprende uno o más agentes terapéuticos solubles en agua.

En otro aspecto, la presente invención proporciona preconcentrados de emulsiones oftálmicas de tipo aceite en agua

preparadas según un procedimiento de la invención. En el contexto de la presente invención, un preconcentrado se define como una emulsión que puede formar una emulsión diluida por dilución que puede formar una emulsión (por ejemplo, una microemulsión o submicroemulsión) por dilución en un medio acuoso, preferiblemente en dilución de 1:1 a 1:50 (v/v), más preferiblemente en dilución de 1:2 a 1:10 (v:v). Por lo tanto, un preconcentrado puede estar en forma líquida o en forma de gel, o en cualquier forma adecuada en vista de su posterior dilución en un medio acuoso. En el sentido de esta invención, un preconcentrado es una emulsión que comprende un contenido en aceite más alto que el contenido en aceite de la emulsión oftálmica de tipo aceite en agua final. En ciertas realizaciones, un preconcentrado de una emulsión de tipo aceite en agua no es adecuado para su administración a un paciente.

En ciertas realizaciones, un preconcentrado de la presente invención comprende gotitas con un tamaño sustancialmente igual a la medida de las gotitas de la emulsión oftálmica de tipo aceite en agua final, por ejemplo, mayor que alrededor de 10 nm y menor que alrededor de 500 nm, menor que alrededor de 300 nm, o preferiblemente menor que alrededor de 200nm, preferiblemente menor que alrededor de 150 nm, típicamente menor que alrededor de 100 nm.

En ciertas realizaciones, un preconcentrado de la presente invención es estable durante periodos de más de 24 horas, preferiblemente de más de 3 días, más preferiblemente de más de 7 días.

Estos y otros objetos, ventajas y características de la presente invención se harán evidentes para los expertos en la materia tras la lectura de la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas.

Breve descripción de los dibujos

La **figura 1** es un esquema que muestra el procedimiento de composición utilizado en la preparación de la emulsión de ciclosporina A, como se describe en el Ejemplo 1.

La **figura 2** es un esquema que muestra el procedimiento de composición utilizado en la preparación de una emulsión que no comprende un ingrediente farmacéuticamente activo, como se describe en el Ejemplo 2.

La **figura 3** es un esquema que muestra el procedimiento de composición utilizado en la preparación de una emulsión de Nafazolina, como se describe en el Ejemplo 3.

Definiciones

A efectos de conveniencia, a continuación, se presentan las definiciones de una diversidad de términos usados a lo largo de la memoria descriptiva.

El término "oftálmico", como se usa en el presente documento en relación con una composición o emulsión, se refiere a una composición o emulsión destinada a ser administrada en el ojo de un sujeto y que presenta un efecto farmacéutico.

Los términos "sujeto" e "individuo" se usan en el presente documento de manera intercambiable. Se refieren a un ser humano u otro mamífero (por ejemplo, un ratón, una rata, un conejo, un perro, un gato, un bovino, un cerdo, una oveja, un caballo o un primate) que pueden padecer o son susceptibles a una enfermedad o afección ocular, pero pueden o no tener la enfermedad o afección. En muchas realizaciones, el sujeto es un ser humano. Los términos "individuo" y "sujeto" no representan una edad en particular y, por lo tanto, abarcan a adultos, niños y recién nacidos.

El término "enfermedad o afección ocular" se refiere a cualquiera de una amplia diversidad de afecciones oculares tales como glaucoma, afecciones inflamatorias oculares tales como queratitis, uveítis, inflamación ocular, inflamación postquirúrgica, alergia e infecciones oculares del síndrome del ojo seco, alergias oculares, infecciones oculares, crecimiento canceroso, crecimiento de neovasos originados en la córnea, edema retiniano, edema macular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, enfermedades degenerativas de la retina (degeneración macular, distrofias retinianas), enfermedades de la retina asociadas con la proliferación glial, y similares.

El término "tratamiento" se usa en el presente documento para caracterizar un método o proceso que tiene como objetivo (1) retrasar o prevenir la aparición de una enfermedad o afección (en particular una afección o afección ocular); (2) ralentizar o detener el avance, el empeoramiento o el deterioro de los síntomas de la enfermedad o afección; (3) lograr una mejoría de los síntomas de la enfermedad o afección; o (4) curar la enfermedad o afección. Se puede administrar un tratamiento antes de la aparición de la enfermedad o afección, para una acción profiláctica o preventiva. Como alternativa o adicionalmente, se puede administrar un tratamiento después del inicio de la enfermedad o afección, para una acción terapéutica.

Una "composición farmacéutica" se define en el presente documento como una cantidad eficaz de una emulsión oftálmica de la invención, y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz", se refiere a cualquier cantidad de un compuesto, agente o composición que sea suficiente para cumplir su propósito o propósitos previstos, por ejemplo, una respuesta biológica o medicinal deseada en un tejido, sistema o sujeto. Por ejemplo, en ciertas realizaciones de la presente invención, el propósito o propósitos pueden ser: ralentizar o detener el avance, empeoramiento o deterioro de los síntomas de una enfermedad o afección ocular, para lograr una mejoría de los síntomas de la enfermedad o afección, y/o para curar la enfermedad o afección. La determinación de una cantidad eficaz está dentro de la experiencia habitual en la técnica de las ciencias farmacéuticas y la medicina, ya que puede depender de diversos factores biológicos o variaciones individuales y de la respuesta a los tratamientos.

El término "portador o excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio portador que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del principio o principios activos y que no es excesivamente tóxico para el huésped a una concentración en la que se administra. El término incluye disolventes, medios de dispersión, agentes antibacterianos y antimicóticos, agentes isotónicos, agentes retardantes de la adsorción y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica (véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", E.W. Martin, 18ª edición, 1990, Mack Publishing Co.: Easton, PA).

Los términos "agente terapéutico", "fármaco" y "sustancia farmacéuticamente activa" se usan en el presente documento de manera intercambiable. Se refieren a una sustancia, molécula, compuesto, agente, factor o composición eficaz en el tratamiento de una enfermedad o afección.

El término "profármaco" tiene en el presente documento su significado comprendido y se refiere a un compuesto farmacéuticamente inactivo que actúa como un fármaco precursor que, después de la administración, se convierte y/o libera el fármaco farmacéuticamente activo. La conversión o liberación puede producirse *a través de* un proceso químico o fisiológico (*por ejemplo,* tras ser llevado a un pH fisiológico o a través de la actividad enzimática). La conversión o liberación puede producirse antes, durante o después de la adsorción, o en un sitio específico del cuerpo.

Los términos "aproximadamente" y "alrededor de", como se usan en el presente documento en referencia a un número, generalmente incluyen números que se encuentran dentro de un intervalo del 10 % en cualquier dirección del número (mayor que o menor que el número), a menos que se indique de otro modo o sea evidente de otro modo a partir del contexto (excepto cuando tal número exceda un valor posible).

El término "tópico", cuando se usa en el presente documento para caracterizar el suministro, la administración o la aplicación de una composición de la presente invención, pretende especificar que la composición se suministra, se administra o se aplica directamente en el sitio de interés (*es decir,* al ojo) para un efecto localizado. La administración tópica se puede realizar sin ninguna absorción significativa de los componentes de la composición en el torrente circulatorio del sujeto (para evitar un efecto sistémico). Alternativamente, la administración tópica puede provocar al menos cierta absorción de componentes de la composición en el flujo sanguíneo del sujeto.

Los términos "agente tensioactivo" y "tensioactivo" se utilizan indistintamente en el presente documento. Tienen el significado que se entiende en la técnica y se refieren a agentes que disminuyen la tensión superficial de un líquido, permitiendo una más fácil propagación, y/o que disminuyen la tensión interfacial entre dos líquidos. Los tensioactivos son, generalmente, compuestos orgánicos que son anfifáticos (*es decir,* contienen tanto grupos hidrofóbicos, llamados colas, como grupos hidrofílicos, llamados cabezas).

Descripción detallada de ciertas realizaciones preferidas

Como se mencionó anteriormente, la presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de emulsiones de tipo aceite en agua que tienen la ventaja de producir emulsiones adecuados para su uso en aplicación oftálmicas con rendimientos satisfactorios y en tiempos razonables, y que pueden realizarse utilizando equipos adecuados para tamaños de lote pequeños y medianos.

