

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 792**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)	A61K 8/49	(2006.01)
A61K 9/107	(2006.01)	A61K 8/81	(2006.01)
A61K 47/10	(2006.01)	A61K 8/92	(2006.01)
A61K 47/34	(2006.01)		
A61K 47/36	(2006.01)		
A61K 47/38	(2006.01)		
A61K 47/44	(2006.01)		
A61Q 19/00	(2006.01)		
A61K 8/06	(2006.01)		
A61K 8/34	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2008 E 08805843 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2162116**

54 Título: **Vehículo en forma de una emulsión aceite-en-agua destinado principalmente a una utilización oftálmica o dermocosmética**

30

Prioridad:

29.05.2007 FR 0703796

45

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

06.07.2015

73

Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT SNC
(100.0%)
Les Templiers, 2400 route des Colles
06410 Biot , FR**

72

Inventor/es:

**SARRAZIN, CHRISTIAN;
DO, MARINA y
BOIX, MICHÈLE**

74

Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 539 792 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

Vehículo en forma de una emulsión aceite-en-agua destinado principalmente a una utilización oftálmica o dermocosmética

5 La presente invención se refiere a una emulsión de tipo aceite-en-agua que contiene una cantidad muy baja de agente tensioactivo, según las reivindicaciones adjuntas, de modo que la emulsión es estable, bien tolerada y no irritante.

La presente invención se refiere igualmente a la utilización de dicha invención como base para composiciones destinadas a ser aplicadas sobre los tejidos sensibles del cuerpo humano o animal, en particular en composiciones oftálmicas, dermatológicas y dermocosméticas.

10 Una emulsión es la mezcla de dos líquidos no miscibles bajo el efecto de una agitación mecánica que forma un sistema dispersado. Esta dispersión subsiste mientras dura la agitación pero en cuanto está última cesa, aparece una coalescencia de los glóbulos y los líquidos se separan.

15 La formulación de una emulsión pretende aportar a la mezcla el o los productos que van a permitir o facilitar la estabilización del sistema. Este o estos productos son por lo tanto esenciales para la formulación y la conservación en términos de estabilidad físico-química de una emulsión; se denominan emulsionantes, surfactantes, emulgentes, agentes humectantes o también tensioactivos y deben incorporarse en una cantidad relativamente importante, del orden de 1 a 2% en el campo oftálmico.

20 Ahora bien, los tensioactivos se conocen por su carácter irritante, lo que limita fuertemente su utilización en los campos oftálmicos y dermocosméticos. Así, en el marco de tratamientos a largo plazo en oftalmología por ejemplo, la administración repetida de preparaciones sobre la superficie corneal conlleva efectos perjudiciales, alergizantes y tóxicos (caso de los tratamientos de la sequedad ocular, del glaucoma...) que pueden venir de una irritación simple con alteraciones tisulares serias y que pueden comprometer el seguimiento del tratamiento por el paciente.

Numerosos documentos mencionan ampliamente los efectos citotóxicos corneales sobre modelos *in vitro* de compuestos tensioactivos reconocidos, principalmente polisorbato 80.

25 Se observan igualmente efectos indeseables del mismo tipo ligados a la utilización de tensioactivos en el marco de las aplicaciones dérmicas.

El problema técnico que la presente invención busca resolver consiste así en encontrar un compromiso satisfactorio entre estabilidad de la emulsión y tolerancia tisular.

30 Para superar este problema, el experto en la técnica ha buscado suprimir la utilización de compuestos tensioactivos, en dichas composiciones, estabilizándolas principalmente mediante agentes viscosantes.

Así, por ejemplo, la solicitud de patente europea EP 1336404 describe una composición lubricante fluida que imita la película lagrimal, que está exenta de agente tensioactivo, y se presenta en forma de una emulsión, en la que la fase acuosa contiene al menos un agente de viscosidad hidrosoluble y la fase aceitosa que representa 1,5 a 13% en peso de esta composición contiene 1 a 6% en peso de al menos un agente de viscosidad liposoluble.

35 Sin embargo, esta composición utiliza a título de viscosante un compuesto tal como monoestearato de glicerol, que es conocido para el experto en la técnica por otra parte por sus propiedades emulsionantes. Se trata de un compuesto que tiene una consistencia de tipo semi-sólida a temperatura ambiente, que confiere así a la composición que lo contiene una viscosidad importante.

