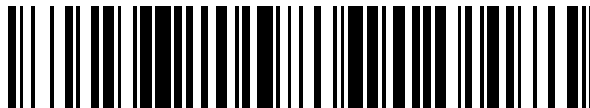


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 381**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2007 E 11165011 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2404593**

54 Título: **Composiciones que contienen compuestos de amonio cuaternario**

30 Prioridad:

28.07.2006 EP 06291236
28.07.2006 US 494493
09.07.2007 EP 07112097
10.07.2007 WO PCT/IB2007/053441

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.10.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

RABINOVICH-GUILATT, LAURA;
LAMBERT, GRÉGORY;
LALLEMAND, FRÉDÉRIC y
PHILIPS, BETTY

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 586 381 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

Composiciones que contienen compuestos de amonio cuaternario

5 Esta invención se relaciona con composiciones farmacéuticas, oftálmicas o cosméticas que contienen compuestos de amonio cuaternario, con mayor preferencia, con emulsiones oftálmicas que son útiles para el cuidado de los ojos o para el tratamiento de afecciones de los ojos. Esta invención se relaciona además con composiciones que incluyen al menos un compuesto de amonio cuaternario como agente catiónico.

10 Los compuestos de amonio cuaternario son compuestos orgánicos que usualmente se usan como un agente antiséptico o antimicrobiano. Por ejemplo, el cloruro de benzalconio es un agente catiónico nitrogenado de acción de superficie que pertenece al grupo amonio cuaternario. El cloruro de benzalconio generalmente se define como una mezcla de compuestos de fórmula general $C_6H_5CH_2N(CH_3)_2RCl$, en donde R es un grupo alquilo C12-C24.

15 El cloruro de benzalconio, como usualmente se suministra por los fabricantes que desean cumplir con la Farmacopea Europea y/o la de Estados Unidos, es una mezcla de cloruros de dimetilbencilamonio n-alquil de varias longitudes de cadena de alquilo. Por ejemplo, FeF Chemicals A/S (Dinamarca) suministra, bajo la referencia 8100301U (BAK USP/NF), una mezcla de tres cloruros de dimetilbencilamonio de alquilo, que incluye: (1) del 60 al 70 % de C₁₂-cloruro de alquildimetilbencilamonio (2) del 30 al 40 % de C₁₄-cloruro de alquildimetilbencilamonio, y menos del 5 % de C₁₆-cloruro de alquildimetilbencilamonio

20 El cloruro de benzalconio, como una mezcla de alquildimetilbencilamonio que tienen diversas longitudes de cadena de alquilo, se usa como agente conservante en productos oftálmicos tópicos. El cloruro de benzalconio tiene además propiedades de agente catiónico, y se usó como agentes catiónicos para emulsiones, especialmente para emulsiones oftálmicas.

25 Cuando mezclas de cloruros de benzalconio que tienen diversas longitudes de cadena de alquilo se usan en emulsiones, pueden actuar tanto como agentes conservantes como agentes catiónicos.

30 El Solicitante trabajó en compuestos de amonio cuaternario de cadena larga, y se percató de que la longitud de la cadena alquilo fue importante con respecto a la función realizada por los compuestos de amonio cuaternario: actuar sobre la longitud de la cadena alquilo resultó en el incremento o en la reducción de la potencia catiónica de los compuestos de amonio cuaternario. Sin querer estar vinculado por ninguna teoría, el Solicitante observó en el trabajo en emulsiones de aceite en agua, que los compuestos de amonio cuaternario de cadena larga se localizan, preferentemente, en la interfase aceite/agua de las emulsiones, lo que resulta en (1) emulsiones con mayor potencial zeta y (2) emulsiones más estables. Como el amonio cuaternario puede considerarse como indeseable o tóxico, es así un objetivo de esta invención, proporcionar una composición catiónica que tenga un contenido reducido de compuesto de amonio cuaternario.

40 El Solicitante observó además que, en emulsiones, de compuestos de amonio cuaternario que tienen cadenas de alquilo largas, por ejemplo los compuestos de amonio cuaternario que tienen cadenas de alquilo C14-C18, en comparación con cadenas C12-alquilo, no tenían una buena actividad bactericida, mientras que conferían una mayor potencia catiónica.

45 Por otra parte, el Solicitante observó que los compuestos de amonio cuaternario de cadena larga estuvieron presentes preferentemente en la interfase aceite/agua de las gotitas de emulsión, y menos en la fase acuosa. El hecho de que los compuestos de amonio cuaternario pueden estar presentes en la fase acuosa en una cantidad muy pequeña solamente, o no estar presentes, conduce a una pérdida del efecto conservante o pobre efecto conservante, así como también a emulsiones menos tóxicas.

50 Sin embargo, uno de los objetivos de esta invención es proporcionar emulsiones catiónicas estables que comprenden una cantidad reducida de cloruros de benzalconio, y aún cuando se usan dichos cloruros de benzalconio como fuente, o la única fuente, de agentes catiónicos, dichas emulsiones se conservan o no.

55 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar emulsiones que no sean tóxicas, incluso si comprenden compuestos de amonio cuaternario.

Preferentemente, las emulsiones de la invención son útiles para fines oftálmicos.