I - Procedimientos para la preparación de emulsiones de tipo aceite en agua

Los procedimientos por la presente invención generalmente comprenden etapas de: (1) fabricación de un preconcentrado de una emulsión de tipo aceite en agua, y (2) dilución del preconcentrado obtenido en la etapa (1) con una fase acuosa diluyente para obtener una emulsión de tipo aceite en agua que pueda utilizarse en aplicaciones oftálmicas.

A. Procedimientos para la preparación de emulsiones oftálmicas de tipo aceite en agua

Los procedimientos para la fabricación de un preconcentrado de una emulsión de tipo aceite en agua según la presente descripción comprenden generalmente una etapa de emulsificación de una fase oleosa con una fase acuosa y al menos un agente tensoactivo para obtener el preconcentrado. En tales procedimientos, la fase oleosa comprende al menos un aceite adecuado para uso oftálmico.

Los procedimientos para la fabricación de un preconcentrado de una emulsión de tipo aceite en agua según la presente invención comprenden una etapa de:

emulsificación de una fase oleosa con una fase acuosa y al menos un agente tensioactivo que es tiloxapol para obtener el preconcentrado,

donde la fase oleosa comprende al menos un aceite adecuado para uso oftálmico seleccionado de TCM y aceites minerales;

donde el preconcentrado obtenido tiene un contenido en aceite de entre el 6 % y el 50 % v/v, preferiblemente de entre el 6 % y el 30 %, más preferiblemente de entre el 10 % y el 20 %; y

donde la emulsificación se realiza utilizando molinos coloidales, homogeneizadores de rotor/estator, homogeneizadores de alta presión, homogeneizadores por ultrasonidos, mezcladores de alto cizallamiento o una combinación de los mismos.

En los procedimientos de la presente descripción, la etapa de emulsificación puede realizarse mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo, pero son limitación, procedimientos que utilizan molinos coloidales, homogeneizadores de rotor/estator, homogeneizadores de alta presión y homogeneizadores por ultrasonido. En general, la etapa de emulsificación requiere un aporte de energía menor que el que se requiere en los procedimientos actualmente utilizados para la preparación de una emulsión oftálmica diluida de tipo aceite en agua. En ciertas realizaciones, la etapa de emulsificación requiere un aporte de energía entre 2 y alrededor de 50 veces menor que el que se requiere en los procedimientos actualmente disponibles. Por ejemplo, el aporte de energía puede ser entre alrededor de 2 y alrededor de 10 veces menor, entre alrededor de 5 y alrededor de 25 veces menor, o entre alrededor de 10 y alrededor de 50 veces menor.

Los aceites adecuados para uso oftálmico incluyen, pero sin limitación, aceite de ricino, TCM, aceites vegetales, aceites minerales y cualquier combinación de estos aceites que sea bien tolerada en la zona del ojo. Como se utiliza en el presente documento, el término "TCM" se refiere a triglicéridos de cadena media. Los triglicéridos de cadena media generalmente tienen una alta solubilidad en agua, no son significativamente susceptibles a la oxidación y son bien adecuados para aplicaciones oftálmicas. Los ejemplos de aceites vegetales incluyen, pero sin limitación, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen de trigo, de oliva, de palma, de soja y de sésamo. Los ejemplos de aceites minerales incluyen, pero sin limitación, silicona y parafina.

Los procedimientos de la presente descripción dan como resultado un preconcentrado con un contenido en aceite de entre alrededor del 3 % y alrededor del 50 % v/v. Los procedimientos de la presente invención dan como resultado un preconcentrado con un contenido en aceite de entre alrededor del 6 % y alrededor del 50 % v/v. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los procedimientos de la presente descripción dan como resultado un preconcentrado con un contenido en aceite de entre alrededor del 6 % y alrededor del 30 % v/v. En otras realizaciones, los procedimientos de la presente descripción dan como resultado un preconcentrado con un contenido en aceite de entre alrededor del 10 % y alrededor del 20 % v/v.

En los procedimientos de la presente invención, la etapa de emulsificación que conduce a la formación de un preconcentrado se realiza en presencia de una fase oleosa, una fase acuosa y, al menos, un agente tensioactivo (o tensioactivo). Los tensioactivos adecuados para su uso en los procedimientos de la presente invención comprenden tiloxapol y pueden incluir opcionalmente tensioactivos no iónicos, tensioactivos catiónicos o tensioactivos aniónicos adicionales. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos adicionales que pueden utilizarse en los procedimientos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, poloxámeros, polisorbatos (*por ejemplo,* polisorbato 80), derivados del aceite de ricino de polioxietileno, derivados de cromóforos (*por ejemplo,* cromóforo EL y cromóforo RH), ésteres de sorbitán, estearatos de polioxilo, cromóforos (*por ejemplo,* cromóforo EL y cromóforo RH) y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de tensioactivos catiónicos que son adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero sin limitación, alquilaminos primarios C_{10}-C_{24}, aminas alifáticas terciarias, compuestos de amonio cuaternario seleccionados del grupo que comprende haluro de lauralconio, cetrimida, haluro de hexadeciltrimetilamonio, haluro de tetradeciltrimetilamonio, haluro de dodeciltrimetilamonio, haluro de cetrimonio, haluro de bencetonio, haluro de behenalconio, haluro de cetalconio, haluro de cetetildimonio, haluro de cetilpiridinio, haluro de benzododecinio, haluro de cloruro de metenamina, haluro de miristalconio, haluro de estearalconio o una mezcla de dos o más de los mismos,

siendo el haluro preferiblemente cloruro o bromuro, lípidos catiónicos, aminoalcoholes, sales de biguanida seleccionadas del grupo que comprende o consiste en clorhexidina y sales de la misma, poliaminopropil biguanida, fenformina, alquilbiguanida o una mezcla de dos o más de las mismas, compuestos catiónicos seleccionados de 1,2-dioleil-3-trimetil-amoniopropano, 1,2-dioleoyl-sn-glicerofosfatidil-etanolamina, glicolípidos catiónicos o derivados del colesterol catiónico y cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos que son adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero sin limitación, lecitina, sales biliares, ácidos grasos y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones, el equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB) medio del agente tensioactivo o agentes tensioactivos es del orden del HLB requerido o del HLB medio (RLHB) del aceite o aceites de la fase oleosa utilizados para la preparación de un preconcentrado. Preferiblemente, el valor RLHB del aceite o aceites de la fase oleosa y el valor HLB del agente tensioactivo o agentes tensioactivos son sustancialmente iguales. Como se utiliza en el presente documento, el término "equilibrio hidrofílico-lipofílico o HLB" tiene el significado que se entiende en la técnica. Cuando se utiliza en referencia a un tensioactivo, se refiere a una medida del grado en que el tensioactivo es hidrófilo o lipófilo que se determina mediante el cálculo de valores para las distintas regiones de la molécula. El significado del valor HLB y del valor RHLB se examina, por ejemplo, en "Encyclopedia of Emulsion Technology", P. Becher (Ed.), 1983, Marcel Dekker, 1: 217-220.

En ciertas realizaciones, la fase oleosa utilizada en la preparación de un preconcentrado según la presente invención comprende, además, al menos una sustancia farmacéuticamente activa o un profármaco. Preferiblemente, las sustancias farmacéuticamente activas (o profármacos) son solubles en la fase oleosa.

Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente activas o profármacos que pueden utilizarse en la práctica de la presente invención incluyen, pero sin limitación, antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos, carbacefem, carbapenems, macrólidos, cefalosporinas, glicopéptidos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas y similares); agentes antivirales (*por ejemplo,* cidofovir, ganciclovir, valaciclovir o aciclovir); antifúngicos (*por ejemplo,* , antibióticos poliénicos, imidazol y triazol, alilaminas); agentes reductores de la presión intraocular (*por ejemplo,* , agonistas alfa-adrenérgicos, bloqueadores beta-adrenérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, cannabinoides, derivados y profármacos); agentes antiinflamatorios, incluidos agentes antiinflamatorios no esteroideos (*por ejemplo,* inhibidores de la COX-2, salicilatos, ácidos 2-arilpropiónicos, ácidos N-arilantranílicos, oxicamas, sulfonanilidas, derivados de las pirazolidinas, ácidos arilalcánicos, ácidos 3-benzolfenilacéticos y derivados); esteroides (*por ejemplo,* cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisona, fluorometalona, medrysona, betametasona, loteprednol, flumetasona, mometasona, testosterona, metiltestosterona, danazol, beclometasona, dexametasona, dexametasona palmitato, tramcinolona, triamcinolona acetónida, fluocinolona, fluocinolona acetónida, difluprednate); compuestos antialérgicos (*por ejemplo,* olapatadina, ketotifeno, azelastina, epinastina, emedastina, levocabastivo, terfenadina, astemizol y loratadina); compuestos antiangiogénicos (*por ejemplo,* talidomida, inhibidores de VEGF, receptores solubles de VEGF, trampas de VEGF, anticuerpos de VEGF, trampas de VEGF, anticuerpos anti-SIRNA de VEGF); agentes biológicos (*por ejemplo,* anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, oligoaptámeros, aptámeros y fragmentos de genes, oligonucleótidos, plásmidos, ribozimas, ARN pequeños de interferencia, fragmentos de ácido nucleico, péptidos y secuencias antisentido); factores de crecimiento (*por ejemplo,* factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de los fibroblastos, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento neurotrófico ciliar, factor neurotrófico derivado de la glándula glial, NGF, EPO y P1GF); agentes inmunomoduladores (*por ejemplo,* glucocorticoides, fármacos que actúan sobre las inmunofilinas, interferones, opiáceos); citostáticos (*por ejemplo,* agentes alquilantes, antimetabolitos y antibióticos citotóxicos); antioxidantes (*por ejemplo,* alfa-tocoferol, ácido ascórbico, ácido retinoico, luteína y sus derivados, precursores o profármacos); compuestos de filtro UV *(por ejemplo,* benzofenonas); agentes antienrojecimiento (*por ejemplo,* nafazolina, tetrahidrozolina, efedrina y fenilefrina); ácidos grasos (*por ejemplo,* ácidos grasos omega-3) y similares, y cualquier combinación de las mismas.

En ciertas realizaciones, la sustancia farmacéutica activa es un agente antiinflamatorio no esteroide, *por ejemplo,* flurbiprofeno.

Otros ejemplos de sustancias farmacéuticamente activas o profármacos que pueden utilizarse en la práctica de la presente invención incluyen, pero sin limitación, sustancias activas antiglaucoma que pueden seleccionarse entre betabloqueantes (*por ejemplo,* levobunolol, befundol, metipranolol, forskolin, cartrolol, timolol); inhibidores de la anhidrasa carbónica (*por ejemplo,* brinzolamida, dorzolamida, acetazolamida, metazolamida, diclorofenamida); simpaticomiméticos (*por ejemplo,* brimonidina, apraclonidina, dipivefrina, epinefrina); parasimpaticomiméticos (*por ejemplo,* pilocarpina); o inhibidores de la colinesterasa (*por ejemplo,* fisostigmina, ecotofato y/o sus derivados y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos).

Otros ejemplos de sustancias farmacéuticamente activas o profármacos que pueden utilizarse en la práctica de la presente invención incluyen, pero sin limitación, prostaglandinas, preferiblemente análogos de prostaglandina $F_{2\alpha}$

como, por ejemplo, latanoprost, isopropilo unoprostone, travoprost, bimatoprost, tafluprost, 8-isoprostaglandina E2, o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, la sustancia farmacéuticamente activa puede ser latanoprost.

Otros ejemplos de sustancias farmacéuticamente activas o profármacos que pueden utilizarse en la práctica de la presente invención incluyen, pero sin limitación, corticoesteroides y profármacos de los mismos que sean adecuados para uso oftálmico. Los ejemplos de corticosteroides incluyen, pero sin limitación, betametasona, budenosida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona. En ciertas realizaciones, la fase oleosa utilizada para preparar un preconcentrado según la presente invención comprende un profármaco de un corticosteroide, por ejemplo, un profármaco de dexametasona, *por ejemplo,* palmitato de dexametasona.

La cantidad de sustancia(s) farmacéuticamente activa(s) incluida(s) en la fase oleosa es generalmente tal que la cantidad de sustancia(s) activa(s) en la emulsión oftálmica final de tipo aceite en agua está comprendida entre alrededor del 0,001 % y el 3 %.

En ciertas realizaciones, los preconcentrados preparados según un procedimiento de la presente invención comprenden gotitas que tienen un tamaño medio mayor que alrededor de 10 nm y menor que alrededor de 500 nm, preferiblemente menor que alrededor de 300 nm, o menor que alrededor de 200 nm. En ciertas realizaciones preferidas, el tamaño medio de las gotitas de un preconcentrado según la invención es sustancialmente el mismo que el tamaño medio de las gotitas de la emulsión oftálmica de tipo aceite en agua preparada a partir del mismo.

En ciertas realizaciones, los preconcentrados preparados según un procedimiento de la presente invención son estables durante periodos de más de 24 horas, preferiblemente de más de 3 días, más preferiblemente de más de 7 días.

Los preconcentrados preparados según los procedimientos de la presente invención pueden estar en cualquier forma que sea adecuada para su posterior dilución en un medio acuoso. Así, en ciertas incorporaciones, un preconcentrado de la invención está en forma líquida. En otras realizaciones, un preconcentrado está en forma de gel.

Un preconcentrado de la invención está en forma de emulsión, que puede ser una emulsión catiónica (*es decir,* una composición que comprende partículas coloides con potencial zeta positivo), una emulsión aniónica (*es decir,* una composición que comprende partículas coloides con potencial zeta negativo) o una emulsión no iónica (*es decir,* una composición que comprende partículas coloides con potencial zeta nulo). Como se conoce en la técnica, el potencial zeta es una medida de la magnitud de repulsión o atracción entre partículas. El potencial zeta no se puede medir directamente, pero se puede calcular utilizando modelos teóricos y una movilidad electroforética determinada experimentalmente o movilidad electroforética dinámica. Como se conoce en la técnica, la movilidad electroforética se puede determinar utilizando microelectroforesis o dispersión de luz electroforética. En ciertas realizaciones preferidas, un preconcentrado está preferiblemente en forma de emulsión catiónica.

En muchas realizaciones, los preconcentrados producidos mediante procedimientos de la invención presente no son adecuados para la administración en el ojo de un sujeto, pero se vuelve adecuado para el uso oftálmico después de la dilución con un medio acuoso.

B. Emulsiones oftálmicas de tipo aceite en agua y preparación de las mismas

La presente invención también proporciona procedimientos para la fabricación de emulsiones oftálmicas de tipo aceite en agua. Tales procedimientos generalmente comprenden etapas de: fabricación de un preconcentrado como se describió anteriormente; y dilución de un volumen del preconcentrado con entre 2 y 50 volúmenes de una solución acuosa diluyente, por ejemplo entre 2 y 25 volúmenes, o entre 2 y 10 volúmenes. Como se describió anteriormente, los preconcentrados utilizados en tales procedimientos tienen un contenido en aceite de entre alrededor del 6 % y alrededor del 50 % v/v, *es decir,* entre alrededor del 6 % y alrededor del 30 % v/v o entre alrededor del 10 % y alrededor del 20 % v/v; y comprenden al menos un aceite que es adecuado para su uso en aplicaciones oftálmicas.

En ciertas realizaciones, la fase acuosa diluyente comprende uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes o humectantes, agentes de tonicidad, agentes viscosantes, agentes tamponantes, conservantes, agentes quelantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, colorantes y cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos de agentes emulsionantes son gomas de origen natural, fosfátidos naturales (*por ejemplo,* lecitina de soja, derivados de mono-oleato de sorbitán), ésteres de sorbitán, monoglicéridos, alcoholes grasos (*por ejemplo,* alcohol cetílico, alcohol de oleílico), y ésteres de ácidos grasos (*por ejemplo,* triglicéridos de ácidos grasos, cetoestearilsulfato de sodio). Los agentes emulsionantes pueden estar presentes en una concentración de entre

alrededor del 0,01 % y alrededor del 1 % p/p. En esta sección los porcentajes se indican en peso/peso (p/p) de la emulsión final.

Los ejemplos de agentes tamponantes incluyen ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido hidrogenofosfórico, dietilamina, hidróxido de sodio y clorhidrato de trometano (*es decir,* tris-(hidroximetil)aminometano). Los agentes tamponantes pueden estar presentes en una concentración de entre alrededor de 5 mM y alrededor de 100 m.