40 De la misma forma, la solicitud de patente internacional WO 96/37180 describe composiciones galénicas utilizables en dermatología y en cosmetología de tipo pseudo-emulsiones en las que no intervienen tensioactivos pero que actúan sobre el espesamiento de las fases lipídica y acuosa por el empleo de monoestearato de glicerol.

45 Por otra parte, la patente europea EP 1 275 376, describe una emulsión-gel que consiste en una fase aceitosa emulsionada en una disolución acuosa de polivinilpirrolidona o de alcohol polivinílico o de dextrano o de derivado de celulosa. La fase aceitosa se introduce inmediatamente en la fase acuosa previamente gelificada, de manera que se bloquean y/o estabilizan los glóbulos lipídicos formados. El alcohol polivinílico utilizado es de tipo totalmente hidrolizado y las concentraciones aplicadas están comprendidas entre 0,1 y 10%, y preferentemente entre 0,3 y 1,5%.

50 Un objetivo de la presente invención es por lo tanto proponer un vehículo del tipo precitado que sólo incorpora cantidades muy bajas de agente tensioactivo conservando las características admitidas generalmente para las emulsiones clásicas que contienen ampliamente más, en particular un tamaño de glóbulos lipídicos bajo del orden de 2 a 50 μm . Las emulsiones más finas favorecen la biodisponibilidad de los activos vehiculados y son más estables para la conservación.

Para esto, se propone un vehículo en forma de emulsión aceite-en-agua (H/E) que contiene al menos una fase acuosa (I) y al menos una fase aceitosa (II), conteniendo dicha fase acuosa (I) al menos un tensioactivo hidrosoluble y al menos un agente viscosante hidrosoluble.

5 Según la invención, el tensioactivo hidrosoluble representa 0,01 a 0,1% en peso, y preferentemente aproximadamente 0,03% en peso del peso total de vehículo.

El vehículo según la invención es estable, bien tolerado y no irritante.

Por debajo de 0,01% de tensioactivo en la fase acuosa del vehículo según la invención, esto presenta el inconveniente de no contener lo suficiente de tensioactivo para permitir realizar una emulsión de estabilidad óptima así como una finura en términos de tamaño de glóbulos.

10 Por encima de 0,1% de tensioactivo en la fase acuosa del vehículo según la invención, esto presenta el inconveniente de contener una cantidad demasiado importante de tensioactivo incompatible con una buena tolerancia tisular, particularmente para composiciones que contienen mucho aceite.

15 A título de ejemplo de agente tensioactivo hidrosoluble utilizable en el vehículo según la invención, se pueden citar principalmente los polisorbatos, lecitinas, polietilén glicoles y sus derivados, polioxietileno-40-estearato, ésteres de sorbitán, copolímeros polioxietileno-polioxipropileno, y alcoholes polivinílicos.

Preferentemente según la invención, se utiliza un alcohol polivinílico (PVA), y de manera más preferida un alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, que se utiliza ampliamente en los campos farmacéutico y cosmético.

Por otra parte, a título de agente viscosante hidrosoluble utilizable en el vehículo según la invención, se pueden citar los polímeros acrílicos o carbómeros, gomas xantanos, carragenanos, alginatos, celulosa y sus derivados.

20 Así, se puede utilizar ventajosamente a título de agente viscosante hidrosoluble un ácido poliacrílico, y preferentemente un ácido poliacrílico reticulado, tal como por ejemplo el comercializado por la empresa NOVEON con la denominación comercial Carbopol[®] 980 NF. Dicho polímero tiene la propiedad de aumentar considerablemente la viscosidad de la emulsión hasta que ésta tenga principalmente la consistencia de un gel.

25 Asimismo, se puede utilizar a título de agente viscosante hidrosoluble un copolímero acrilato/acrilato de alquilo C₁₀-C₃₀, tal como por ejemplo el comercializado por la empresa NOVEON con la denominación comercial PEMULEN[®].

La fase aceitosa del vehículo según la invención se describe ahora con más detalle.

La fase aceitosa del vehículo según la invención puede contener uno o varios aceites elegidos entre los aceites vegetales, aceites minerales, aceites siliconados, aceites de síntesis y aceites fluorados.

30 A título de aceite de síntesis utilizable según la presente invención, se puede citar principalmente el miristato de isopropilo.

