

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 283**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61K 47/00** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2006.01)  
**A61K 47/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2009 E 09767290 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2278953**

54 Título: **Emulsiones autoconservadas**

30 Prioridad:

**28.05.2008 US 56675 P**

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

**13.10.2016**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CHOWHAN, MASOOD, A. y  
GHOSH, MALAY**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 586 283 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

Emulsiones autoconservadas

Campo técnico

5 La presente invención se relaciona con emulsiones para uso tópico o interno, particularmente para aplicaciones oculares, intraoculares, óticas y/o nasales. La presente invención también se relaciona con métodos tanto para conservar como estabilizar tales emulsiones. Las emulsiones están particularmente destinadas para uso en suministro de droga oftálmica, y se puede utilizar para incrementar la concentración de fármaco o para mejorar la biodisponibilidad de fármacos hidrófobos. Las emulsiones de la presente invención son típicamente estables, no irritantes a los tejidos oculares, cumplen los estándares de conservación internacional o una combinación de los mismos.

Antecedentes

15 Aunque los fármacos oftálmicos son típicamente suministrados al ojo en soluciones acuosas, muchos fármacos que son terapéuticamente útiles son insuficientemente solubles en un vehículo acuoso a ser suministrado en forma de solución. Las formas de dosis alternativas para estos agentes solubles en lípidos incluyen ungüentos, suspensiones y emulsiones. Las emulsiones, particularmente del tipo Aceite en agua, suministran unos medios para suministrar fármacos hidrófobos a la superficie ocular o intraocularmente. Aunque el uso de emulsiones ha estado limitado con base en su dificultad de formulación, retos con temas de preservación, y comodidad e irritación, han sido de creciente interés en emulsiones y microemulsiones para uso oftálmico.

20 Ampliamente, las emulsiones son mezclas combinadas de dos o más sustancias normalmente no miscibles, usualmente fluidos. Para formar una emulsión, una sustancia se dispersa en la otra. Por ejemplo, para formar una emulsión de aceite en agua. El aceite (la fase dispersa) se dispersa en el agua (denominada la fase continua).

25 Las emulsiones no se forman espontáneamente. Las emulsiones requieren alguna forma de entrada de energía, por ejemplo, revolviendo, agitando o rociando, con el fin de ser conformadas. La mezcla intensiva de esta naturaleza es algunas veces denominada homogenización. Las emulsiones son también típicamente inestables. Durante el tiempo, las emulsiones tienden a separarse en el estado más estable de separación, por ejemplo, aceite y agua. Los agentes activos de superficie, denominados emulsificantes en este contexto, pueden incrementar la estabilidad cinética de las emulsiones. Muchos métodos físicos y químicos son utilizados para preparar y estabilizar las emulsiones, por ejemplo mediante calentamiento, homogenización, y agregando agentes espesantes, para mencionar unos pocos. Sin embargo, el uso de estos métodos se puede agregar a la complejidad, tiempo y gasto para preparar las emulsiones.

35 Las composiciones, incluyendo las emulsiones, destinadas para uso farmacéutico típicamente incluyen conservantes para evitar o retardar la contaminación microbiana. La elección de un conservante particular o agente biocida está usualmente atada de manera cercana al área de aplicación pretendida. Por ejemplo, para uso oftálmico tópico, la conservación es frecuentemente lograda al utilizar un agente biocida seleccionado de un número limitado de clases químicas, con base en su seguridad y eficacia relativa. Los biocidas oftálmicos típicamente caen en una de las siguientes clases químicas: biguanidas, compuestos de amonio cuaternario, poliamidas y amidas.

40 Varios métodos de ensayo se utilizan con el fin de asegurar la seguridad de tales productos. Por ejemplo, la Farmacopea Estadounidense (USP), un compendio de ensayos de control de calidad para fármacos y excipientes utilizados en formulaciones medicinales incluyen un ensayo de efectividad antimicrobiana (AEP), con base en los productos y su ruta de administración. En la USP AEP, la categoría 2 aplica a productos utilizados tópicamente hechos con bases o vehículos acuosos, productos nasales no estériles y emulsiones, que incluyen aquellas aplicadas a las membranas de mucosa. Un método de ensayo alternativo, en algunos casos más estrictos, se detalla en la Farmacopea Europea (Ph. Eur) y la Farmacopea Británica (BP).