Los agentes de suspensión adecuados son, por ejemplo, gomas naturales (*por ejemplo,* acacia, goma arábiga, xantano y tragacanto), celulosas (*por ejemplo,* carboximetil-, hidroxietil-, hidroxipropil- e hidroxipropilmetil-celulosa celulosa), alginatos y quitosanos. Los agentes de suspensión pueden estar presentes en una concentración de entre alrededor del 0,1% a alrededor del 15% p/p.

Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes son fosfátidos de origen natural (*por ejemplo,* lecitina o lecitina de soja), productos de condensación de óxido de etileno con ácidos grasos o con alcoholes alifáticos de cadena larga (*por ejemplo,* estearato de polioxietileno, monooleato de polioxietilen sorbitol y monooleato de polioxietilen sorbitán). Los agentes dispersantes o humectantes pueden estar presentes en una concentración de entre alrededor del 0,001% a alrededor del 5% p/p.

Los ejemplos de agentes de tonicidad incluyen, pero sin limitación, NaCl, glicerol y manitol. Los agentes de tonicidad pueden estar presentes en una concentración de entre alrededor del 0,1% a alrededor del 5% p/p.

Se pueden añadir conservantes a una composición de la invención para prevenir la contaminación microbiana que pueda afectar a la estabilidad de la formulación y/o causar infección en el paciente. Los ejemplos adecuados de conservantes incluyen clorexidina, biguanida polioxietileno, parabenos (tales como metilo, etilo, propilo, *p*-hidroxibenzoato, butilo, isobutilo e isopropilparabeno), sorbato de potasio, ácido sórbico, ácido benzoico, benzoato de metilo, fenoxietanol, bronopolio, bronidox, hidantoína MDM, butilcarbamato de yodopropilo, cloruro de benzalconio, cetrimida y alcohol bencílico. Los conservantes pueden estar presentes en una concentración de entre alrededor del 0,0001% y alrededor del 0,02% p/p.

Los ejemplos de agentes quelantes incluyen EDTA sódico y ácido cítrico. Los agentes quelantes pueden estar presentes en una concentración de entre alrededor del 0,001% y alrededor del 0,1% p/p.

Los agentes antiespumantes normalmente facilitan la fabricación de composiciones, disipan la espuma desestabilizando la interfaz aire-líquido y permiten que el líquido se drene de las bolsas de aire. Los ejemplos de agentes antiespumantes incluyen simeticona, dimeticona, etanol y éter. Los agentes antiespumantes pueden estar presentes en una concentración de entre alrededor del 0,1% y alrededor del 5% p/p.

Los ejemplos de bases de gel o agentes de aumento de la viscosidad son parafina líquida, polietileno, aceites grasos, sílice coloidal o aluminio, glicerol, propilenglicol, carbonato de propileno, polímeros de carboxivinilo, silicatos de magnesio-aluminio, polímeros hidrófilos (tales como, por ejemplo, derivados de almidón o celulosa), hidrocoloides hinchables en agua, carragenanos, hialuronatos, alginatos y acrilatos. Las bases de gel y los agentes de aumento de la viscosidad pueden estar presentes en una concentración de entre alrededor del 0,5 % y alrededor del 10 % p/p.

En ciertas realizaciones, una solución acuosa diluyente utilizada en un procedimiento de la presente invención comprende, alternativamente o adicionalmente, cloruro de benzalconio. El cloruro de benzalconio, un agente catiónico nitrogenado que actúa en la superficie y que pertenece a la familia de los compuestos de amonio cuaternario, es el conservante más utilizado en oftalmología. El cloruro de benzalconio también tiene propiedades de agente catiónico y se utiliza como agente catiónico para emulsiones, especialmente emulsiones oftálmicas.

El cloruro de benzalconio, como suelen suministrarlo los fabricantes que quieren cumplir con la Farmacopea Europea y/o Americana, es una mezcla de cloruros de n-alquil dimetil bencil amonio de diversas longitudes de cadena alquílica. Por ejemplo, FeF Chemicals A/S (Dinamarca) suministra, con la referencia 8100301U (BAK USP/NF), una mezcla de tres cloruros de alquil dimetil bencil amonio que incluye: (1) 60-70 % de cloruro de C_{12}-alquil dimetil bencil amonio (2) 30-40 % de cloruro de C_{14}-alquil dimetil bencil amonio, y menos del 5 % de cloruro de C_{16}-alquil dimetil bencil amonio. El BAK puede estar presente en una concentración de entre alrededor del 0,005 % y alrededor del 0,02 % p/p.

En ciertas realizaciones, una solución acuosa diluyente utilizada en un procedimiento de la presente invención comprende, alternativamente o adicionalmente, al menos un agente terapéutico soluble en agua. Los agentes terapéuticos solubles en agua adecuados se pueden encontrar en una amplia diversidad de clases de fármacos incluyendo, pero sin limitación, analgésicos, anestésicos, relajantes, hormonas, agentes antiinflamatorios, vitaminas, minerales, agentes anti-angiogénicos, agentes de cicatrización de heridas, citocinas, factores de crecimiento, agentes antihistamínicos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, antibióticos, agentes antipruríticos, agentes

antipiréticos y similares.

Las soluciones oftálmicas de tipo aceite en agua preparadas según procedimientos proporcionados en el presente documento generalmente tienen un contenido en aceite del 5 % v/v o menos, preferiblemente del 3 % v/v o menos, más preferiblemente del 2 % v/v o menos, incluso más preferiblemente del 1 % v/v o menos. Generalmente comprenden gotitas que tienen un tamaño medio mayor que alrededor de 10 nm y menor que alrededor de 500 nm, preferiblemente menor que alrededor de 300 nm o menor que alrededor de 200 nm. En ciertas realizaciones preferidas, el tamaño medio de las gotitas de una emulsión de tipo aceite en agua según la invención es sustancialmente el mismo que el tamaño medio de las gotitas del preconcentrado a partir del cual se prepara mediante dilución. En realizaciones preferidas, una emulsión de tipo aceite en agua según la invención es estable durante periodos de más de alrededor de 12 meses, preferiblemente de más de alrededor de 24 meses, o más preferiblemente de más de alrededor de 36 meses.

II - Composiciones farmacéuticas de emulsiones oftálmicas de tipo aceite en agua

Las emulsiones oftálmicas de tipo aceite en agua que se describen en el presente documento pueden administrarse *por sí solas* o en forma de composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de una emulsión de tipo aceite en agua descrita en la presente solicitud y al menos un portador, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Como reconocerán los expertos en la materia, pueden incluirse portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables en la fase acuosa diluyente utilizada en la preparación de la emulsión a partir de un preconcentrado según la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden estar en forma de preparaciones de dosificación líquidas o semisólidas. Por ejemplo, pueden formularse como emulsiones, lociones, linimentos, gelatinas, pomadas, cremas, pastas, geles, hidrogeles, aerosoles, pulverizadores, espumas y similares.

Las composiciones farmacéuticas descritas pueden prepararse según la práctica farmacéutica general (véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", E.W. Martin, 18ª edición, 1990, Mack Publishing Co: Easton, PA y "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", 1988, J. Swarbrick y J.C. Boylan (eds.), Marcel Dekker, Inc: Nueva York).

Los portadores, vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y adecuados para su incorporación en las composiciones de la presente descripción pueden seleccionarse rutinariamente para un uso en particular por los expertos en la materia. Tales portadores, vehículos y excipientes incluyen, pero sin limitación, disolventes, agentes tamponantes, diluyentes inertes, agentes de suspensión, agentes dispersantes o humectantes, conservantes, estabilizadores, agentes quelantes, agentes emulsionantes, agentes antiespumantes, agentes gelificantes, humectantes y similares. Las características de excipientes que se consideran incluyen, pero sin limitación, la biocompatibilidad y la biodegradabilidad en el sitio de administración, compatibilidad con las sustancias farmacéuticamente activas presentes y condiciones de procesamiento, tales como temperatura, presión y similares.

En ciertas realizaciones de la presente descripción, las composiciones farmacéuticas se formulan para proporcionar una liberación local controlada de uno o más componentes de la composición. Se puede emplear cualquier portador, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración en el ojo. Los ejemplos de formulación de liberación lenta incluyen formulaciones de polímeros (como vesículas o liposomas) y micropartículas (como microesferas o microcápsulas).

