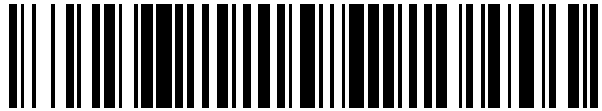


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 868**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2006 E 06291236 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 1891939**

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2013

73 Titular/es:

**NOVAGALI PHARMA S.A. (100.0%)
1 RUE PIERRE FONTAINE
91000 EVRY, FR**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 428 868 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 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas, oftálmicas o cosméticas que contienen compuestos de amonio cuaternario, más preferiblemente a emulsiones oftálmicas que son útiles para el cuidado de los ojos o para el tratamiento de afecciones de los ojos. Esta invención también se refiere a composiciones que incluyen al menos un compuesto de amonio cuaternario como agente catiónico.

10 Los compuestos de amonio cuaternario son compuestos orgánicos usualmente usados como agentes antisépticos o antimicrobianos. Por ejemplo, el cloruro de benzalconio es un agente tensioactivo catiónico nitrogenado que pertenece al grupo de los compuestos de amonio cuaternario. En general, el cloruro de benzalconio se define como una mezcla de compuestos de fórmula general $C_6H_5CH_2N(CH_3)_2RCl$, en donde R es un grupo alquilo de C_{12} - C_{24} .

15 El cloruro de benzalconio, tal como es usualmente suministrado por los fabricantes que quieren cumplir con la farmacopea europea y/o americana, es una mezcla de cloruros de n-alquil dimetil bencil amonio de varias longitudes de cadenas alquílicas. 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 incluyen (1) 60-70% de cloruro de alquilo de C_{12} -dimetil bencil amonio, (2) 30-40% de cloruro de alquilo de C_{14} -dimetil bencil amonio, y menos que 5% de cloruro de alquilo de C_{16} -dimetil bencil amonio.

20 El cloruro de benzalconio, como una mezcla de compuestos de alquil dimetil bencil amonio que tienen varias longitudes de la cadena alquílica, se usa como agente conservante en productos oftálmicos tópicos. El cloruro de benzalconio también tiene propiedades como agente catiónico, y se usó como agente catiónico para emulsiones, especialmente emulsiones oftálmicas.

Cuando se usan en emulsiones mezclas de cloruros de benzalconio que tienen varias longitudes de cadenas alquílicas, pueden actuar como agentes conservantes y agentes catiónicos.

25 El solicitante trabajó con compuestos de amonio cuaternario de cadena larga y se dio cuenta que la longitud de la cadena alquílica era importante con respecto a la función realizada por los compuestos de amonio cuaternario: la actuación sobre la longitud de la cadena alquílica dio lugar al refuerzo o a la reducción del poder catiónico de los compuestos de amonio cuaternario. Sin desear estar ligado a ninguna teoría, el solicitante observó trabajando con emulsiones aceite en agua que los compuestos de amonio cuaternario de cadena larga están preferencialmente localizados en la interfase aceite/agua de las emulsiones, dando lugar a (1) emulsiones con un mayor potencial zeta, y (2) emulsiones más estables. Puesto que los compuestos de amonio cuaternario pueden ser considerados como no deseables o tóxicos, es por tanto un objetivo de esta invención proporcionar una composición catiónica que tenga un menor contenido de compuesto de amonio cuaternario.

30 El solicitante también observó que, en emulsiones, los compuestos de amonio cuaternario que tienen largas cadenas de alquilo, por ejemplo compuestos de amonio cuaternario que tienen cadenas de alquilo de C_{14} - C_{18} , cuando se comparaban con las cadenas de alquilo de C_{12} , no tenían una buena actividad bactericida, mientras que conferían un mayor poder catiónico.

35 Por otra parte, el solicitante observó que los compuestos de amonio cuaternario de cadena larga estaban presentes preferencialmente en la interfase aceite/agua de las gotitas de la emulsión, y menos en la fase acuosa. El hecho de que los compuestos de amonio cuaternario puedan estar presentes en la fase acuosa en solo una muy pequeña cantidad, o no presentes, conduce a una pérdida del efecto conservante o a un mal efecto conservante, así como a emulsiones menos tóxicas.

40 Por tanto, uno de los objetivos de esta invención es proporcionar emulsiones catiónicas estables que comprendan una menor cantidad de cloruros de benzalconio, y que aún usen dichos cloruros de benzalconio como una fuente, o como la única fuente, de agentes catiónicos, estando dichas emulsiones conservadas o no.

Preferiblemente, las emulsiones de la invención son útiles con fines cosméticos u oftálmicos.