60 En el sentido de esta invención,

"Emulsiones catiónicas" son emulsiones que tienen un potencial zeta positivo, preferentemente un potencial zeta mayor que 10 mV;

"alquilo" significa una cadena de hidrocarburo saturado o insaturado;

"Cadena de alquilo larga" son porciones de alquilo que tienen al menos 12 átomos de carbono;

5 "Compuestos de amonio cuaternario" se refiere a haluros de amonio en los que el átomo de nitrógeno se sustituye por uno o al menos un grupo alquilo que tiene al menos 12 átomos de carbono; los compuestos de amonio cuaternario, además, pero no exclusivamente, incluyen el cloruro de dimetilbencilamonio n-alquilo también llamado cloruro de benzalconio (en adelante referido además como BAK o ADBAC); bromuro de dimetilbencilamonio n-alquil; bromuro de trimetilbencilamonio n-alquil (también referido como ATAB), el n-alquilo significa un grupo alquilo de al menos 12 átomos de carbono;

10 "Haluros de amonio C14-alquilo" significa haluros de amonio en el que el átomo de nitrógeno del grupo amonio está sustituido con al menos un grupo alquilo que tiene al menos 14 átomos de carbono.

15 "BAK C12" se refiere a cloruro de benzododecinio (CAS 139-07-1);

"BAK C14" se refiere a cloruro de miristalconio (CAS 139-08-2);

"BAK C16" se refiere a cloruro de cetalconio o CKC (CAS 122-18-9);

20 "ATAB C12" se refiere a bromuro de lauriltrimetilamonio (CAS 1119-94-4); "ATAB C14" se refiere a bromuro de miristaltrimetilamonio (CAS 1119-97-7); "ATAB C16" o "CTAB" se refiere a bromuro de cetiltrimetilamonio (CAS 57-09-0),

25 "MCT" significa triglicéridos de cadena media; para la experimentación, Mygliol 812 (Sasol, Alemania) fue el MCT usado;

"ND" significa "no determinado".

30 La invención se relaciona con una emulsión catiónica de aceite en agua que comprende una composición de haluro de amonio como agente catiónico. La composición de haluro de amonio incluye en una modalidad preferida un haluro de amonio solamente, que es el haluro de amonio cuaternario C16-alquilo.

La emulsión de aceite en agua de la invención presenta las ventajas de ser muy estable y no tóxica, en comparación con emulsiones que comprenden cloruros de benzalconio.

35 Por emulsión catiónica de aceite en agua se entiende una emulsión de aceite en agua que tiene un potencial zeta positivo. La emulsión de la invención tiene un potencial zeta positivo y es estable, lo que significa que mantiene el potencial zeta positivo un tiempo extra.

40 En una modalidad preferida, la emulsión de aceite en agua de acuerdo con la invención incluye gotas de tamaño de 100 a 500 nm, preferentemente de 200 a 300 nm.

En una modalidad preferida, la emulsión de aceite en agua de la invención es útil para el cuidado de los ojos o para el tratamiento de enfermedades oculares o afecciones de los ojos.

45 En una modalidad preferida de la presente invención, las enfermedades oculares o afecciones de los ojos significa una afección de ojos secos.

50 Una disminución de la cantidad de lágrimas producidas y distribuidas a través de los conductos lacrimales o una disminución en la estabilidad de la película lagrimal producida, resulta en una afección de los ojos que se refiere a ojos secos. Las afecciones de ojos secos actúan para disminuir la agudeza visual, producir molestias, que varían desde leves a intensas y, finalmente, si se dejan sin tratar y sin corregir, resultan en un daño permanente y la degradación de los tejidos oculares expuestos, con una ruptura completa del tejido de la córnea que requiere, en los extremos, los trasplantes de córnea.

55 Los síntomas asociados con ojos secos se agravan a menudo en los sujetos con el uso de lentes de contacto.

60 Una afección de ojos secos en este contexto, por lo tanto se refiere al ojo seco que acompaña la reducción del fluido lacrimal, la deficiencia de lágrimas, xerosis del ojo, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis seca (KCS), queratoconjuntivitis atópica seca (AKC), queratoconjuntivitis vernal (VKC), síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide del ojo, blefaritis marginal, dificultad en el cierre de los párpados, o entumecimiento de los nervios sensoriales, ojos secos que acompañan la conjuntivitis alérgica, ojos secos después de la conjuntivitis viral, ojos secos después de la cirugía de córnea que incluye queratomileusis con láser in situ (LASIK), ojos secos después de la cirugía de cataratas, ojos secos asociados con el uso de lentes de contacto, u ojos secos asociados con tareas VDT

Con mayor preferencia, la emulsión de aceite en agua de acuerdo con la presente invención comprende:

- a) una fase oleosa,
- b) 0.0005 % de 0.1 % p/p preferentemente de 0.001 a 0.02 % p/p o del peso de la emulsión de una composición de haluros de amonio de acuerdo con la presente invención, como se describe aquí anteriormente, para el peso de la emulsión
- c) surfactantes,
- d) opcionalmente agentes antioxidantes, tónicos, de viscosidad, de ajuste de pH, tampones, conservantes, solubilizantes, quelantes o espesantes,
- e) agua.

En una modalidad de la presente invención, dicha composición de haluros de amonio comprende haluro de amonio cuaternario al menos una de amonio, en el que el átomo de nitrógeno del grupo amonio se sustituye por uno o al menos un grupo alquilo que tiene al menos 12 átomos de carbono, dicha composición incluye:

- al menos 20 % en peso por peso de la composición total de haluros de amonio en el que el átomo de nitrógeno se sustituye por uno o al menos un grupo alquilo que tiene al menos 14 átomos de carbono, preferentemente 14 ó 16 átomos de carbono y
- más de 5 %, preferentemente más de 7 % en peso por peso de la composición total, de haluros de amonio en el que el átomo de nitrógeno se sustituye por uno o al menos un grupo alquilo que tiene al menos 16 átomos de carbono.