Puede utilizarse una amplia variedad de materiales biodegradables para proporcionar una liberación controlada de uno o más componentes de las composiciones de la presente divulgación. El material de liberación controlada debe ser biocompatible y degradarse, disolverse o absorberse *in situ* de manera segura y farmacéuticamente aceptable, de forma que el material se elimine del lugar de administración mediante procesos tisulares naturales y en un plazo de tiempo adecuado. El portador de liberación controlada no debe causar ninguna reacción tisular local no deseada ni inducir toxicidad sistémica o local.

Los polímeros biodegradables de liberación controlada adecuados para su utilización en la formulación de composiciones de esta descripción pueden comprender poliláctidos, poliglicólicos, poli(láctido-co-glicólicos), polianhídridos, poliorresinas, policaprolactonas, polisacáridos, polifosfacenos, polímeros proteínicos y sus derivados solubles (como polipéptidos sintéticos biodegradables en gelación, colágeno alquilado y elastina alquilada), derivados solubles de polisacáridos, polipéptidos, poliésteres y poliortoésteres.

El perfil de liberación farmacocinética de estas formulaciones puede ser de primer orden, de orden cero, bifásico o multifásico para proporcionar el efecto terapéutico deseado durante el periodo de tiempo deseado. Un perfil de liberación deseado puede conseguirse utilizando una mezcla de polímeros con distintas tasas de liberación y/o

distintos porcentajes de carga de una sustancia farmacéuticamente activa. Los procedimientos para la fabricación de liposomas, microesferas y microcápsulas son bien conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se pueden formular en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "en forma de dosificación unitaria", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una cantidad físicamente discreta de una emulsión para tratar a un paciente. Sin embargo, se entenderá que el médico tratante decidirá la dosis diaria total de las composiciones de la presente invención dentro del alcance del criterio médico.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención se combinan, se recubren o se incorporan dentro de un dispositivo que se puede aplicar en el ojo, por ejemplo, una lente ocular.

Un preconcentrado y/o la emulsión de tipo aceite en agua resultante pueden esterilizarse mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo, pero sin limitación, mediante calor, por ejemplo, mediante autoclave, o mediante filtrado o filtración, o mediante irradiación, o mediante esterilización por gas. En ciertas realizaciones, el preconcentrado se prepara en condiciones asépticas. En otras incorporaciones, la emulsión final de tipo aceite en agua se esteriliza después de la etapa de dilución. En otras realizaciones, la dilución se realiza en condiciones asépticas. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica para su administración en el ojo de un sujeto es estéril.

III - Indicaciones y administración

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a procedimientos para el tratamiento de enfermedades o afecciones oculares. Tales procedimientos generalmente comprenden una etapa de administración a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de una emulsión oftálmica de tipo aceite en agua obtenida mediante un procedimiento descrito en el presente documento.

La administración puede realizarse mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo administración tópica, administración intraocular y administración periocular.

Las enfermedades o afecciones que se pueden tratar utilizando emulsiones y procedimientos de la presente descripción pueden ser cualquiera de una amplia diversidad de afecciones oculares tales como glaucoma, afecciones inflamatorias oculares tales como queratitis, uveítis, inflamación intraocular, inflamación postquirúrgica, alergia e infecciones oculares del síndrome del ojo seco, alergias oculares, infecciones oculares, crecimiento canceroso, crecimiento de neovasos originados en la córnea, edema retiniano, edema macular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, enfermedades degenerativas de la retina (degeneración macular, distrofias retinianas), y enfermedades de la retina asociadas con la proliferación glial.

Un tratamiento según la presente descripción puede consistir en una dosis única o una pluralidad de dosis durante un periodo de tiempo. La administración puede ser una o varias veces al día, semanalmente (o en algún otro intervalo de varios días) o en una programación intermitente.

El experto en la materia puede realizar fácilmente la optimización de las dosis apropiadas a la luz de los datos farmacocinéticos observados en los ensayos clínicos. El régimen de dosificación final será determinado por el médico a cargo, teniendo en cuenta diversos factores que modifican la acción del fármaco, *por ejemplo,* la actividad específica del fármaco, la gravedad de la enfermedad o afección y la capacidad de respuesta del paciente, la edad, la condición, el peso corporal, el sexo y la dieta del paciente, la gravedad de cualquier infección presente, el tiempo de administración, el uso (o no) de terapias concomitantes y otros factores clínicos.

Se apreciará que las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se pueden emplear en solitario o en combinación con terapias adicionales. En otras palabras, un tratamiento según la presente invención se puede administrar concurrentemente con, antes de y/o después de uno o más procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación particular de terapias (productos terapéuticos o procedimientos) para emplear tal régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los productos terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a alcanzar.

Por ejemplo, una composición farmacéutica de la presente descripción se puede administrar a un sujeto después de una cirugía ocular. Los ejemplos de procedimientos de cirugía ocular incluyen, pero sin limitación, cirugía láser; cirugía de cataratas; cirugía de glaucoma (*por ejemplo,* canaloplastia), cirugía refractiva (*por ejemplo,* queratomileusis, queratoplastia lamelar automatizada, queratomileusis asistida con láser in situ o LASIK, queratectomía fotorrefractaria, queratoplastia térmica con láser, queratoplastia conductiva y queratotomía astigmática); cirugía corneal (*por ejemplo,* cirugía de trasplante de córnea, queratoplastia penetrante y queratectomía fototerapéutica); cirugía vitréo-retiniana

(*por ejemplo,* vitrectomía, reparación de desprendimiento de retina y reparación de orificios maculares); cirugía del músculo del ojo; cirugía oculoplástica; cirugía de párpado; cirugía orbital; y otros procedimientos de cirugía oftalmológica.

IV - Paquetes o kits farmacéuticos

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a paquetes o kits farmacéuticos. Un paquete farmacéutico o kit según la presente descripción comprende uno o más recipientes (*por ejemplo,* viales, ampollas, tubos de ensayo, matraces, frascos) que contienen uno o más ingredientes de una composición descrita, permitiendo la administración de la composición a un sujeto. Dichos recipientes pueden estar hechos de vidrio, materiales plásticos, resinas y similares. Pueden ser transparentes o, como alternativa, pueden ser de color u opacos para prevenir o reducir el riesgo de que los principios activos estén directamente expuestos a la luz. En ciertas realizaciones, un recipiente está en una forma que permite la administración de un volumen controlado (*por ejemplo,* una gota) de una composición descrita. En otras realizaciones, un recipiente comprende un sistema (*por ejemplo,* un cuentagotas) que permite la administración de un volumen controlado de una composición descrita.

Los diferentes ingredientes de un paquete farmacéutico o kit pueden suministrarse en forma líquida o en forma sólida (*por ejemplo,* liofilizada). Cada ingrediente será generalmente adecuado como alícuotas en su recipiente respectivo o proporcionado en una forma concentrada. Los paquetes farmacéuticos o kits pueden incluir medios para la reconstitución de ingredientes liofilizados. Los recipientes individuales de un kit preferiblemente se mantendrán en confinamiento estricto para la venta comercial.

En ciertas realizaciones, un paquete farmacéutico o kit incluye uno o más agentes terapéuticos aprobados adicionales como se describe anteriormente. Opcionalmente asociado con dicho recipiente o recipientes puede ser un aviso o prospecto en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de fabricación, uso o venta para administración humana. El aviso o prospecto pueden contener instrucciones para el uso de una composición farmacéutica según los métodos descritos en el presente documento.

Un identificador, *por ejemplo,* un código de barras, frecuencia de radio, etiquetas de identificación, etc., puede estar presente en el kit. El identificador se puede usar, por ejemplo, para identificar de forma única el kit con fines de control de calidad, control de inventario, seguimiento del movimiento entre estaciones de trabajo, etc.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen algunos de los modos preferidos para hacer y poner en práctica la presente invención. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Además, a menos que la descripción en un Ejemplo se presente en tiempo pasado, el texto, como el resto de la memoria descriptiva, no pretende sugerir que los experimentos se realizaron realmente o los datos se obtuvieron realmente.

Ejemplo 1: Preparación de un lote de 100 kg de una emulsión que comprende ciclosporina A

1 - Composición

La siguiente tabla presenta la composición de la emulsión de Ciclosporina A.