Como aceites vegetales utilizables según la invención, se pueden citar los aceites de jojoba, aguacate, sésamo, girasol, maíz, soja, cártamo, pepitas de uva, oliva, almendra dulce, ricino, moringa, coco, palma, borraja, colza, germen de trigo, lino, onagra, argán, caléndula y algodón.

Los aceites vegetales preferidos según la invención son aceite de almendra dulce y aceite de girasol.

35 Como aceites minerales utilizables según la invención, se pueden citar los aceites de parafina, y preferentemente los aceites de parafina líquida.

El vehículo según la invención puede comprender además uno o varios aditivos compatibles, que no modifican las características propias de las emulsiones.

40 A título de aditivos compatibles con un uso oftálmico o dermocosmético, se pueden citar por ejemplo los agentes conservantes, antioxidantes, isotonicantes, agentes quelantes, tampones, polímeros, cargas, gelificantes hidrófilos o lipófilos, filtros hidrófilos, y absorbentes del olor.

45 Por supuesto, el experto en la técnica se preocupará de elegir el o los adyuvantes eventuales para añadir a las composiciones según la invención, así como su concentración, de manera que las propiedades ventajosas ligadas intrínsecamente a las composiciones según la invención no se alteren, o sustancialmente no se alteren, por la adición considerada.

En particular, estos adyuvantes no deberán perjudicar las propiedades de la composición según la invención, es decir, una buena tolerancia y la ausencia de irritabilidad del ojo o de la piel, en función del modo de aplicación considerado.

Un isotonicante preferido es la glicerina.

Si el vehículo según la invención contiene a título de isotonicante la glicerina, su cantidad se ajustará ventajosamente de forma que se obtiene una osmolalidad adecuada con una administración ocular.

Ventajosamente, la fase aceitosa representa 0,5% a 5% en peso, y preferentemente aproximadamente 1,5% en peso del peso total del vehículo.

- 5 Según un primer modo de realización específica de la invención, la fase aceitosa representa 0,5% a 3% en peso, preferentemente aproximadamente 1,5% en peso del peso total del vehículo.

Si se añade a dicho vehículo un isotonicante tal como la glicerina, se obtiene un vehículo que puede utilizarse directamente a título de producto oftálmico para hidratar el ojo (lágrimas artificiales) y/o para el tratamiento del ojo seco. Dicho vehículo puede utilizarse igualmente como base en una composición oftálmica.

- 10 También, la presente invención tiene por objeto una composición oftálmica que se presenta en forma de una emulsión aceite-en-agua, que comprende:

- un vehículo según este primer modo de realización de la invención, y
- al menos un activo de uso oftálmico.

- 15 El activo de uso oftálmico puede elegirse por ejemplo entre los antisépticos, antibióticos, anti-virales, anti-inflamatorios, anti-alérgicos, anti-glaucomasos, vaso-constrictores, anestésicos, cicatrizantes, midriáticos, mióticos, productos de suplencia lacrimonal, productos para el tratamiento de las cataratas, productos para el tratamiento de las afecciones degenerativas retinianas y productos de diagnóstico.

El activo de uso oftálmico utilizable en la composición según la invención puede ser hidrosoluble y/o liposoluble.

- 20 Como activos oftálmicos liposolubles utilizables en las composiciones oftálmicas según la invención, se pueden citar por ejemplo la vitamina A, ciclosporina A.

Como activos oftálmicos hidrosolubles utilizables en la composición oftálmica según la invención, se pueden citar por ejemplo la vitamina B12, utilizada debido a sus propiedades cicatrizantes.

- 25 De forma conocida, la composición de la invención puede contener igualmente los adyuvantes habituales en el campo oftálmico, en la medida en la que el adyuvante no altere las propiedades buscadas para la composición oftálmica según la invención.

Según un segundo modo de realización específico de la invención, la fase aceitosa representa 1 a 5% en peso del peso total del vehículo según la invención. En este caso, este vehículo puede utilizarse como base en una composición cosmética y/o dermocosmética, y dermatológica destinada principalmente al tratamiento de las zonas sensibles del rostro, por ejemplo alrededor de los ojos.

- 30 También, la presente invención tiene también por objeto una composición cosmética y/o dermocosmética y dermatológica que comprende:

- un vehículo según la invención que comprende 1 a 5% en peso de fase aceitosa respecto al peso total del vehículo, y
- al menos un activo de uso cosmético y/o dermatológico.