45 Otro objetivo de esta invención es proporcionar composiciones de haluros de amonio, preferiblemente composiciones de benzalconio, adecuadas para la preparación de emulsiones catiónicas. Preferiblemente, dichas emulsiones catiónicas son útiles para fines oftálmicos o cosméticos.

Esta invención se relaciona por tanto con una composición que comprende al menos un haluro de amonio cuaternario, más preferiblemente un cloruro o bromuro de amonio, en el cual el átomo de nitrógeno del grupo amonio

está sustituido por al menos un grupo alquilo que tiene al menos 12 átomos de carbono, incluyendo dicha composición:

5 a) Al menos 20% en peso por peso de la composición total, de haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por al menos un grupo alquilo que tiene al menos 14 átomos de carbono, preferiblemente 14 ó 16 átomos de carbono, y

b) Más que 5%, preferiblemente más que 7% en peso por peso de la composición total, de haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por al menos un grupo alquilo que tiene al menos 16 átomos de carbono.

10 Según una realización de la invención, la composición incluye al menos 20% p/p de la composición total, de haluros de alquilo de C₁₄-amonio y al menos 10%, preferiblemente al menos 15%, más preferiblemente al menos 20% p/p de la composición total, de haluros de alquilo de C₁₆-amonio.

Según otra realización, la composición incluye como único haluro de alquil amonio un haluro de alquilo de C₁₆-amonio, preferiblemente un haluro de alquilo de C₁₆-bencildimetil amonio.

15 Preferiblemente, los haluros de amonio usados en esta invención son cloruros o bromuros de bencil dimetil amonio, en donde el átomo de nitrógeno está adicionalmente sustituido por un grupo alquilo que tiene al menos 12 átomos de carbono, preferiblemente 12, 14 y/o 16 átomos de carbono.

Según una realización de la invención, la composición comprende cloruros de alquilo de C₁₄ y C₁₆-bencil dimetil amonio. En otra realización, la composición de la invención no incluye ningún haluro de alquilo de C₁₂-amonio.

20 Según otra realización, la composición de la invención incluye cloruro o bromuro de trimetil amonio, en donde el átomo de nitrógeno está adicionalmente sustituido por un grupo alquilo que tiene al menos 12 átomos de carbono, preferiblemente 12 y/o 14 y/o 16 átomos de carbono. Según una realización, el cloruro o bromuro de trimetil amonio es bromuro de cetiltrimetilamonio.

25 Según una realización adicional, y cualesquiera que sean los haluros de amonio, la cantidad de haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por al menos un grupo alquilo que tiene 14 ó 16 átomos de carbono puede preferiblemente representar al menos 50% p/p de la cantidad total de todos los haluros de amonio presentes en la composición, siendo este porcentaje en peso seco.

Según otra realización, la cantidad de haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por al menos un grupo alquilo que tiene al menos 16 átomos de carbono puede preferiblemente representar más que 90% p/p medida en peso seco de la cantidad total de todos los haluros de amonio presentes en la composición.

30 Según otra realización, la cantidad de haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por al menos un grupo alquilo que tiene al menos 16 átomos de carbono puede preferiblemente representar más que 30% p/p medida en peso seco de la cantidad total de todos los haluros de amonio presentes en la composición.

35 Según una realización de la invención, la composición incluye, peso seco por peso seco total, de todos los haluros de amonio presentes en la composición, 40% de haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por un grupo alquilo que tiene 12 átomos de carbono, 30% de haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por un grupo alquilo que tiene 14 átomos de carbono y 30% de haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por un grupo alquilo que tiene 16 átomos de carbono; preferiblemente, la composición incluye, medida en peso seco, en peso respecto al peso total de todos los haluros de amonio presentes en la composición, una mezcla de 40% p/p de BAK C12, 30% p/p de BAK C14, y 30% p/p de BAK C16.

40 En otra realización, la composición incluye, en peso seco respecto al peso seco total, una mezcla de 40% p/p de ATAB C12, 30% p/p de ATAB C14 ó 30% p/p de ATAB C16.

En otra realización, el peso molecular medio de los haluros de amonio presentes en la composición es menos que 372, cálculo éste basado en el total de grupos alquilo.

45 En otra realización, la composición consiste en, en peso seco respecto al peso seco total de la composición de haluros de amonio, 85% de haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por un grupo alquilo que tiene 14 átomos de carbono y 15% de haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por un grupo alquilo que tiene 16 átomos de carbono.

En otra realización, la composición consiste en 45% de haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por un grupo alquilo que tiene 12 átomos de carbono y 55% de haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por un grupo alquilo que tiene 16 átomos de carbono.