Nombre químico del ingrediente		Cantidad en porcentaje (p/p)	Fórmula unitaria	Fórmula de lote
			Cantidad en mg para un vial de 300 µL de un solo uso	Cantidad en g para un lote de 100 kg
Fase oleosa	**Excipientes**:			
	• TCM	2,00	6,00	2 000
	• Tiloxapol	0,30	0,90	300
	Ingrediente activo:			
	• Ciclosporina A	0,10	0,30	100
	Total	2,40	7,20	2 400
Fase acuosa	**Excipientes**:			
	• Poloxamer 188	0,10	0,30	100
	• Glicerina	2,25	6,75	2 250
	• BAK	0,02	0,06	20
	• WFI	95,23	285,69	95 230
	Total	97,60	292,80	97 600
Excipientes utilizados durante la producción:				
	• Hidróxido de sodio 0,1 N	QS pH 7,0 ± 0,5	QS pH 7,0 ± 0,5	QS pH 7,0 ± 0,5
	• Nitrógeno	/	/	/

2 - Proceso de composición

La figura 1 presenta un esquema del proceso de composición utilizado en la preparación. En las etapas 1, 2 y 6, cada fase se preparó por separado, incluyendo el ingrediente farmacéuticamente activo en la fase oleosa. A continuación, la fase acuosa y la fase oleosa obtenidas en las etapas 1 y 2 se diluyeron para obtener una premezcla (p/p) en la etapa 3. La premezcla resultante se sometió a una mezcla de alto cizallamiento durante alrededor de 30 minutos a 1 hora (Etapa 4) y a continuación, se homogeneizó a alta presión durante alrededor de 5 horas (Etapa 5). A continuación, se realizó una segunda dilución (Etapas 6 y 7) en una proporción de 1 p de premezcla/6 p de fase acuosa 2, para obtener la emulsión final, que, a continuación, se esterilizó mediante calentamiento (Etapa 8).

3 - Resultados

La siguiente tabla presenta los resultados de los controles parciales realizados según el procedimiento mencionado.

Controles químicos	Método de referencia	Especificaciones
pH	Ph Eur 2.2.3	4,5 - 6,5
Esterilidad	Ph Eur 2.6.1	Estéril
Potencial zeta	Monografía interna	Positive
Tamaño medio de las gotitas de aceite	Monografía interna	100 - 300 nm

Ejemplo 2: Preparación de un lote de 500 kg de una emulsión que no comprende un ingrediente

farmacéuticamente activo

1 - Composición

La siguiente tabla presenta la composición de la emulsión de Ciclosporina A.

Nombre químico del ingrediente		Cantidad en porcentaje (p/p)	Fórmula unitaria	Fórmula de lote
			Cantidad en mg para un vial de 400 µL de un solo uso	Cantidad en g para un lote de 500 kg
Fase oleosa	**Excipientes**:			
	• Aceite mineral pesado	0,500	2,000	2 500
	• Aceite mineral ligero	0,500	2,000	2 500
	• Tiloxapol	0,300	1,200	1 500
	• Agente catiónico	0,002	0,008	10
	Total	1,302	5,208	6 510
Fase acuosa	**Excipientes**:			
	• Poloxamer 188	0,100	0,400	500
	• Manitol	3,300	13,200	16 500
	• Trometamina	0,006	0,024	30
	• Clorhidrato de tris	0,071	0,284	355
	• WFI	95,221	380,884	476 105
	Total	98,698	394,792	493 490
• Nitrógeno		/	/	/

2 - Proceso de composición

La figura 2 presenta un esquema del proceso de composición utilizado en la preparación. En las etapas 1, 2 y 6, cada fase se preparó por separado. A continuación, la fase acuosa y la fase oleosa obtenidas en las etapas 1 y 2 se diluyeron para obtener una premezcla (p/p) en la etapa 3. La premezcla resultante se sometió a una mezcla de alto cizallamiento durante alrededor de 1 hora (Etapa 4) y a continuación, se homogeneizó a alta presión durante alrededor de 8 horas (Etapa 5). A continuación, se realizó una segunda dilución (Etapas 6 y 7) en una proporción de 1 p de premezcla/10 p de fase acuosa 2, para obtener la emulsión final, que, a continuación, se esterilizó mediante calentamiento (Etapa 8).

3 - Resultados

La siguiente tabla presenta los resultados de los controles parciales realizados según el procedimiento mencionado.

Controles químicos	Método de referencia	Especificaciones
pH	Ph Eur 2.2.3	6,0 - 8,0
Esterilidad	Ph Eur 2.6.1	Estéril
Potencial zeta	Monografía interna	Positive
Tamaño medio de las gotitas de aceite	Monografía interna	100 - 300 nm

Ejemplo 3: Preparación de un lote de 100 kg de una emulsión que comprende Nafazolina

1 - Composición

La siguiente tabla presenta la composición de la emulsión de Nafazolina.

Nombre químico del ingrediente		Cantidad en porcentaje (p/p)	Fórmula unitaria	Fórmula de lote
			Cantidad en mg para un vial de 300 µL de un solo uso	Cantidad en g para un lote de 100 kg
Fase oleosa	**Excipientes**:			
	• Aceite de ricino	1,000	3,000	1 000
	• Tiloxapol	0,300	0,900	300
	• Propilenglicol	1,000	3,000	1 000
	Total	2,300	6,900	2 300
Fase acuosa	**Excipientes**:			
	• Poloxamer 188	0,100	0,300	100
	• Glicerina	2,250	6,750	2 250
	• Agente catiónico	0,008	0,024	8
	• WFI	95,312	285,936	95 312
	Ingrediente activo:			
	• Nafazolina	0,030	0,090	30
	Total	97,700	293,100	97 700
Excipientes utilizados durante la producción:				
	• Hidróxido de sodio 0,1 N	QS pH 6,0 ± 1	QS pH 6,0 ± 1	QS pH 6,0 ± 1
	• Nitrógeno	/	/	/

2 - Proceso de composición

La figura 3 presenta un esquema del proceso de composición utilizado en la preparación. En las etapas 1, 2 y 6, cada fase se preparó por separado. El ingrediente farmacéuticamente activo se incluyó en la fase acuosa. A continuación, la fase acuosa y la fase oleosa obtenidas en las etapas 1 y 2 se diluyeron para obtener una premezcla (p/p) en la etapa 3. La premezcla resultante se sometió a una mezcla de alto cizallamiento durante alrededor de 30 minutos (Etapa 4) y a continuación, se homogeneizó a alta presión durante alrededor de 5 horas (Etapa 5). A continuación, se realizó una segunda dilución (Etapas 6 y 7) en una proporción de 1 p de premezcla/25 p de fase acuosa 2, para obtener la emulsión final, que, a continuación, se esterilizó mediante calentamiento (Etapa 8).

3 - Resultados

La siguiente tabla presenta los resultados de los controles parciales realizados según el procedimiento mencionado.

Controles químicos	Método de referencia	Especificaciones
pH	Ph Eur 2.2.3	5,0 - 7,0
Esterilidad	Ph Eur 2.6.1	Estéril

Controles químicos	Método de referencia	Especificaciones
Potencial zeta	Monografía interna	Negativo
Tamaño medio de las gotitas de aceite	Monografía interna	225 ±75 nm

Otras realizaciones

Otras realizaciones de la invención resultarán evidentes a los expertos en la materia a partir de una consideración de la especificación o la práctica de la invención que se describe en el presente documento. Se pretende que la especificación y los ejemplos se consideren solo ejemplares, indicándose el verdadero alcance de la invención mediante las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la fabricación de un preconcentrado de una emulsión oftálmica de tipo aceite en agua, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de:

emulsificación de una fase oleosa con una fase acuosa y al menos un agente tensioactivo que es tiloxapol, para obtener el preconcentrado,
donde la fase oleosa comprende al menos un aceite adecuado para uso oftálmico seleccionado de TCM y aceites minerales,

donde el preconcentrado obtenido tiene un contenido en aceite de entre el 6 % y el 50 % v/v, preferiblemente de entre el 6 % y el 30 %, más preferiblemente de entre el 10 % y el 20 %; y
donde la emulsificación se realiza utilizando molinos coloidales, homogeneizadores de rotor/estator, homogeneizadores de alta presión, homogeneizadores por ultrasonidos, mezcladores de alto cizallamiento o una combinación de los mismos.