De acuerdo con una modalidad preferida de la presente invención, la composición de haluros de amonio comprende solamente haluro de amonio cuaternario C16-alquilo, con mayor preferencia cloruro o bromuro de amonio, en el que el átomo de nitrógeno del grupo amonio se sustituye por uno o al menos un grupo alquilo que tiene 16 átomos de carbono.

Preferentemente, la composición de haluros de amonio comprende haluro de amonio C16-alquilbencilo, haluro de amonio, preferentemente C16-alquilbencildimetilamonio, preferentemente BAK C16.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, la composición de haluros de amonio comprende un haluro de amonio cuaternario C16-alquilo, en el que el átomo de nitrógeno del grupo amonio se sustituye con dos o tres grupos alquilo inferiores, preferentemente por dos o tres grupos metilo.

Así, en una modalidad preferida de la presente invención, dicha emulsión de aceite en agua comprende de 0.0005 a 0.1 % de haluro de amonio cuaternario C16-alquilo, en peso por peso de la emulsión.

De acuerdo con una modalidad preferida, la emulsión de la invención comprende una fase oleosa, que comprende aceite mineral, aceite de ricino, MCT, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de soja o de cualquier aceite vegetal adecuado, preferentemente dicha fase oleosa comprende aceite mineral, aceite de ricino o MCT.

De acuerdo con una modalidad preferida, la emulsión de la presente invención comprende además tiloxapol.

De acuerdo con una modalidad preferida, la emulsión de la presente invención comprende además un agente de tonicidad tal como, por ejemplo, glicerol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio; otros surfactantes tales como poloxámero; y opcionalmente al menos un agente amortiguador tal como por ejemplo citrato, fosfato, tris, borato, acetato, carbonato, complejos de borato-poliol, histidina, gluconato y lactato.

En una modalidad preferida de la presente invención, dicha emulsión comprende manitol como agente de tonicidad.

En otra modalidad preferida de la presente invención, dicha emulsión comprende glicerol como agente de tonicidad.

Preferentemente, la emulsión incluye 1 a 5 % de fase oleosa, preferentemente de aceite de ricino MCT o aceite de mineral, en peso por peso de la emulsión.

Preferentemente, la fase de aceite mineral es una mezcla de aceite mineral pesado y ligero.

El núcleo principal está compuesto por 50 % de gotitas de aceite mineral ligero y 50 % de aceite mineral pesado.

El aceite mineral es una mezcla de hidrocarburos cíclicos y alifáticos saturados líquidos refinados (C14-C18) y obtenidos del petróleo. El aceite mineral ligero es menos viscoso y tiene una gravedad específica más baja que el aceite mineral pesado. El aceite mineral pesado y el ligero son excipientes bien conocidos, usados en una variedad de formulaciones farmacéuticas que incluyen preparaciones orales, y tópicas (hasta 95 %). En ungüentos oftálmicos, el aceite mineral puede encontrarse como un excipiente en concentraciones de hasta 60 %.

Una combinación de aceite mineral ligero y pesado en oftalmología se ha reconocido por las autoridades de Estados Unidos como que tiene propiedades emolientes particularmente adaptadas para el tratamiento de ojos secos (21 CFR 349).

5 Preferentemente, la emulsión incluye 0.1 a 1 % de agentes surfactantes, tales como tiloxapol y opcionalmente poloxámero 188 y/o polisorbato 80 y/o polietilenglicol succinato de tocoferol y/o monolaurato de sorbitán, en peso por peso de la emulsión.

10 Preferentemente, la emulsión comprende 0.3 % de tiloxapol y opcionalmente 0.1 % de poloxámero 188, en peso por peso de la emulsión.

Preferentemente, la emulsión comprende de 0.1 % a 5 % de agente(s) de tonicidad, con mayor preferencia de 0.5 % a 4 % y aún con mayor preferencia 0.9 % a 3.3 %, en peso por peso de la emulsión.

15 En una modalidad, la emulsión comprende de 0.1 % a 5 % de manitol, con mayor preferencia de 0.5 % a 4 % y aún más preferentemente 0.9 % a 3.3 %, en peso por peso de la emulsión.

20 En otra modalidad, la emulsión comprende de 0.1 % a 2.5 % de glicerol, con mayor preferencia de 0.19 % a 1.6 %, en peso por peso de la emulsión.

25 En una modalidad preferida de la presente invención, la emulsión comprende aceite mineral ligero y pesado, tiloxapol, poloxámero 188, manitol y cloruro de cetalconio. Preferentemente, dicha emulsión comprende 0.5 % de aceite mineral ligero, 0.5 % de aceite mineral pesado, 0.3 % de tiloxapol, 0.1 % de poloxámero 188, 3.3 % de manitol, y 0.002 % de cloruro de cetalconio, en peso por peso de la emulsión.

30 En otra modalidad preferida de la presente invención, la emulsión comprende aceite mineral ligero y pesado, tiloxapol, poloxámero 188, glicerol y cloruro de cetalconio. Preferentemente, dicha emulsión comprende 0.5 % de aceite mineral ligero, 0.5 % de aceite mineral pesado, 0.3 % de tiloxapol, 0.1 % de poloxámero 188, 1.6 % de glicerol, y 0.002 % de cloruro de cetalconio, en peso por peso de la emulsión.