5 Según una realización, la relación en peso de haluros de alquilo de C₁₂-amonio a la suma de haluros de alquilo de C₁₄-amonio y haluros de alquilo de C₁₆-amonio, es menos que 1,5, preferiblemente menos que 1,35, más preferiblemente menos que 1,20. Más preferiblemente, la relación en peso de BAK C12 a la suma de BAK C14 y BAK C16, es menos que 1,5, preferiblemente menos que 1,35, más preferiblemente menos que 1,20.

10 Según una realización de la invención, la composición incluye más que un haluro de amonio: en una primera realización, la composición incluye tres haluros de amonio, preferiblemente un haluro de alquilo de C₁₂-amonio y un haluro de alquilo de C₁₄-amonio y un haluro de alquilo de C₁₆-amonio, más preferiblemente BAK C12 y BAK C14 y BAK C16; en otra realización, la composición incluye dos haluros de amonio, preferiblemente un haluro de alquilo de C₁₄-amonio y un haluro de alquilo de C₁₆-amonio, preferiblemente BAK C12 y BAK C16; en otra realización de la invención, la composición incluye sólo un haluro de amonio, preferiblemente un haluro de alquilo de C₁₆-amonio, más preferiblemente BAK C16.

15 Esta composición se obtiene mezclando varios componentes obtenidos de una fuente comercial, o mediante la síntesis de la composición en sí misma, o por purificación de productos comercial.

20 En el sentido de esta invención, las "emulsiones catiónicas" son emulsiones que tienen un potencial zeta positivo, preferiblemente un potencial zeta mayor que 10 mV; "cadenas alquílicas largas" son restos de alquilo que tienen al menos 14 átomos de carbono; "compuestos de amonio cuaternario" se refiere a haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por al menos un grupo alquilo que tiene al menos 12 átomos de carbono; los compuestos de amonio cuaternario también, pero no exclusivamente, incluyen cloruros de n-alquil dimetil bencil amonio también llamados cloruro de benzalconio (de aquí en adelante también denominado BAK o ADBAC); bromuros de n-alquil dimetil bencil amonio; bromuros de n-alquil trimetil amonio (también denominado ATAB), n-
25 alquilo significa un grupo alquilo de al menos 12 átomos de carbono; "haluros de alquilo de C₁₄-amonio" quiere decir haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno del grupo amonio está sustituido por al menos un grupo alquilo que tiene al menos 14 átomos de carbono. "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 (CAS 122-18-9); "ATAB C12" se refiere a bromuro de lauril trimetil amonio (CAS 1119-94-4); "ATAB C14" se refiere a bromuro de miristil trimetil amonio (CAS 1119-97-7); "ATAB C16" o "CTAB" se refiere a bromuro de cetil trimetil amonio (CAS 57-09-0), "MCT" quiere decir triglicéridos de cadena media; para la experimentación, el MCT usado fue TCM™ (Société des Oleagineux, France); "ND" quiere decir "no determinado".
30

35 La invención también se refiere a una emulsión catiónica aceite en agua que comprende una composición de la invención, como se describió anteriormente en la presente memoria. Según una realización de la invención, la emulsión aceite en agua comprende una composición como se describió anteriormente, comprendiendo dicha emulsión 0,0005 a 0,1% de haluros de amonio cuaternario. Por emulsión catiónica aceite en agua se entiende una emulsión aceite en agua que tiene un potencial zeta positivo. La emulsión de la invención tiene un potencial zeta positivo y es estable, lo cual quiere decir que mantiene un potencial zeta positivo a lo largo del tiempo. En una realización preferida, la emulsión aceite en agua según la invención incluye gotitas de 100 a 500 nm de tamaño, preferiblemente 110 a 250 nm.

40 En una primera realización, la emulsión aceite en agua de la invención es para uso cosmético. Preferiblemente, la emulsión de la invención está destinada al maquillaje o el cuidado de la piel corporal y facial, incluyendo los labios, o para el cuidado del pelo. La emulsión cosmética de la invención puede ser un producto para el cuidado de la piel, tal como una base para el cuidado de la piel, una crema para el cuidado (por ej., crema de día, crema de noche, crema antiarrugas), una base de maquillaje o una composición para el cuidado de los labios (por ej., una pomada para los
45 labios), o una composición para eliminar el maquillaje, incluyendo una composición para eliminar el maquillaje de los ojos. El producto de la invención también puede usarse para reforzar la humedad del cabello y/o la piel.

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

50 En el sentido de la invención, enfermedades o afecciones de los ojos quiere decir una amplia variedad de afecciones oculares tales como el glaucoma, afecciones inflamatorias oculares tales como la queratitis, uveitis, inflamación intraocular, alergia e infecciones oculares del síndrome del ojo seco, alergias oculares, crecimiento canceroso, crecimiento de nuevos vasos que se originan en la córnea, edema retinal, edema macular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, enfermedades degenerativas de la retina (degeneración macular, distrofias retinales), enfermedades retinales asociadas con proliferación glial.