45 De acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos (USP Capítulo 1151), "todas las emulsiones requieren un agente antimicrobiano porque la fase acuosa es favorable al crecimiento de los microorganismos". Es a menudo difícil conservar las emulsiones, en parte debido a la separación del agente antimicrobiano de la fase acuosa.

50 Las emulsiones destinadas a uso farmacéutico también deben demostrar una medida de estabilidad física. Esto es, debe haber poca o ninguna evidencia de cremaje o separación luego de almacenamiento. Los emulsificantes, o los estabilizadores de emulsión, son utilizados frecuentemente para estabilizar la dispersión del aceite. Las interacciones entre el emulsificante y la composición pueden ser complejas, en la medida en que el emulsificante puede modificar la interfaz, así como también los ambientes de cualquiera o ambas fases.

Los agentes espesantes también se pueden utilizar para estabilizar las emulsiones. Varios polímeros son también utilizados para estabilizar las emulsiones, funcionando como agentes espesantes, o para formar películas interfaciales estructuradas para evitar la coalescencia.

5 Varias referencias anteriores enseñan agentes con propiedades antimicrobianas u otras. Las Patentes U.S Nos. 4, 209, 449 y 4, 503,002 (Mayhew et al.) describen compuestos de fosfato cuaternario. La Patente U.S. No. 4,215,064 describe fosfobetainas. La Solicitud PCT. No. 2006/029255 (Scholz) describe composiciones antisépticas catiónicas. La Patente U.S. No. 6, 120,758 (Siddiqui et al.) describe sistemas conservantes para productos tópicamente aplicados.

#### Resumen de la Invención

10 La invención se relaciona con una emulsión para administración ocular, nasal u ótica que comprende agua, un agente regulador, un aceite, un emulsificante, un ajustador de pH, un compuesto multifuncional sintético de fórmula I divulgado en la reivindicación 1 y opcionalmente un agente terapéutico, en donde la cantidad de compuesto de fórmula I es de 0.05 a 0.2%.

15 De manera sorprendente, se han descubierto ahora emulsiones que exhiben una combinación de todas las siguientes características. Ellas no requieren calentamiento, homogenización o agentes espesantes para la estabilización de la emulsión, ellas pasan los paradigmas de prueba de la Farmacopea Europea, ellas se pueden elaborar sin un equipo elaborado o especial, y/o ellas no requieren de un conservante agregado. Adicionalmente, las emulsiones de la presente invención son típicamente no irritantes a los tejidos oculares, ni son incómodas luego de la administración ocular tópica. Así, la presente invención se relaciona con emulsiones que son típicamente estables, cómodas, de baja irritación, autoconservantes o cualquier combinación de las mismas. Las emulsiones de la presente invención son útiles, *entre otros*, para suministrar fármacos terapéuticos. Entre otros factores, la presente invención se basa en el descubrimiento de que ciertos compuestos sintéticos multifuncionales pueden efectuar únicamente la función doble de tanto estabilizar como conservar las emulsiones farmacéuticas, y pueden suministrar una emulsión que es cómoda y no irritante y/o puede ser adecuada, entre otros, para uso tópico, por ejemplo, para suministrar agentes terapéuticos al ojo, oído, o pasajes o tejidos nasales.

20 En Realizaciones preferidas, las emulsiones de la presente invención tienen suficiente eficacia de conservación de tal manera que las emulsiones pasan uno o más ensayos de eficacia de conservación estándar, tal como los Ensayos de Eficacia de Conservación de los Estados Unidos (USPET), El Ensayo A de Eficacia de Conservación Europea (EP-A), el Ensayo B de Eficacia de Conservación Europea (EP-B), y ensayos estándares similares. Más preferiblemente, las emulsiones de la presente invención son suficientemente conservadas de tal manera que ellas pueden pasar uno o más de estos ensayos sin la inclusión de un agente conservante convencional.

35 La presente invención está basada en parte en el hallazgo de que ciertos compuestos sintéticos multifuncionales son capaces de efectuar la función doble de actuar tanto como un agente conservante para composiciones de emulsión como también como un estabilizante de emulsión. Los compuestos sintéticos multifuncionales tienen una disposición molecular única en donde un grupo fosfato está ligado a 1, 2 o 3 funcionalidades de amonio cuaternario por vía de un grupo propenilo sustituido, y cada funcionalidad de amonio cuaternario está además ligada a al menos una cadena de hidrocarburo. Sin desear estar ligados por la teoría, se cree que esta es la única disposición molecular que posibilita que estos compuestos impartan las propiedades deseadas, incluyendo la conservación y estabilización, a las emulsiones de la presente invención. La presente invención está basada en parte también en el hallazgo adicional de que las composiciones de emulsión estabilizadas y conservadas con estos compuestos sintéticos multifuncionales son tanto cómodas como no irritantes para el ojo. Las emulsiones de la presente invención se pueden preparar sin el uso de calor, homogenización o agentes espesantes.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A es un histograma de las mediciones del tamaño de partícula de emulsión inicial para la Formulación B.