De acuerdo con una modalidad preferida de la invención, la emulsión es hipotónica con respecto a la tonicidad normal de las lágrimas.

35 De acuerdo con una modalidad preferida, la emulsión de aceite en agua de la presente invención es menos tóxica que una solución que comprende la misma cantidad del mismo haluro de amonio cuaternario C16-alquilo, en peso por peso de la solución. Por ejemplo, la toxicidad se puede evaluar mediante una prueba de enrojecimiento o una prueba de Draize como se muestra en los ejemplos.

40 De acuerdo con una modalidad preferida, la emulsión de aceite en agua de la presente invención es menos tóxica que una emulsión que comprende de 0.01 a 0.1 % de BAK en peso por peso de la emulsión, dicha BAK es una mezcla de haluro de amonio cuaternario C12, C14 y C16-alquilo que cumpla con las especificaciones de la Farmacopea de Estados Unidos o Europea.

45 De acuerdo con una modalidad preferida, la emulsión de aceite en agua de la presente invención no induce enrojecimiento en la conjuntiva de conejo albino antes de la administración de 9 gotas de 50 µl, dichas gotas se administran cada 5 minutos, preferentemente antes de la administración de 11 gotas, y con mayor preferencia antes de la administración de 13 gotas.

50 De acuerdo con una primera modalidad, la emulsión no contiene ningún principio activo. En esta modalidad, la emulsión es particularmente útil como lágrimas artificiales, o para el tratamiento de afecciones de ojos secos tal como por ejemplo el Síndrome del Ojo Seco o la Enfermedad Crónica del Ojo Seco (CDED), ambas clínicamente conocidas como queratoconjuntivitis seca.

55 De acuerdo con una segunda modalidad, la composición de la presente invención contiene un principio activo.

60 En una modalidad, dicho principio activo se selecciona de secretagogos, tales como pilocarpina o celamelina, agentes inmunosupresores tales como ciclosporinas naturales o sintéticas, tacrolimus o sirolimus, secretagogos mucina tales como 15(S)-HETE, ecabet o diquafosol, miméticos de andrógenos, suplementos de aceite de linaza, esteroides, agonistas del receptor de adenosina A3, escualeno, la vitamina A; dicho principio activo es preferentemente ciclosporina.

En otra modalidad, dicho principio activo se elige entre las sustancias activas capaces de tener efectos terapéuticos adicionales o sinérgicos para el tratamiento de KCS.

- 5 Preferentemente, dicho principio activo puede seleccionarse en el grupo que comprende astringentes tales como sulfato de zinc, demulcentes que incluyen derivados de la celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa; hipromelosa, metilcelulosa, dextran 70, gelatina, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polisorbato 80, propilenglicol, alcohol de polivinilo y povidona tal como polietilenglicol 6000, emolientes tales como preparaciones de lanolina o ingredientes oleaginosos, vasoconstrictores tales como nafazolina, efedrina, tetrahidrozolina y sales de fenilefrina.
- En una modalidad de la invención, la emulsión de aceite en agua se conserva.
- 10 En otra modalidad de la invención, la emulsión de aceite en agua no se conserva; en una modalidad, la emulsión se envasa en dosis unitarias; en otra modalidad, la emulsión se envasa en recipientes multidosis adecuados.
- La presente invención se relaciona además con la emulsión de aceite en agua como se ha descrito en la presente descripción anteriormente, que tiene una alta viscosidad, y se dispensa al paciente en la forma de un gel adecuado para uso oftálmico.
- 15 Otro objetivo de la presente invención es además un medicamento que comprende la emulsión de aceite en agua como se ha descrito en la presente descripción anteriormente.
- 20 La presente invención se relaciona además con un kit para el tratamiento de ojos secos que comprende una primera emulsión tal como se describe en la presente descripción anteriormente, que no comprende un principio activo, y una segunda emulsión que contiene un principio activo, preferentemente ciclosporina.
- De acuerdo con una modalidad, dicha segunda emulsión comprende un principio activo que es una emulsión de acuerdo con la presente invención.
- 25 De acuerdo con otra modalidad, dicha segunda emulsión que comprende un principio activo es cualquier emulsión adecuada para uso oftálmico.
- 30 Otro objetivo de la invención es un preconcentrado de la emulsión terapéutica de aceite en agua de la invención y un proceso para fabricar dicho preconcentrado.
- De acuerdo con la invención, un preconcentrado se define como una emulsión que tiene una cantidad de aceite mayor que la cantidad de aceite de la emulsión terapéutica que se administra a un paciente. En una primera modalidad, la cantidad de aceite en el preconcentrado es de al menos 4 % v/v. En una segunda modalidad, la cantidad de aceite en el preconcentrado es de al menos 8 % v/v. En una tercera modalidad, la cantidad de aceite en el preconcentrado es de al menos 10 % v/v., preferentemente de al menos 20 % v/v, con mayor preferencia de al menos 30 % v/v.
- 35 El preconcentrado puede estar en una forma líquida o en forma de gel, o en cualquier forma adecuada en vista de su posterior dilución con agua.
- 40 De acuerdo con una modalidad, el preconcentrado de emulsión oftálmica de aceite en agua de acuerdo con la presente invención puede esterilizarse, por ejemplo, por calor, tal como por tratamiento en autoclave, o por colada o filtración, o por irradiación, o por esterilización con gas. En otra modalidad, el concentrado de la emulsión oftálmica se prepara de una manera aséptica.
- 45 Esta invención se relaciona además con un proceso para la fabricación de un preconcentrado de una emulsión terapéutica de aceite en agua que comprende las etapas de emulsionar/mezclar la fase oleosa con una fase acuosa y con componente(s) activos de superficie, en donde opcionalmente el principio activo se disuelve en la fase oleosa. El proceso para la fabricación de dicho preconcentrado comprende emulsionar una cantidad de aceite con una fase acuosa y con surfactantes adecuados, para obtener una emulsión que tenga una cantidad en aceite mayor que la cantidad en aceite de la emulsión correspondiente para administrarse con fines terapéuticos.
- 50 Antes de comenzar el proceso de fabricación, la emulsión terapéutica de aceite en agua se diseña, con una concentración deseada de aceite, el tipo de aceite (adecuado para uso oftálmico, tales como por ejemplo aceite mineral, aceite de ricino, o MCT) el tipo de elementos necesarios para la emulsión tales como, por ejemplo surfactantes, y opcionalmente un principio activo. La concentración del concentrado se decide después, en dependencia de los volúmenes industriales necesarios.
- 55 Esta invención se relaciona además con un proceso para la fabricación de una emulsión terapéutica de aceite en agua que comprende (1) fabricar un preconcentrado de una emulsión oftálmica de aceite en agua, dicho preconcentrado tiene un contenido en aceite de al menos 4 % v/v, preferentemente de 10 % v/v o más, con mayor preferencia de 20 % v/v o más, aún con mayor preferencia de 30 % v/v o más, al emulsionar/mezclar un aceite adecuado para uso oftálmico seleccionado en el grupo que comprende aceite mineral, aceite de ricino y MCT, dicha fase oleosa que contiene
- 60