Más preferiblemente, la emulsión aceite en agua según la invención comprende:

a) Una fase oleosa,

5 b) 0,0005 a 0,1% p/p de una composición de haluros de amonio cuaternario, la cual contiene al menos 20% p/p de haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por al menos un grupo alquilo que tiene al menos 14 átomos de carbono, preferiblemente 14 ó 16 átomos de carbono y más que 5% p/p, preferiblemente más que 7% p/p de haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por al menos un grupo alquilo que tiene al menos 16 átomos de carbono, en peso por peso de la emulsión total,

c) Tensioactivos,

10 d) Opcionalmente, agentes antioxidantes, isotónicos, para variar la viscosidad, para ajustar el pH, para amortiguar el pH, conservantes, solubilizantes, quelantes y espesantes,

e) Agua.

Según una realización de la invención, la emulsión aceite en agua además comprende hidroxipropil guar o polietilenglicol 400 ó una mezcla de ambos.

15 Según una realización de la invención, la emulsión incluye una fase oleosa, tensioactivos tales como, por ejemplo, tiloxapol o poloxámero o succinato de tocoferol y polietilenglicol o polisorbato 80 o cualquier tensioactivo adecuado, y 0,0005% a 0,1% p/p, preferiblemente 0,001 a 0,005% p/p de la composición total, de una composición de haluros de amonio según la invención, como se describió anteriormente en la presente memoria.

20 Según una realización de la invención, la emulsión incluye cloruro o bromuro de alquilo de C₁₂-bencil dimetil amonio, cloruro o bromuro de alquilo de C₁₄-bencil dimetil amonio, y cloruro o bromuro de alquilo de C₁₆-bencil dimetil amonio. Según otra realización de la invención, la emulsión comprende cloruros de alquilo de C₁₄ y C₁₆-bencil dimetil amonio. En otra realización, la emulsión de la invención no incluye ningún cloruro o bromuro de alquilo de C₁₂-amonio. Según una realización, la emulsión aceite en agua comprende como única fuente de haluro de amonio cuaternario un haluro de alquilo de C₁₆-amonio cuaternario.

25 Según otra realización, la emulsión de la invención incluye cloruros o bromuros de trimetil amonio, en los que el átomo de nitrógeno está adicionalmente sustituido por un grupo alquilo que tiene al menos 12 átomos de carbono; o por un grupo alquilo que tiene al menos 14 átomos de carbono; o por un grupo alquilo que tiene al menos 16 átomos de carbono; o por una mezcla de tales cloruros o bromuros de trimetil amonio.

30 Según una realización preferida, la emulsión de la invención incluye MCT, glicerol, tiloxapol y poloxámero, y una composición de la invención que incluye al menos un haluro de amonio como se describió anteriormente en la presente memoria.

Preferiblemente, la emulsión incluye 1 a 2% de fase oleosa, preferiblemente de MCT, aceite de ricino o aceite mineral.

Preferiblemente, la emulsión incluye 0,1 a 1% de tensioactivos, preferiblemente tiloxapol y/o poloxámero y/o polisorbato 80 y/o succinato de tocoferol y polietilenglicol.

35 En una realización preferida, la emulsión incluye una fase oleosa, preferiblemente 2% de MCT ó 1% de aceite mineral, y tensioactivos, preferiblemente 0,3% de tiloxapol y 0,1% de poloxámero, opcionalmente antioxidantes tales como alfa-tocoferol y opcionalmente agentes isotónicos tales como manitol o glicerol, y una composición de haluros de amonio, preferiblemente BAK C12, BAK C14, BAK C16 o una mezcla de al menos dos de los mismos, o en otra realización ATAB C12, ATAB C14 o ATAB C16 o una mezcla de al menos dos de los mismos, estando dicha
40 composición de haluros de amonio en una concentración que varía de 0,0005 a 0,1% p/p de la emulsión total.

Según una primera realización, la emulsión no contiene ningún principio activo. En esta realización, la emulsión es particularmente útil como lágrimas artificiales, o para el tratamiento de afecciones de los ojos secos, tales como, por ejemplo, el síndrome del ojo seco o la enfermedad crónica del ojo seco (CDED), ambas clínicamente conocidas como queratoconjuntivitis seca.