- 35 El activo de uso cosmético y/o dermatológico puede ser igualmente hidrosoluble y/o liposoluble.

Como activos de uso dermatológico, se pueden citar por ejemplo los corticoides, antibióticos, antifúngicos, antisépticos, antiparasitarios, antiherpéticos, antiacnéicos, antipruriginosos, queratolíticos, productos para el tratamiento de la psoriasis, productos para el tratamiento de la dermatitis atópica.

- 40 Como activos hidrosolubles de uso cosmético y/o dermocosmético utilizables según la invención, se pueden citar principalmente las proteínas, aminoácidos, polioles, urea, azúcares y derivados de azúcar, vitaminas hidrosolubles, extractos vegetales e hidroxiácidos.

Una vitamina hidrosoluble particularmente preferida para la composición cosmética y/o dermatológica según la invención es la vitamina B12, que además de sus propiedades cicatrizantes, presenta la ventaja de conferir a la composición según la invención una coloración estéticamente atractiva desde un punto de vista cosmético.

- 45 Como activos liposolubles de uso cosmético y/o dermocosmético utilizables según la invención, se pueden citar principalmente los filtros UVA y UVB, y las vitaminas liposolubles tales como el retinol (vitamina A) y sus derivados y tocoferol (vitamina E) y sus derivados.

La presente invención se refiere igualmente a un procedimiento de preparación de un vehículo, según las reivindicaciones adjuntas, que comprende las etapas que ayudan a:

a) preparar una primera emulsión aceite-en-agua introduciendo en un reactor 0,5% a 5% en peso de al menos un aceite respecto al peso total del vehículo, añadir una disolución acuosa de tensioactivo que comprende 1,5% en peso de tensioactivo en un volumen tal que la relación volúmica de la fase acuosa sobre la fase aceitosa es de al menos 2/3 y preferentemente 3/2,

5 b) preparación de una disolución acuosa de agente viscosante hidrosoluble, cuya concentración dependerá del viscosante utilizado y de la aplicación pretendida,

c) introducción de la primera emulsión en la disolución acuosa de agente viscosante hidrosoluble, para obtener una segunda emulsión que comprende una fase acuosa y una fase aceitosa, siendo la cantidad de primera emulsión introducida en la disolución acuosa de agente viscosante hidrosoluble tal que el tensioactivo hidrosoluble representa 0,01 a 0,1% en peso del vehículo.

10 El tensioactivo y el agente viscosante hidrosolubles son tales como los descritos anteriormente.

Preferentemente, se introduce en la disolución acuosa de agente viscosante una disolución acuosa de agente isotonicante, preferentemente glicerina, a razón de aproximadamente 2,3%. La introducción de esta disolución acuosa de agente isotonicante permite obtener una osmolalidad del orden de 270 mOsm/kg compatible con una aplicación oftálmica.

15 La invención se ilustrará ahora mediante los ejemplos no limitativos siguientes. Las cantidades se indican en porcentaje en peso salvo indicación contraria.

EJEMPLOS

Productos

20 ▪ Componentes de la fase aceitosa

– aceite vegetal: aceite de girasol o aceite de almendra dulce

▪ Componentes de la fase acuosa

– agua purificada

– sosa

25 – agentes tensioactivos hidrosolubles: alcohol polivinílico (PVA), polisorbato 80

– agentes viscosantes hidrosolubles: ácido poliacrílico reticulado, comercializado por la empresa NOVEON con la denominación comercial CARBOPOL (R); copolímero acrilato/acrilato de alquilo, comercializado por la empresa NOVEON con la denominación comercial PEMULEN®

– isotonicante: glicerina

30 **EJEMPLO 1**

Se preparó un primer ejemplo de vehículo V1 según la invención, como sigue.

Se realiza en primer lugar una primera emulsión (H/E) por dispersión de aceite en un volumen de 20 mL de disolución acuosa de PVA al 1,5% másico. La introducción del aceite en la disolución acuosa de PVA se hace con fuerte agitación (Ultra-turrax, 1 minuto).

35 Por otra parte, se introdujeron 23 g de glicerina en aproximadamente 600 mL de una disolución acuosa de copolímero acrilato/acrilato de alquilo con agitación magnética, para obtener una disolución monofásica de glicerina y de copolímero acrilato/acrilato de alquilo.