2. El procedimiento según la reivindicación **1,** donde la fase oleosa comprende, además, un aceite adecuado para uso oftálmico seleccionado del grupo compuesto por aceite de ricino, aceites vegetales, y cualquier combinación de los mismos.

3. El procedimiento según la reivindicación **1** o **2,** donde la fase oleosa comprende, además, al menos una sustancia farmacéuticamente activa.

4. El procedimiento según la reivindicación **3,** donde la sustancia farmacéuticamente activa se selecciona del grupo compuesto por antibióticos, agentes antivirales, antifúngicos, agentes reductores de la presión intraocular, agentes antiinflamatorios, esteroides, compuestos antialérgicos, compuestos antiangiogénicos, anticuerpos y fragmentos de los mismos, oligoaptámeros, aptámeros y fragmentos de genes, oligonucleótidos, plásmidos, ribozimas, ARN pequeños de interferencia, fragmentos de ácido nucleico, péptidos y secuencias antisentido, factores de crecimiento, agentes inmunomoduladores, fármacos que actúan sobre las inmunofilinas, interferones, opiáceos, citostáticos, antioxidantes, compuestos de filtros UV, agentes antienrojecimiento, ácidos grasos omega-3, profármacos de los mismos y cualquier combinación de los mismos.

5. El procedimiento según la reivindicación **3,** donde la sustancia farmacéuticamente activa se selecciona del grupo compuesto por ciclosporina A, latanoprost, palmitato de dexametasona y flurbiprofeno.

6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones **1** a **5,** donde el preconcentrado comprende gotitas con un tamaño medio de más de alrededor de 10 nm y menos de alrededor de 500 nm, preferiblemente de más de alrededor de 10 nm y menos de alrededor de 300 nm, más preferiblemente de más de alrededor de 10 nm y menos de alrededor de 200 nm.

7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones **1** a **6,** donde el preconcentrado es estable durante un periodo de más de al menos 24 horas, preferiblemente de al menos 3 días, más preferiblemente de al menos 7 días.

8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones **1** a **7,** donde el preconcentrado está en forma de emulsión catiónica, emulsión aniónica o emulsión no iónica.

9. El procedimiento según la reivindicación **8,** donde el preconcentrado está en forma de emulsión catiónica.

10. Procedimiento para la fabricación de una emulsión oftálmica de tipo aceite en agua, comprendiendo dicho procedimiento etapas de:

fabricación de un preconcentrado de una emulsión oftálmica de tipo aceite en agua según el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones **1** a **9,**
dilución de un volumen del preconcentrado con entre 2 y 50 volúmenes de una solución acuosa diluyente,

donde el preconcentrado tiene un contenido en aceite de entre el 6 % y el 50 % v/v, preferiblemente de entre el 6 % y el 30 %, más preferiblemente de entre el 10 % y el 20 %.

11. El procedimiento según la reivindicación **10,** donde la solución acuosa diluyente comprende un aditivo seleccionado del grupo que consiste en agentes de tonicidad, agentes viscosantes, agentes tamponantes, conservantes, antioxidantes, colorantes, soluciones micelares y combinaciones de los mismos.

12. El procedimiento según la reivindicación **10** u **11,** donde la solución acuosa diluyente comprende cloruro de benzalconio.

13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones **10** a **12,** donde la solución acuosa diluyente comprende al menos un agente terapéutico soluble en agua.

14. El procedimiento según la reivindicación **13,** donde el agente terapéutico soluble en agua es un miembro soluble en agua del grupo que consiste en analgésicos, anestésicos, relajantes, hormonas, agentes antiinflamatorios, vitaminas, minerales, agentes antiangiogénicos, agentes de cicatrización de heridas, citocinas, factores de crecimiento, agentes antihistamínicos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, antibióticos, agentes antipruriginosos, agentes antipiréticos y similares.

15. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones **10** a **14,** donde la fabricación de un preconcentrado de una emulsión oftálmica de tipo aceite en agua se realiza utilizando un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones **1** a **9.**

16. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones **1** a **15,** donde la emulsión de tipo aceite en agua comprende gotitas con un tamaño medio de más de alrededor de 10 nm y menos de alrededor de 500 nm, preferiblemente de más de alrededor de 10 nm y menos de alrededor de 300 nm, más preferiblemente de más de alrededor de 10 nm y menos de alrededor de 200 nm.

17. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones **1** a **16,** donde la emulsión de tipo aceite en agua es estable durante un periodo de más de al menos 12 meses, preferiblemente de al menos 24 meses, más preferiblemente de al menos 36 meses.

18. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones **1** a **17,** donde la emulsión de tipo aceite en agua está en forma de emulsión catiónica, emulsión aniónica o emulsión no iónica.

19. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones **1** a **18,** donde la emulsión de tipo aceite en agua está en forma de emulsión catiónica.

20. El preconcentrado de una emulsión oftálmica de tipo aceite en agua obtenido mediante un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones **1** a **9.**

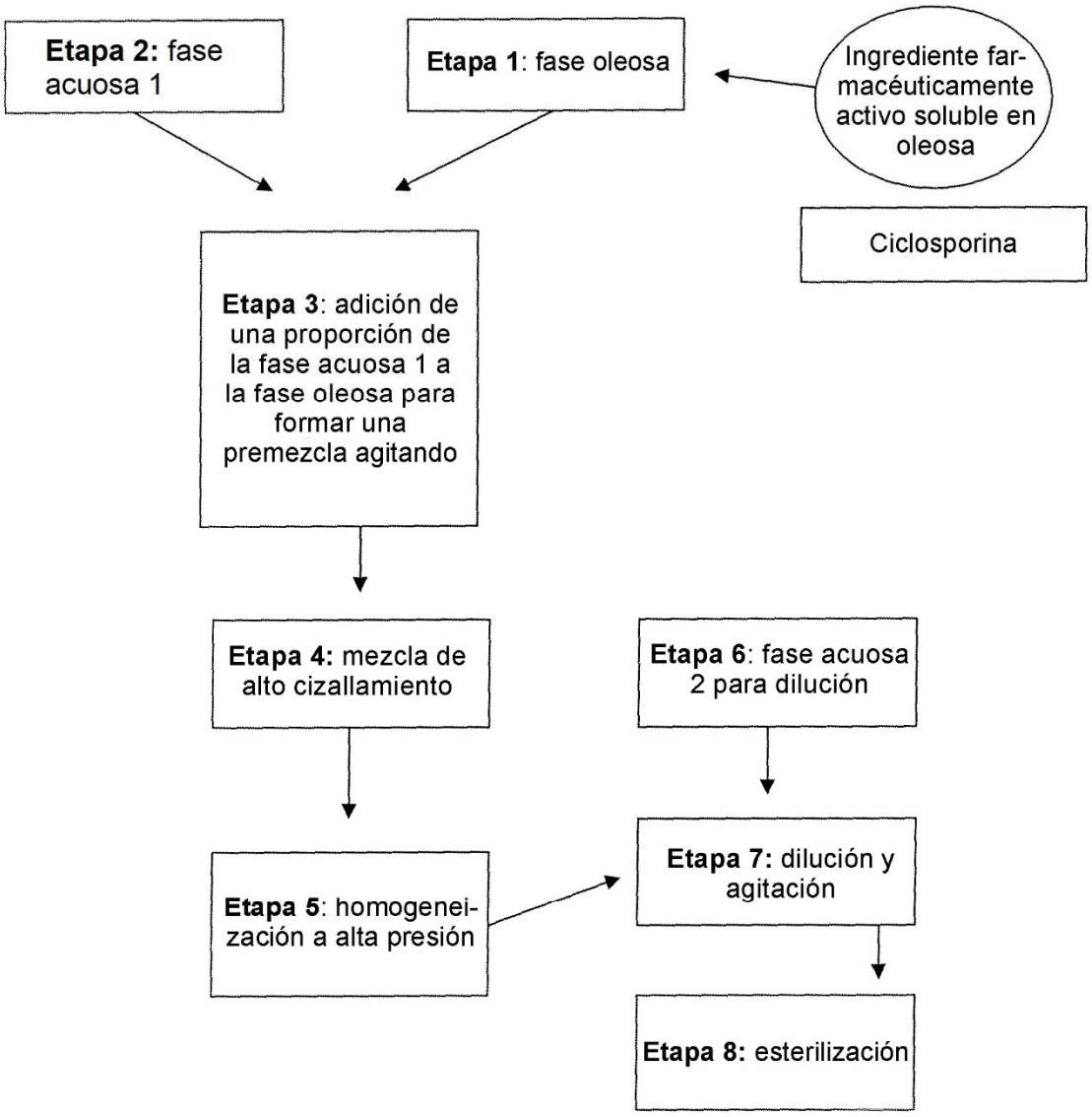
Etapa 2: fase acuosa 1
Etapa 1: fase oleosa
Ingrediente farmacéuticamente activo soluble en oleosa
Ciclosporina
Etapa 3: adición de una proporción de la fase acuosa 1 a la fase oleosa para formar una premezcla agitando
Etapa 4: mezcla de alto cizallamiento
Etapa 6: fase acuosa 2 para dilución
Etapa 5: homogeneización a alta presión
Etapa 7: dilución y agitación
Etapa 8: esterilización