opcionalmente uno o más principios activos y un haluro de amonio cuaternario C16-alquilo y con componente(s) activos de superficie, con una fase acuosa y después, (2) diluir un volumen del preconcentrado resultante con 2 a 50 volúmenes de agua.

5 De acuerdo con una modalidad, la emulsificación es tal que el tamaño de las gotitas o la distribución del tamaño de gota en el preconcentrado es aproximadamente el mismo como el tamaño de las gotitas o la distribución del tamaño de las gotas de la emulsión terapéutica de aceite en agua.

10 De acuerdo con una modalidad, el agua de dilución puede comprender aditivos seleccionados del grupo que comprende agentes de tonicidad, tales como por ejemplo NaCl, glicerol o manitol, agentes viscosificantes, agentes amortiguadores, conservantes, antioxidantes o colorantes.

15 De acuerdo con una modalidad, el agua de dilución también puede comprender un haluro de amonio cuaternario C16-alquilo.

20 Después, de acuerdo con la invención, un preconcentrado de esta emulsión deseada se produce al mezclar el aceite adecuado para uso oftálmico, con una fase acuosa y con componente(s) activos de superficie; el balance hidrofílico-lipofílico promedio (HLB) de componente(s) activos de superficie puede ventajosamente ser aproximadamente igual al HLB o al HLB del requerimiento promedio de la emulsión del aceite o aceites usados en las presentes composiciones.

Una ventaja de esta invención es producir grandes volúmenes de emulsiones sin tener que extrapolar el proceso de emulsión.

25 Esta invención se relaciona con un procedimiento para la fabricación de una emulsión terapéutica de aceite en agua de acuerdo con la invención, que comprende la fabricar un concentrado de acuerdo con el proceso antes mencionado y luego diluir dicho concentrado, mediante la mezcla de 1 volumen de concentrado con 2 a 50 volúmenes de agua, para obtener una emulsión terapéutica final que tiene un contenido en aceite de 5 % v/v o menos, preferentemente de 3 % v/v o menos, con mayor preferencia de 2 % v/v o menos, aún con mayor preferencia de 1 % v/v o menos.

30 Esta invención se relaciona además con un método para el tratamiento de enfermedades o afecciones oculares que consisten en la administración a un paciente de una emulsión oftálmica preparada a partir de un preconcentrado, de acuerdo con el proceso descrito anteriormente.

35 La invención también se relaciona con emulsiones de aceite en agua obtenibles por el procedimiento de la invención, es decir, mediante la fabricación de un concentrado que incluye opcionalmente un principio activo, y a continuación, la dilución de dicho concentrado con 2 a 50 volúmenes de agua, dicha agua opcionalmente comprende aditivos, tal como por ejemplo agentes de tonicidad, agentes viscosificantes, agentes amortiguadores, conservantes, antioxidantes o colorantes.

40 Una ventaja de la invención es que las emulsiones de aceite en agua obtenidas por dilución de los concentrados se forman con aporte reducido de energía.

45 Los siguientes ejemplos y figuras ilustran la invención y no deben interpretarse en modo alguno como la reducción del alcance de esta invención.

La Figura 1 se refiere a los tiempos de aparición de enrojecimiento de la superficie ocular.

La Figura 2 se refiere a la evaluación de la Prueba Draize.

50 EJEMPLOS:

Todas las concentraciones en las fórmulas de emulsión se expresan en peso/peso de la formulación total, a menos que se indique de modo diferente.