Se introduce la primera emulsión (H/E) a base de PVA en la disolución monofásica de glicerina y de copolímero acrilato/acrilato de alquilo con agitación magnética para obtener la emulsión final que constituye el vehículo 1 según la invención. El pH se ajusta entre 6 y 7 con sosa y el peso final se ajusta con agua.

40 La composición E1 según la invención se presenta en la tabla 1 siguiente.

EJEMPLO 2

Se preparó, de la misma manera que en el ejemplo 1, un segundo ejemplo E2 de composición según la invención, reemplazando el copolímero acrilato/acrilato de alquilo por un ácido poliacrílico reticulado.

45 La composición del vehículo E2 según la invención se presenta igualmente en la tabla 1 siguiente.

EJEMPLO COMPARATIVO EC1

Se preparó un primer ejemplo de composición testigo similar a la del ejemplo E1 pero sin tensioactivo. Para esto, el aceite se emulsionó previamente en una fracción de disolución de copolímero acrilato/acrilato de alquilo.

La composición del vehículo testigo EC1 se presenta en la tabla 1 siguiente.

5 **EJEMPLO COMPARATIVO EC2**

Se preparó un segundo caso de composición testigo correspondiente a la del ejemplo E2 pero sin tensioactivo. Para poder hacer este ejemplo comparativo que no contiene tensioactivo, el aceite se emulsionó previamente en una fracción de la disolución de ácido poliacrílico reticulado.

La composición del vehículo testigo EC2 se presenta igualmente en la tabla 1 siguiente.

10 **EJEMPLO COMPARATIVO EC3**

Se preparó un tercer caso de composición testigo correspondiente a la del ejemplo E1 pero reemplazando la disolución de PVA por una disolución de polisorbato 80, de manera que se obtiene una concentración final de tensioactivo de 1% correspondiente a la concentración de tensioactivo utilizada clásicamente en las emulsiones conocidas de la técnica anterior.

15 La composición del vehículo testigo EC3 se presenta igualmente en la tabla 1 siguiente.

EJEMPLO COMPARATIVO EC4

Se preparó un cuarto caso de composición testigo correspondiente a la del ejemplo E1 pero aumentando la concentración de la disolución de PVA de manera que se tiene una concentración final de tensioactivo de 1% correspondiente a la concentración de tensioactivo utilizada clásicamente en las emulsiones de la técnica anterior.

20 La composición del vehículo testigo EC4 se presenta igualmente en la tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Composición (en g/para 100 g de vehículo)	E1 (en g/para 100 g de vehículo)	E2 (en g/para 100 g de vehículo)	EC1 (en g/para 100 g de vehículo)	EC2 (en g/para 100 g de vehículo)	EC3 (en g/para 100 g de vehículo)	EC4 (en g/para 100 g de vehículo)
-PVA	0,03	0,03	-	-	-	1
- polisorbato 80	-	-	-	-	1	-
- glicerina	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
-ácido poliacrílico reticulado	-	0,25	-	0,25	-	-
- copolímero acrilato/acrilato de alquilo	0,05	-	0,05	-	0,05	0,05
- aceite	almendra dulce	girasol	girasol	girasol	girasol	girasol
	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
- agua purificada	c s. 100 g	c s. 100 g	c s. 100 g	c s. 100 g	c s. 100 g	c s. 100 g
-NaOH	c s. pH 6-7	c s. pH 6-7	c s. pH 6-7	c s. pH 6-7	c s. pH 6-7	c s. pH 6-7

Para el conjunto de las composiciones según la invención, E1, E2 y los testigos EC1, EC2, EC3 y EC4, se evaluaron las características de la emulsión siguientes:

- aspecto macroscópico,
- pH,

5 • osmolalidad, y

- medida del tamaño de los glóbulos aceitosos en el vehículo por granulometría láser. El volumen medio expresado en μm se reporta para cada muestra.

10 La resistencia de la emulsión a la centrifugación también se evaluó como ensayo provisional de estabilidad. Las muestras se centrifugaron durante 5 minutos a diferentes velocidades y se examinaron visualmente con el fin de determinar las modificaciones físicas tales como el cremado (acumulación de glóbulos lipídicos en superficie) o la separación de fases (separación completa de las fases aceitosa y acuosa).