45 Según una segunda realización, la composición de la invención contiene un principio activo, preferiblemente escogido entre antibióticos tales como aminoglicósidos, carbacefemo, carbapenemos, cefalosporinas, glicopéptidos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas y otros; agentes antivíricos tales como cidofovir, ganciclovir, valaciclovir o aciclovir; antifúngicos tales como antibióticos tipo polieno, imidazol y triazol, alilaminas;

agentes para disminuir la presión intraocular tales como agonistas alfa-adrenérgicos, bloqueantes beta-adrenérgicos, inhibidores de la carbónico anhidrasa, cannabinoides, prostaglandinas, análogos de las prostaglandinas, derivados y profármacos; agentes anti-inflamatorios tales como inhibidores de COX-2, salicilatos, ácidos 2-arilpropiónicos, ácidos N-arilnitrílicos, oxicams, sulfonanilidas, derivados de pirazolidinas, ácidos arilalcanoicos, ácidos 3-benzolfenilacéticos y derivados; esteroides tales como cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisona, fluorometalona, medrisona, betametasona, loteprednol, flumetasona, mometasona, testosterona, metilt testosterona, danazol, beclometasona, dexametasona, dexametasona palmitato, tramcinolona, triamcinolona acetónido, fluocinolona, fluocinolona acetónido y difluprednato; compuestos antialérgicos tales como olapatadina, ketotifeno, azelastina, epinastina, emedastina, levocabastina, terfenadina, astemizol y loratadina; compuestos anti-angiogénicos tales como talidomida, inhibidores VEGF, receptores solubles de VEGF, trampas de VEGF, anticuerpos de VEGF, anti VEGF-siRNA; agentes biológicos tales como anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, oligoaptámeros, aptámeros y fragmentos de genes, oligonucleótidos, plásmidos, ribozimas, pequeños RNA interferentes, fragmentos de ácidos nucleicos, péptidos y secuencias antisentido; factores de crecimiento tales como el 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 glia, NGF, EPO y P1GF; agentes inmunomodulantes tales como glucocorticoides, fármacos que actúan sobre inmunofilinas, interferones, opioides; citostáticos tales como agentes alquilantes, antimetabolitos y antibióticos citotóxicos; antioxidantes tales como alfa-tocoferol, ácido ascórbico, ácido retinoico, luteína y sus derivados, precursores o profármacos; compuestos filtro de la radiación UV tales como benzofenonas; agentes anti-rojez tales como nafazolina, tetrahidrozolina, efedrina y fenilefrina; ácidos grasos tales como ácidos grasos 3-omega.

Preferiblemente, la composición de la invención contiene un principio activo escogido entre el grupo que consiste en ganciclovir, aciclovir, ketoconazol, amfotericina B, brimonidina, dexanabinol, forskolina, travoprost, latanoprost, amfenac, diclofenac, flurbiprofeno, flurbiprofeno axetilo, ketorolac, dexametasona palmitato, rimexolona, triamcinolona, difluprednato, fluocinolona, olapatadina, alfa-tocoferol, vitamina A, vitamina C, luteína, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, octilmetoxicinamato, benzofenona-3, octil dimetil PABA, ciclosporina A, micofenolato, sirolimus y tacrolimus y/o sus derivados; y/o sus profármacos; y/o sus precursores; y/o sales aceptables de los mismos; solos o en combinación.

En una realización de la invención, la emulsión aceite en agua está conservada.

En otra realización de la invención, la emulsión aceite en agua no está conservada; en una realización, la emulsión está envasada en dosis unitarias; en otra realización, la emulsión está envasada en recipientes adecuados de múltiples dosis.

La invención se refiere a un medicamento que comprende una emulsión aceite en agua como se describió anteriormente o una composición como se describió anteriormente.

La invención también se refiere al uso de una emulsión aceite en agua como se describió anteriormente o de una composición como se describió anteriormente para la fabricación de un medicamento o de una composición oftálmica para el tratamiento de una afección o enfermedad del ojo.

La invención también se refiere a una composición cosmética que comprende una emulsión aceite en agua como se describió anteriormente o a una composición como se describió anteriormente.

La invención también se refiere a un procedimiento no terapéutico para el cuidado de, la eliminación del maquillaje de y/o la limpieza de la piel, los labios y/o los ojos, y/o para el cuidado del pelo, que comprende aplicar una emulsión aceite en agua como se describió anteriormente o una composición como se describió anteriormente a la piel, los labios, los ojos, y/o el pelo.

Los siguientes ejemplos y figuras ilustran la invención y de ninguna manera deben interpretarse como que reducen el alcance de esta invención.

La Fig.1 se refiere a un gráfico que muestra los valores del potencial zeta (mV) de la emulsión de la invención dependiendo de varias concentraciones de BAK, y es para leerse en conexión con la tabla 2 de los ejemplos.