55 Ejemplo 1: Reducción de la toxicidad de aminos cuaternarios cuando se incorporan en las emulsiones

Materiales:

60 1. Solución al 0.02 % de BAK (BAK Sol)

5

Excipientes	Z01SOL472
BAK US	0.02
NaCl	0.612
Amortiguador Tris 5 mM pH 7.1	0.069 % de Tris HCl
	0.006 % de Tris Base
Agua	Ad 100

10

2. Emulsión al 0.02 % BAK (BAK Em)

15

Excipientes	Z01EM471
Aceite mineral pesado	0.500
Aceite mineral ligero	0.500
Tiloxapol	0.300
BAK US	0.02
Amortiguador Tris 5 mM pH 7.1	0.069 % de Tris HCl
	0.006 % de Tris Base
Poloxámero 188	0.100
Glicerina	1.6
Agua (hasta 100)	Ad 100

20

25

3. Solución al 0.002 % CKC (CKC Sol)

35

	Z01SOL473
CKC	0.002
NaCl	0.626
Amortiguador Tris 5 mM pH 7.1	0.069 % de Tris HCl
	0.006 % de Tris base
Agua	Ad 100

40

45 4. Emulsión al 0.002 % CKC (CKC Em)

50

Excipientes	Z01EM264
Aceite mineral pesado	0.500
Aceite mineral ligero	0.500
Tiloxapol	0.300
CKC	0.002
Amortiguador Tris 5 mM pH 7.1	0.069 % de Tris HCl
	0.006 % de Tris Base
Poloxámero 188	0.100
Glicerina	1.6
Agua (hasta 100)	Ad 100

55

60

5. PBS

Métodos:

5 Conejos albinos se administraron con 1 gota (50 µl) cada 5 minutos, durante 15 veces.

1/ Evaluación de la toxicidad por el tiempo de enrojecimiento y los puntos analizados por la prueba de Draize en H4 y D1.

10 Se evaluó el tiempo de inicio del enrojecimiento en la conjuntiva en las siguientes 15 veces de instilaciones (Figura 1). PBS no indujo ningún enrojecimiento durante todo el período de la instilación (datos no mostrados). BAK Sol indujo enrojecimiento conjuntival muy rápido, de aproximadamente 10 a 15 minutos después de la primera instilación (después de 2 a 3 gotas). Los grupos instilados con BAK Em, CKC Sol mostraron enrojecimiento en aproximadamente 25 a 35 minutos posteriores a la primera instilación de gotas para los ojos (después de 5 a 7 gotas). CKC Em presentó un enrojecimiento visible casi al final de la experimentación: 60 a 65 minutos después de la primera instilación (después de 12 a 13 gotas).

20 La prueba de Draize mostró claramente que a las cuatro horas (H4) después de la última instilación ocular, la irritación fue lo más importante en el grupo instilado con BAK Sol, que fue superior a los grupos BAK Em y CKC Sol (sin diferencia entre estos dos grupos). BAK Sol, BAK Em, CKC Sol todos mostraron mayor irritación ocular que Em CKC, que no presentó diferencia con el grupo instilado con PBS (Figura 2).

25 Un día después de que las administraciones (D1), PBS, BAK Em, CKC Sol y CKC Em todos regresaron al aspecto normal, sin diferencias entre ellos. Pero BAK Sol indujo irritación ocular aún más importante que todos los otros grupos ($p < 0.0001$).

Ejemplo 2: Estabilidad de las emulsiones de la invención

1. Composición de las emulsiones

30 A continuación se describen algunas emulsiones:

	Z01EM206	Z01EM209
MCT	2 %	2 %
Tiloxapol	0.3 %	0.3 %
BAK C16 (CKC)	0.02 %	0.025 mM
Poloxámero 188	0.1 %	0.1 %
glicerina	2.25 %	2.25 %
agua	csp100	csp100

45

50

55

60

Composición	Z01EM419	Z01EM264	Z01EM387	Z01EM418	Z01EM418
Aceite mineral ligero	0.5 %	0.5 %	0.5 %	0.5 %	0.5 %
Aceite mineral pesado	0.5 %	0.5 %	0.5 %	0.5 %	0.5 %
Tiloxapol	0.3 %	0.3 %	0.3 %	0.3 %	0.3 %
Poloxámero 188	0.1 %	0.1 %	-	-	-
PG	-	-	0.19 %	-	-
PEG 300	-	-	0.19 %	-	-
PEG 400	-	-	0.19 %	-	-
Manitol	3.3 %	-	2 %	2.5 %	2.9 %
Glicerina	-	1.6 %	0.19 %	0.19 %	-
Cloruro de cetalconio (CKC)	0.002 %	0.002 %	0.002 %	0.002 %	0.002 %
Trometamina	0.006 %	0.006 %	-	-	-
Tris HCl	0.071 %	0.071 %	-	-	-
Agua	Hasta 100 %	Hasta 100 %	Hasta 100 %	Hasta 100 %	Hasta 100 %

Composición	Z01EM393-4	Z01EM395-6
MCT	1-2 %	1-2 %
Tiloxapol	0.3 %	0.3 %
PG	0.4 %	-
Manitol	-	0.9 %
Glicerina	1 %	1 %
Cloruro de cetalconio (CKC)	0.01 %	0.01 %
Agua	Hasta 100 %	Hasta 100 %

2. Preparación de la emulsiones

Las fases oleosas y acuosas de la emulsión, que pueden contener o no un principio activo, pueden calentarse por separado a una temperatura adecuada. Esta temperatura puede ser la misma en ambos casos. Los surfactantes pueden disolverse en el aceite, en la fase acuosa o en ambos. Una primera emulsión gruesa se genera mediante agitación magnética, y el tamaño de las gotitas se reduce por el alto cizallamiento de mezclado, homogeneización a alta presión, o ambos.