Figura 1

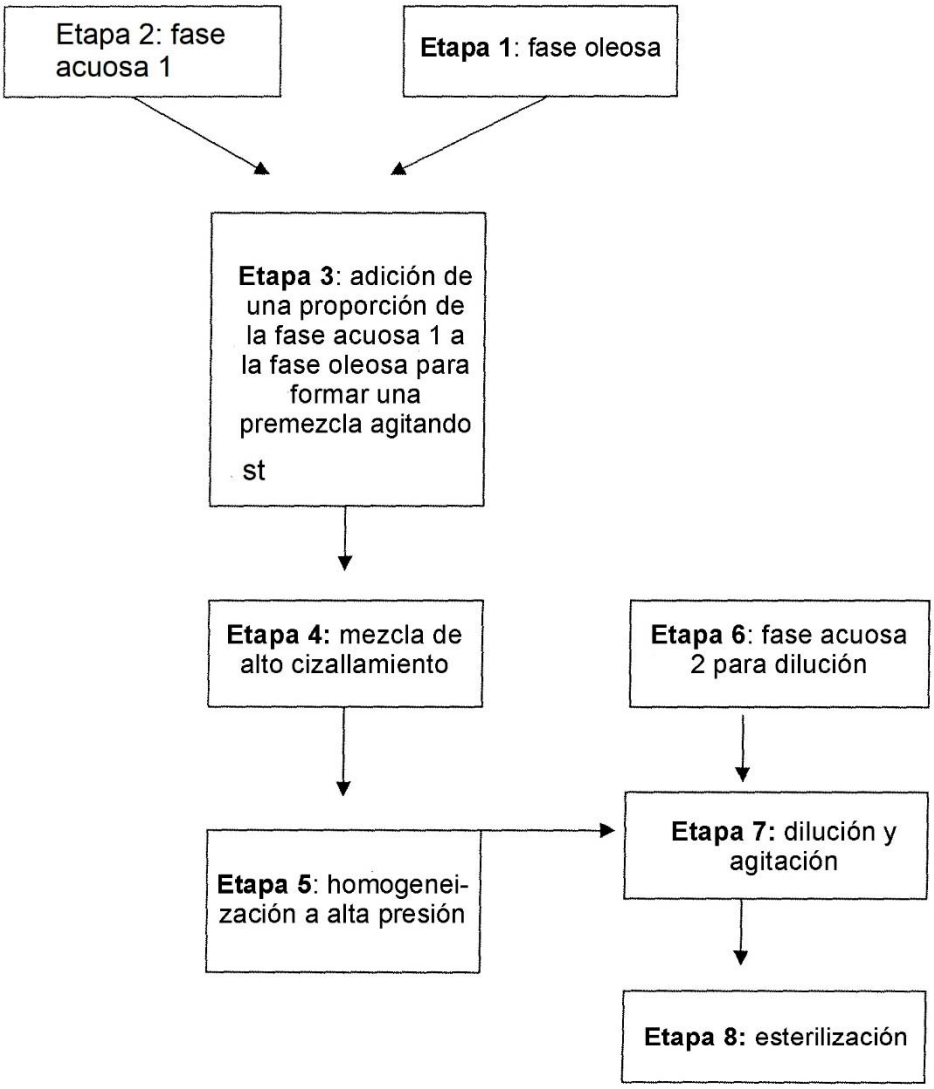
Etapa 2: fase acuosa 1
Etapa 1: fase oleosa
Etapa 3: adición de una proporción de la fase acuosa 1 a la fase oleosa para formar una premezcla agitando
st
Etapa 4: mezcla de alto cizallamiento
Etapa 6: fase acuosa 2 para dilución
Etapa 5: homogeneización a alta presión
Etapa 7: dilución y agitación
Etapa 8: esterilización

Figura 2

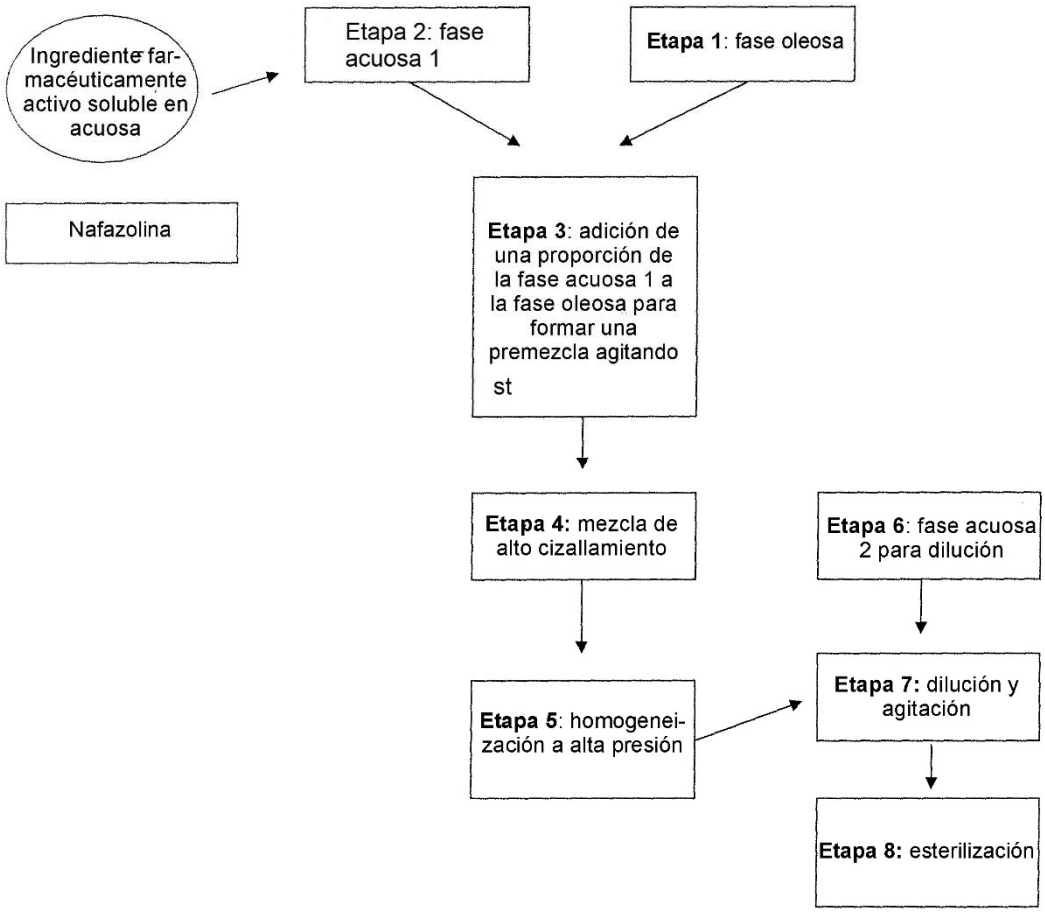
Ingrediente farmacéuticamente activo soluble en acuosa
Nafazolina
Etapa 2: fase acuosa 1
Etapa 1: fase oleosa
Etapa 3: adición de una proporción de la fase acuosa 1 a la fase oleosa para formar una premezcla agitando
st
Etapa 4: mezcla de alto cizallamiento
Etapa 5: homogeneización a alta presión
Etapa 6: fase acuosa 2 para dilución
Etapa 7: dilución y agitación
Etapa 8: esterilización

Figura 3