La Fig. 2 se refiere a un gráfico que muestra la disminución inesperada de la toxicidad de la emulsión que comprende BAK C16.

Ejemplos

Todas las concentraciones en las fórmulas en emulsión se expresan en peso/peso de los porcentajes de la formulación entera, a menos que se especifique algo diferente.

1. Composición de las emulsiones

Se prepararon emulsiones que contenían diferentes cantidades y longitudes de cadena de BAK y ATAB. Contenían 2% de MCT ó 1% de aceite mineral como fase oleosa, 0,3% de tiloxapol y 0,1% de poloxámero como tensioactivos. También podrían contener antioxidantes tales como alfa-tocoferol y agentes isotónicos tales como manitol o glicerol.

5 Se prepararon concentraciones de BAK C12, BAK C14, BAK C16 o una mezcla de todos que varían de 0,001 a 0,1%, y de 0,0025 a 0,005% de ATAB C12, ATAB C14 o ATAB C16.

2. Preparación de las emulsiones

10 Las fases oleosa y acuosa de la emulsión, las cuales podrían contener o no un principio activo, pueden calentarse separadamente a una temperatura apropiada. Esta temperatura puede ser la misma en ambos casos. Los tensioactivos podrían disolverse en el aceite, en la fase acuosa o en ambos. Se genera una primera emulsión basta por agitación magnética, y el tamaño de las gotitas se reduce mediante mezclado de alta cizalla, homogeneización a alta presión, o ambas.

Las emulsiones aceite en agua de la presente invención pueden esterilizarse después de la preparación usando calor, por ejemplo, por esterilización con vapor de agua en un autoclave.

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

a) Tamaño de las gotitas de la emulsión

El diámetro medio de las gotitas de aceite se determina por difusión de luz dinámica usando un equipo High Performance Particle Sizer tipo HPPS 5001 (Malvern Instruments, Worcestershire, UK). Las medidas se realizan a 25°C tras la dilución de la emulsión en agua doblemente destilada.

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

	0,001%	0,0025%	0,005%	0,01%	0,02%	0,04%	0,1%
ATAB C12	-	-	-	-	-	-	-
ATAB C14	-	203	-	-	-	-	-
ATAB C16	-	222	212	-	-	-	-
BAK C12	-	-	198	263	230	225	180
BAK C14	-	204	190	190	155	238	185
BAK C16	220	210	148	180	155	188	183
BAK C12 65% BAK C14 35%	-	-	357	397	190	180	156
BAK C12 40% BAK C14 30% BAK C16 30%	-	220	210	145	-	-	-

b) Potencial zeta de las emulsiones

25 El Potencial zeta puede medirse mediante un zetámetro tal como Zetasizer 2000, Malvern Instruments Ltd, UK. El potencial zeta de la superficie de las gotitas de la emulsión se determina mediante la movilidad electroforética. Las medidas se realizan a 25°C tras diluir a 1:250 la emulsión en agua doblemente destilada. La movilidad electroforética se convierte en valores del potencial zeta mediante la ecuación de Smoluchowsky.

La siguiente tabla y gráfico muestran la evolución del potencial zeta (indicativo del cambio de la superficie) a concentraciones crecientes de compuesto de amonio cuaternario. Puede observarse que para las longitudes de cadena más lipófilas (más largas), las cargas positivas se alcanzan más rápidamente y a menores concentraciones, sugiriendo una partición preferencial dentro de la superficie de las gotitas de aceite.

30

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

	0,001%	0,0025%	0,005%	0,01%	0,02%	0,04%	0,1%
ATAB C12	-	-35,5	-14,6	-	-	-	-
ATAB C14	-	-11,4	-8,0	-	-	-	-
ATAB C16	-	+11,9	+20,2	-	-	-	-
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
BAK C12 65% BAK C14 35%	-	-	+7,6	+17,7	+20,0	+35,0	+40,3
BAK C12 40% BAK C14 30% BAK C16 30%	-	+14,3	+21,6	+30,7	-	-	-

3. Estabilidad de las emulsiones en el tiempo

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

- 5 Puede observarse a partir de la siguiente tabla que, a concentración equimolar, los compuestos de amonio cuaternario (QA) de longitudes de cadena más largas (más lipófilas) dan lugar a una emulsión más estable.