El ejemplo E1 según la invención se siguió en estabilidad prolongada durante 6 meses a 4°C y 40°C y durante 18 meses a 25°C . Se estudiaron los parámetros siguientes: aspectos macroscópico y microscópico, pH, osmolalidad, tamaño de los glóbulos y viscosidad (a 25°C).

15 Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Composiciones	Aspecto macroscópico	pH	Osmolalidad (mOsm/kg)	Tamaño de los glóbulos (volumen medio)	Resistencia a la centrifugación	Estabilidad
E1	Emulsión muy blanca y homogénea	6,6	268	4,7 µm	+ (Sin modificación)	Sin modificación significativa después de 6 meses a 4°C y 40°C para cada parámetro ensayado Sin modificación significativa después de 18 meses a 25°C para cada parámetro ensayado
E2	Emulsión muy blanca y homogénea	6,8	275	6,3 µm	+ (Sin modificación)	-
EC1	Emulsión blanca y homogénea	6,6	268	27,6 µm	- (Cremado importante)	-
EC2	Emulsión blanca y homogénea	5,2	267	23,5 µm	+ (Sin modificación)	-
EC3	Emulsión muy blanca, homogénea y opaca	6,7	277	2,2 µm	+ (Sin modificación)	-
EC4	Emulsión muy blanca, homogénea y opaca	6,5	281	2,9 µm	+ (Sin modificación)	-

En las condiciones de fabricación según la invención, los ejemplos E1 y E2 que contienen una baja cantidad de tensioactivo (0,03% de PVA) presentan un tamaño de glóbulos lipídicos:

- del mismo orden de grandeza que los ejemplos comparativos EC3 y EC4 obtenidos con una cantidad de tensioactivo de 1%,
- 5
- y muy inferior a la obtenida sin tensioactivo (ejemplos comparativos EC1 y EC2).

Por otra parte, la evaluación de la estabilidad a la centrifugación revela la ausencia de modificación física para los ejemplos E1 y E2 según la invención cuando éstos contienen poco tensioactivo. La ausencia de tensioactivo en condiciones similares (ejemplo comparativo EC1) da lugar a un cremado de la emulsión.

- 10
- El ejemplo comparativo EC2 que no contiene tensioactivo no mostró modificación física durante la centrifugación, lo que se explica por una viscosidad más importante de esta fórmula.

El ejemplo E1 según la invención seguido durante 6 meses a 4^oC y 40^oC y 18 meses a 25^oC ha demostrado una estabilidad satisfactoria para cada parámetro estudiado.

- 15
- Se realizó un estudio de tolerancia ocular animal (conejos albinos) de 4 días con posologías que van hasta 6 instilaciones por día en preparaciones correspondientes a los ejemplos E1 y E2 comparativamente con una condición control representada por suero fisiológico. El examen ocular se realizó mediante un oftalmoscopio y la evaluación de la tolerancia ocular se hizo utilizando la escala de evaluación del ensayo de Draize tal como se describe en la publicación científica "Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes" de Draize et al. (1944), en J. Pharmacol Exper Ther. 82: 377-390. Los ejemplos E1 y E2 también se toleraron tanto como la condición control (suero fisiológico).