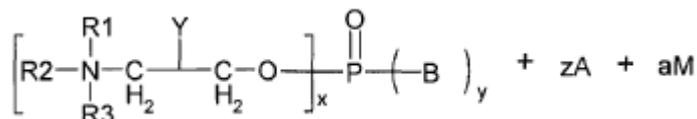
45 La Figura 1B es un histograma de las mediciones del tamaño de partícula de la emulsión de la Formulación B a las 60 semanas.

La Figura 2A es un histograma de las mediciones de tamaño de partícula de la emulsión inicial para la Formulación C.

50 La Figura 2B es un histograma de las mediciones del tamaño de partícula de la emulsión de la Formulación C a las 62 semanas.

#### Descripción de Detallada de la Invención

La presente invención está dirigida a emulsiones que contienen compuestos de la fórmula:



(I)

En donde:

5 x es 1 a 3 o mezclas de los mismos

x + y es igual a 3;

a es 0 a 2;

z es igual a x;

Bis O- u OM;

10 A es un anión;

M es un catión;

Y se selecciona del grupo que consiste de OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y O-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

y

15 R1, R2 y R3 son iguales o diferentes y son alquilo, alquilo sustituido, alquilarilo o grupos alqueno, opcionalmente interrumpidos por NHC(=O)-, de hasta 16 átomos de carbono, con la condición de que los átomos de carbono totales en R1+R2+R3 este entre 10 y 24.

En las definiciones anteriores de los sustituyentes R1, R2, R3, A, M y Y, y en todas partes, los siguientes términos a menos que se indique lo contrario, se entenderán por tener los siguientes significados:

20 El término "alqueno" incluye grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tienen 1 a 30 átomos de carbono con al menos un enlace doble carbono-carbono, siendo la cadena opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos. Los hidrógenos de la cadena pueden ser sustituidos con otros grupos, tales como, Halo, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OCH<sub>3</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O-alquilo, -O-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O-alqueno, p-NHC(=O)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>, -CH=NH, -NHC(=O)-Ph y -SH. Los grupos alqueno rectos o ramificados preferidos incluyen alilo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo o hexadecenilo.

30 El término "alquilo" incluye grupos hidrocarburo alifáticos de cadena recta o ramificada que están saturados y tienen de 1 a 30 átomos de carbono. Los grupos alquilo se pueden interrumpir uno o más heteroátomos tales como oxígeno, nitrógeno, o azufre, y se pueden sustituir con otros grupos, tales como, halo, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OCH<sub>3</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O-alquilo, -O-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O-alqueno, p-NHC(=O)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>, -CH=NH, -NHC(=O)-Ph y -SH. Los grupos alquilo rectos o ramificados preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, sec-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo o hexadecilo.

El término "halo" significa un elemento de la familia halógeno. Las porciones halo preferidas incluyen flúor, cloro, bromo, o yodo.

35 La presente invención también está dirigida a métodos tanto para conservar como estabilizar las emulsiones farmacéuticas utilizando los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en donde

R1 y R2 son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R3 es alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub> opcionalmente interrumpido por NHC(=O)-;

x es 2;

a es 1;

B es O<sup>-</sup>;

A es halo;

5 Y se selecciona del grupo que consiste de OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y O-alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; y

M se selecciona del grupo que consiste de potasio y sodio.

Los compuestos más preferidos de fórmula (I) se identifican como los compuestos 1-3 en la siguiente Tabla:

SUSTITUYENTE	COMPUESTO 1	COMPUESTO 2	COMPUESTO 3
<b>R1</b>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
<b>R2</b>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
<b>R3</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHC(=O)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHC(=O)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub>
<b>A</b>	Cl <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>
<b>M</b>	Na <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>
<b>Y</b>	-OH	-OH	-OH
<b>x</b>	2	2	2
<b>y</b>	1	1	1
<b>B</b>	-O <sup>-</sup>	-O <sup>-</sup>	-O <sup>-</sup>

10 El compuesto 1 es el compuesto de fórmula 1 (más preferido). El compuesto 1 es también designado como cloruro fosfato de coco-diimonio de sodio (SCDCP) en esta solicitud.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos (ver por ejemplo, Patente U.S. No. 5, 286, 719; 5, 648, 348 y 5, 650, 402) y/o comprados de fuentes comerciales, tales como Uniqema (Cowick Hall, Snaith Goole, East Yorkshire (UK) DN14 9AA).