Emulsiones	Tipo y conc. de QA	Después de la preparación (T0)	Después de 3 meses a 40°C
Z01EM207	BAK C12 0,25 mM	12	2
Z01EM208	BAK C14 0,25 mM	13	7
Z01EM209	BAK C16 0,25 mM	13	9
Z01EM204	BAK C12 0,5 mM	10	2
Z01EM205	BAK C14 0,5 mM	13	7
Z01EM206	BAK C16 0,5 mM	11	9

4. Impacto de la longitud de cadena sobre la actividad antimicrobiana de QA

10 La efectividad antimicrobiana de las emulsiones y disoluciones de BAK C12, BAK C14 y BAK C16 en concentraciones equimolares correspondientes a 0,005% p/p de BAK C12 ha sido determinada según el capítulo 51 de la Farmacopea de los Estados Unidos

Tabla 3: Ensayo de efectividad antimicrobiana de emulsiones y disoluciones que contienen BAK C12, C14 ó C16.

Longitud de cadena	BAK C ₁₂	BAK C ₁₄	BAK C ₁₆
Disolución	☺ (SOL226)	NA	☺ (SOL254)
Emulsión	☺ (EM212)	☺ (EM219)	x (EM234)
☺ : conservada, x : no conservada, NA : no evaluada			

5. Impacto de la longitud de cadena sobre la toxicidad de QA

- 5 La irritación ocular de las emulsiones y disoluciones ha sido evaluada usando una adaptación del ensayo de Draize en conejos machos blancos de Nueva Zelanda (2,75-3,00 kg). Se instilaron cincuenta μL de emulsión o disolución unilateralmente y 50 μL de NaCl al 0,9% en el otro ojo de los tres conejos por grupo. Se realizó una evaluación general del aspecto de los animales (comportamiento, parpadeo, picazón del ojo con las patas delanteras) así como una evaluación del tejido del ojo (conjuntiva, córnea, iris) después de la instilación y a las 1, 24, 48 y 72 horas. Las observaciones se puntuaron según el protocolo del ensayo de Draize.

El gráfico (figura 2) muestra que la incorporación de BAK C16 dentro de una emulsión da lugar a una disminución inesperada de la toxicidad.

6. Emulsiones que contienen un compuesto terapéuticamente activo

- 10 Se prepararon como se describió previamente emulsiones cargadas con un compuesto terapéuticamente activo (0,05% p/p de ciclosporina A) y que contenían diferentes cantidades y longitudes de cadena de BAK.

	p/p	Emulsión	Potencial zeta (mV)
BAK C16	0,002%	EM067	+23,0
	0,0025%	EM063	+23,2
	0,003%	EM070	+26,7
	0,005%	EM064	+29,2
BAK C12 40%	0,005%	EM065	+19,6
BAK C14 30%	0,01%	EM066	+27,9
BAK C16 30%			

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Emulsión de aceite en agua que comprende una composición de haluros de amonio cuaternario, comprendiendo dicha composición al menos un haluro de amonio cuaternario en el cual el átomo de nitrógeno está sustituido por un grupo alquilo que tiene al menos 12 átomos de carbono, caracterizada porque dicha composición incluye:
- a) Al menos 20% en peso por peso de la composición total de haluros de amonio cuaternario en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por un grupo alquilo que tiene al menos 14 átomos de carbono, y
- 10 b) Más que 5%, preferiblemente más que 7% en peso por peso de la composición total de haluros de amonio cuaternario en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por un grupo alquilo que tiene al menos 16 átomos de carbono.
- 2.** Emulsión de aceite en agua según la reivindicación 1, en donde dicha composición incluye:
- a) Al menos 20% en peso por peso de la composición total de haluros de amonio cuaternario en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por un grupo alquilo que tiene al menos 14 átomos de carbono, y
- 15 b) Al menos 10%, preferiblemente al menos 15%, más preferiblemente al menos 20% en peso por peso de la composición total de haluros de amonio cuaternario en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por un grupo alquilo que tiene al menos 16 átomos de carbono.
- 3.** Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde dichos haluros de amonio cuaternario son cloruros o bromuros de bencil dimetil amonio, en donde el átomo de nitrógeno está además sustituido por un grupo alquilo que tiene al menos 12 átomos de carbono.
- 20 **4.** Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende cloruros de alquilo de C₁₄- y C₁₆-bencil dimetil amonio.
- 5.** Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho haluro de amonio cuaternario es un cloruro o bromuro de trimetil amonio, en donde el átomo de nitrógeno está además sustituido por un grupo alquilo que tiene al menos 12 átomos de carbono.
- 25 **6.** Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la cantidad de haluros de amonio en los cuales el átomo de nitrógeno está sustituido por al menos un grupo alquilo que tiene 14 ó 16 átomos de carbono representa al menos 50% p/p en peso seco del peso de todos los haluros de amonio presentes en la composición.
- 7.** Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la relación en peso seco de haluros de alquilo de C₁₂-amonio a la suma de haluros de alquilo de C₁₄-amonio y haluros de alquilo de C₁₆-amonio es menos que 1,5, preferiblemente menos que 1,35, más preferiblemente menos que 1,20.
- 30 **8.** Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo dicha emulsión 0,0005 a 0,1 % de haluros de amonio cuaternario.
- 9.** Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo además dicha emulsión hidroxipropil guar, polietilenglicol 400 ó una mezcla de ambos.
- 35 **10.** Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que además comprende una fase oleosa que comprende MCT o aceite de ricino o aceite mineral, tensioactivos preferiblemente escogidos entre al menos uno de tiloxapol, poloxámero, tocoferol, succinato de polietilenglicol y polisorbato, y opcionalmente antioxidantes y/o agentes isotónicos preferiblemente escogidos entre al menos uno de glicerol y manitol.
- 11.** Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, teniendo dicha emulsión un potencial zeta positivo.
- 40 **12.** Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, teniendo dicha emulsión un tamaño de gotita de 100 a 500 nm.
- 13.** Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, estando dicha emulsión conservada.
- 45

14. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, estando dicha emulsión sin conservar.
15. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo dicha emulsión como única fuente de haluro de amonio cuaternario un haluro de alquilo de C₁₆-amonio cuaternario.
- 5 16. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que además comprende un principio activo.
17. Medicamento, que comprende una emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
- 10 18. Uso de una emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la fabricación de un medicamento o una composición oftálmica para el tratamiento de una afección del ojo o de una enfermedad del ojo.
19. Composición cosmética, que comprende una emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
- 15 20. Un procedimiento no terapéutico para el cuidado de, la eliminación del maquillaje de y/o la limpieza de la piel, los labios y/o los ojos, y/o para el cuidado del pelo, que comprende aplicar una emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 sobre la piel, los labios, los ojos, y/o el pelo.

Figura 1

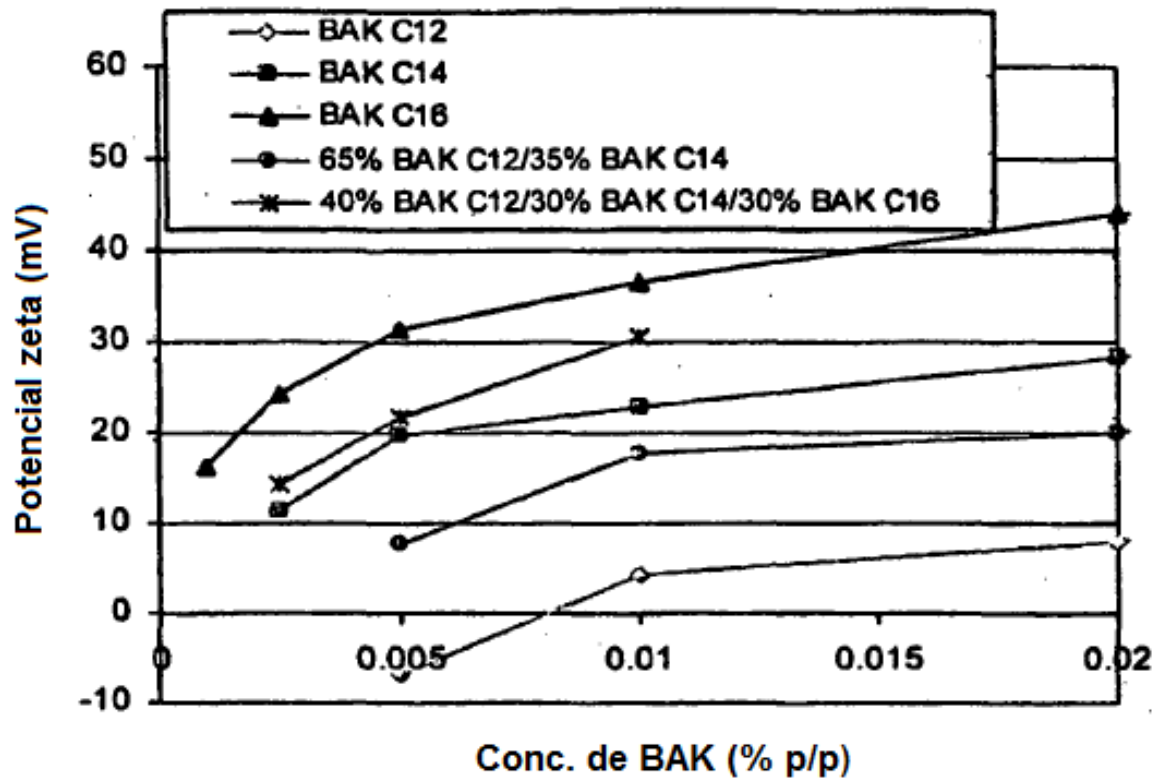


Figura 2