Las emulsiones de aceite en agua de la presente invención pueden esterilizarse después de la preparación mediante el uso de calor, por ejemplo, esterilización por autoclave a vapor.

3. Impacto de la longitud de la cadena en las características de las emulsiones

a) Tamaño de las gotas en la emulsión

El diámetro medio de las gotitas de aceite se determina por la dispersión dinámica de la luz mediante el uso de un Medidor de Partículas de Alto Rendimiento tipo HPPS 5001 (Malvern Instruments, Worcestershire, GB). Las mediciones se realizaron a 25 °C después de la dilución de la emulsión en agua doblemente destilada.

Tabla 1: Valores del tamaño de gota de las emulsiones (nm)

Las emulsiones de la Tabla 1 y la Tabla 2 contienen 2 % de MCT, 0.3 % de Tiloxapol y 0.1 % de Poloxámero 188 y 2.25 % de glicerol y composiciones de BAK; Las concentraciones BAK en un intervalo de 0.001 a 0.1 % en peso respecto al peso de la emulsión.

	0.001 %	0.0025 %	0.005 %	0.01 %	0.02 %	0.04 %	0.1 %
BAK C12	-	-	198	263	230	225	180
BAK C14	-	204	190	190	155	238	185
BAK C16	220	210	148	180	155	188	183

b) Potencial zeta de la emulsión

El potencial zeta puede medirse por un zetámetro tal como Zetasizer 2000, Malvern Instruments Ltd, Reino Unido. El potencial zeta de la superficie de la gotita de emulsión se determina mediante movilidad electroforética. Las mediciones se realizaron a 25 °C después de la dilución a 1:250 de la emulsión en agua doblemente destilada. La movilidad electroforética se convierte en valores de potencial zeta a través de la ecuación de Smoluchowsky. La siguiente tabla y el gráfico muestran la evolución del potencial zeta (indicativo de la carga superficial) en concentraciones crecientes de QA. Puede observarse que para mayores longitudes de cadena lipofílicas (más largas), las cargas positivas se alcanzan más rápidamente y en concentraciones más bajas, lo que sugiere una partición preferencial dentro de la superficie de gotitas de aceite.

Tabla 2: Valores de potencial zeta de las emulsiones (mV)

	0.001 %	0.0025 %	0.005 %	0.01 %	0.02 %	0.04 %	0.1 %
BAK C12	-	-	-6.9	+4.2	+7.9	+16.8	+23.8
BAK C14	-	+11.4	+19.6	+22.9	+28.4	+39.3	+44.5
BAK C16	+16.2	+24.4	+31.4	+36.7	+44.1	+47.2	+48.9

c) Estabilidad de la emulsión en el tiempo

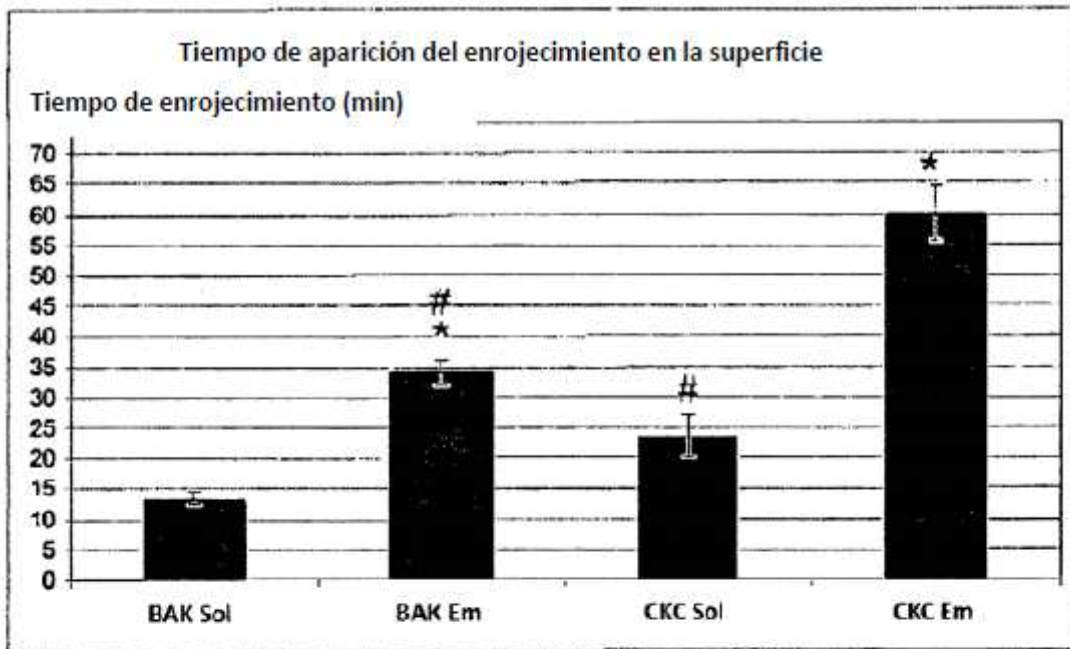
La estabilidad de las emulsiones puede evaluarse por la evolución de su aspecto, con una puntuación visual que va desde 13 - mejor aspecto a 1- separación total de la fase.