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Vehículo en forma de emulsión aceite-en-agua (H/E) que contiene al menos una fase acuosa y al menos una fase aceitosa y que está exento de halogenuro de amonio cuaternario que contiene grupos alquilos C₁₂, C₁₄, o C₁₆, conteniendo dicha fase acuosa al menos un tensioactivo hidrosoluble y al menos un agente viscosante, caracterizado porque el tensioactivo hidrosoluble representa 0,01 a 0,1% en peso del peso total de vehículo.
2. Vehículo según la reivindicación 1, caracterizado porque el tensioactivo hidrosoluble representa 0,03% en peso del peso total de vehículo.
3. Vehículo según la reivindicación 1, caracterizado porque la fase aceitosa se presenta en forma de glóbulos lipídicos en dispersión en la fase acuosa y cuyo tamaño es igual o inferior a 40 µm.
- 10 4. Vehículo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el agente tensioactivo hidrosoluble se elige entre los polisorbatos, lecitinas, polietilen glicoles y sus derivados, polioxietileno-40-estearato, ésteres de sorbitán, copolímeros polioxietileno-polioxipropileno, y alcoholes polivinílicos.
5. Vehículo según la reivindicación 4, caracterizado porque el agente tensioactivo hidrosoluble es un alcohol polivinílico (PVA).
- 15 6. Vehículo según la reivindicación 5, caracterizado porque el alcohol polivinílico (PVA) está parcialmente hidrolizado.
7. Vehículo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el agente viscosante hidrosoluble se elige entre los polímeros acrílicos, gomas xantanos, carragenanos, alginatos, celulosa y sus derivados.
- 20 8. Vehículo según la reivindicación 7, caracterizado porque el agente viscosante hidrosoluble es un ácido poliacrílico, preferentemente un ácido poliacrílico reticulado.
9. Vehículo según la reivindicación 7, caracterizado porque el agente viscosante hidrosoluble es un copolímero acrilato/acrilato de alquilo C₁₀-C₃₀.
- 25 10. Vehículo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la fase aceitosa comprende al menos un aceite elegido en el grupo constituido por aceites minerales, aceites vegetales, aceites siliconados, aceites de síntesis y aceites fluorados.
11. Vehículo según la reivindicación 10, caracterizado porque el aceite es un aceite vegetal elegido entre los aceites de jojoba, aguacate, sésamo, girasol, maíz, soja, cártamo, pepitas de uva, oliva, almendra dulce, ricino, moringa, coco, palma, borraja, colza, germen de trigo, lino, onagra, argán, caléndula y algodón.
- 30 12. Vehículo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la fase aceitosa representa 0,5% a 5% en peso.
13. Vehículo según la reivindicación 12, caracterizado porque comprende uno o varios aditivos elegido(s) entre los agentes conservantes, antioxidantes, isotonicantes, agentes quelantes, tampones, polímeros, cargas, gelificantes hidrófilos o lipófilos, filtros hidrófilos, y absorbentes del olor.
- 35 14. Vehículo según la reivindicación 13, caracterizado porque comprende un isotonicante, preferentemente glicerina y la fase aceitosa representa 0,5% a 3%, preferentemente aproximadamente 1,5% en peso del peso total del vehículo, de modo que dicho vehículo es compatible con un uso oftálmico.
- 40 15. Vehículo según la reivindicación 13, caracterizado porque la fase aceitosa representa 1% a 5%, preferentemente aproximadamente 3% en peso del peso total del vehículo, de modo que dicho vehículo es compatible con un uso cosmético y/o dermatológico.
16. Composición oftálmica que se presenta en forma de una emulsión aceite-en-agua, caracterizada porque comprende:
- un vehículo tal como se ha definido según la reivindicación 14, y
 - al menos un activo de uso oftálmico.
- 45 17. Composición cosmética y/o dermatológica que se presenta en forma de una emulsión aceite-en-agua, caracterizada porque comprende:
- un vehículo tal como se ha definido según la reivindicación 15, y
 - al menos un activo de uso cosmético y/o dermatológico.

18. Procedimiento de preparación de un vehículo tal como se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende las etapas sucesivas siguientes:

5 a) preparar una primera emulsión aceite-en-agua introduciendo en un reactor 0,5% a 5% en peso de al menos un aceite respecto al peso total del vehículo, añadir una disolución acuosa de tensioactivo que comprende 1,5% en peso de tensioactivo en un volumen tal que la relación volúmica de la fase acuosa sobre la fase aceitosa es de al menos 2/3 y preferentemente 3/2,

b) preparación de una disolución acuosa de agente viscosante hidrosoluble, cuya concentración dependerá del viscosante utilizado y de la aplicación pretendida,

10 c) introducción de la primera emulsión en la disolución acuosa de agente viscosante hidrosoluble, para obtener una segunda emulsión que comprende una fase acuosa y una fase aceitosa, siendo la cantidad de primera emulsión introducida en la disolución acuosa de agente viscosante hidrosoluble tal que el tensioactivo hidrosoluble representa 0,01 a 0,1% en peso del vehículo.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque el agente tensioactivo hidrosoluble es alcohol polivinílico y el agente viscosante hidrosoluble es un polímero acrílico.

15 20. Procedimiento según la reivindicación 18 ó 19, caracterizado porque se introduce, previamente a la etapa c), una disolución acuosa de isotonicante en la disolución acuosa de agente viscosante hidrosoluble, preferentemente glicerina.