Puede observarse en la siguiente tabla que, a una concentración equimolar, QA de longitudes de cadena más largas (más lipofílicos) resultan en emulsiones más estables.

Tipo y conc. de QA	Después de la preparación (TO)	Después de 3 meses a 40 ° C
0.25 mM BAK C12	12	2
0.25 mM BAK C14	13	7
0.25 mM BAK C16	13	9
0.5 mM BAK C12	10	2
0.5 mM BAK C14	13	7
0.5 mM BAK C16	11	9

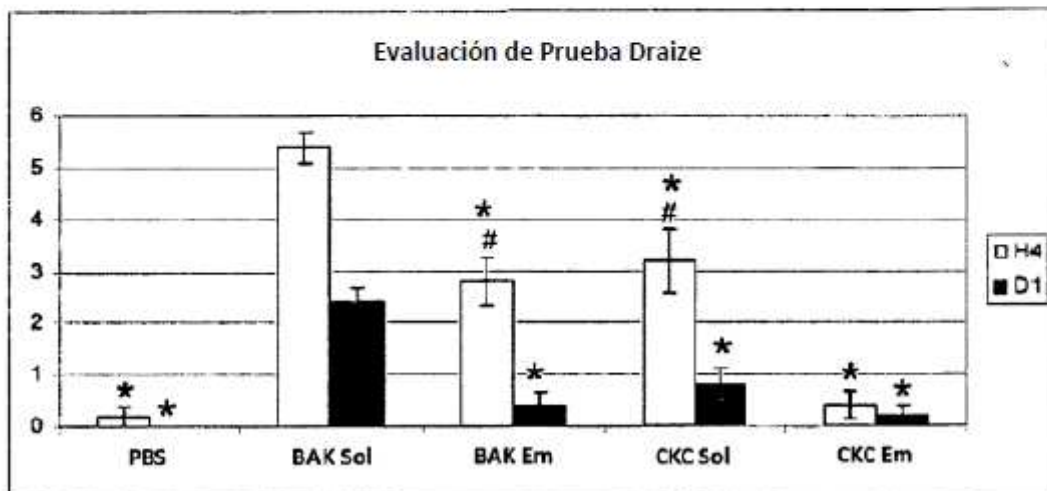
Reivindicaciones

1. Una emulsión de aceite en agua que comprende:
 - 5 - 1 % a 5 % p/p de una fase oleosa seleccionada del grupo que consiste en triglicéridos de cadena media y aceites minerales; y
 - 0.0005 % a 0.1 % p/p de cloruro de cetalconio, en peso por peso de la emulsión.
- 10 2. La emulsión de aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende poloxámero, preferentemente en una cantidad de 0.1 % peso/peso, en peso por peso de la emulsión.
3. La emulsión de aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que además comprende tiloxapol, preferentemente en una cantidad de 0.3 % peso/peso, en peso por peso de la emulsión.
- 15 4. La emulsión de aceite en agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde la fase oleosa son triglicéridos de cadena media, preferentemente en una cantidad de 2 % peso/peso, en peso por peso de la emulsión.
- 20 5. La emulsión de aceite en agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cantidad de aceite mineral es 1 % peso/peso.
- 25 6. La emulsión de aceite en agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en donde la fase oleosa es aceite mineral, dicho aceite mineral es una mezcla de aceite mineral pesado y aceite mineral ligero en donde la cantidad de aceite mineral ligero es 0.5 % p/p y la cantidad de aceite mineral pesado es 0.5 % peso/peso.
- 30 7. La emulsión de aceite en agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en donde la cantidad de cloruro de cetalconio es 0.001 % a 0.02 % peso/peso, preferentemente 0.001 %, 0.0025 %, 0.005 %, 0.01 %, 0.02 %, 0.04 % o 0.1 % peso/peso.
- 35 8. La emulsión de aceite en agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, que además comprende agentes amortiguadores y/o al menos un agente de tonicidad, preferentemente manitol o glicerol.
9. La emulsión de aceite en agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, dicha emulsión tiene un potencial zeta positivo.
- 40 10. La emulsión de aceite en agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, dicha emulsión tiene un tamaño de gotitas de 100 a 500 nm.
11. La emulsión de aceite en agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, dicha emulsión es hipotónica.
- 45 12. La emulsión de aceite en agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicha emulsión está en la forma de un gel adecuado para uso oftálmico.
13. La emulsión de aceite en agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, en donde dicha emulsión además comprende un principio activo, preferentemente ciclosporina.
- 50 14. Una emulsión de aceite en agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13 que comprende:
 - 0.5 % p/p de aceite mineral ligero;
 - 0.5 % p/p de aceite mineral pesado;
 - 0.002 % p/p de cloruro de cetalconio;
 - 0.3 % p/p de tiloxapol; y
 - 0.1 % p/p de poloxámero 188.
- 55 15. Una emulsión de aceite en agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13 que comprende:
 - 1 % a 2 % p/p de triglicéridos de cadena media;
 - 0.001 % a 0.02 % p/p de cloruro de cetalconio;
 - 0.3 % p/p de tiloxapol; y
 - 60 - 0.1 % p/p de poloxámero 188.



*P<0.0001 comparado con BAK Sol # P<0.0001 comparado con CKC Em

FIG. 1



*P<0.0001 comparado con BAK Sol # P<0.0001 comparado con PBS y CKC Em

FIG. 2