15 Las emulsiones de la presente invención contienen uno o más compuestos de fórmula (I) en una cantidad suficiente para tanto estabilizar como para conservar la emulsión. En general, la cantidad de compuesto de fórmula (I) será de 0.5 a 0.2 %.

20 Las realizaciones de la presente invención incluyen emulsiones farmacéuticas autoconservadas autoestabilizantes. El término autoestabilizante significa que la emulsión se hace de materiales que solos no servirían para suministrar una emulsión estable, sin embargo, debido a la adición de los compuestos de fórmula (I), es posible formar una emulsión estable. En algunas realizaciones, las emulsiones están libres de agentes estabilizantes adicionales. En otras realizaciones, las emulsiones están sustancialmente libres de agentes estabilizantes convencionales, es decir, aunque ellas puedan contener pequeñas cantidades de agentes estabilizantes, las cantidades son generalmente menores de lo que requerirían las emulsiones que no incluyen los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, menos de aproximadamente 2% p/v. En aún otras realizaciones, los agentes estabilizantes convencionales están incluidos para mejorar u optimizar las propiedades de las emulsiones.

30 El término autoconservado significa que, debido a los compuestos de fórmula (I) la inclusión de conservantes convencionales es típicamente no necesaria para la conservación efectiva de las emulsiones. En algunas realizaciones, las emulsiones están libres de agentes conservantes convencionales. En otras realizaciones, las emulsiones están sustancialmente libres de conservantes convencionales, es decir, aunque ellas pueden contener pequeñas cantidades de agentes antimicrobianos convencionales, las cantidades son generalmente menores de lo que requerirían las emulsiones que no incluyen los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, menos de aproximadamente 0.01% p/v. En aún otras realizaciones, los agentes conservantes convencionales están incluidos para mejorar u optimizar la conservación de emulsiones.

35 En este contexto, los agentes conservantes convencionales incluyen, sin limitación, cloruro de benzalconio, bromuro de benzalconio, cloruro de benzetonio, benzilalcohol, feniletil alcohol, cetrimida, policuaturnio-1, clorhexidina, clorobutanol, cloruro de cetilpiridinio, parabenos, timerosal, dióxido de cloro. Compuestos de oxiclono estabilizados, complejo de PVP yodo, biguanida de polihexametileno, alexidina, N-alquil-2-pirrolidona, hexetidina, ácido sórbico, sorbato de potasio, N, N-diclorotaurina y conservantes mercuriales.

5 Las emulsiones oftálmicas óticas y nasales de la presente invención se formularán con el fin de ser compatibles con los tejidos del ojo, oído o nariz. Por ejemplo, como se apreciará por aquellos expertos en la técnica, las composiciones oftálmicas destinadas para aplicación directa al ojo usualmente serán formuladas con el fin de tener un pH y tonicidad, es decir, osmolalidad, que sean compatibles con el ojo. El pH preferido de las emulsiones oftálmicas de la presente invención varía desde aproximadamente 4.5 a aproximadamente 9, más preferiblemente desde aproximadamente 5 a aproximadamente 8. El rango preferido de osmolalidad para las emulsiones oftálmicas de la presente invención es de aproximadamente 200 a aproximadamente 350 miliOsmoles por kilogramo (mOsm/kg).

10 Aunque los polímeros pueden ser no requeridos para estabilizar las emulsiones de la presente invención, ellos se pueden agregar, por ejemplo, en lágrimas artificiales o en formulaciones para ojo seco. Los polímeros adecuados para uso con las emulsiones de la presente invención incluyen, pero no están limitadas a, carboximetilcelulosa (CMC), Guar, Hidroxipropil Guar (HP Guar), Dextrano, Xantano y HPMC.

Se pueden agregar osmolitos. Los osmolitos adecuados incluyen, pero no están limitados a, sorbitol, manitol, dextrano, propilenglicol y glicerina.

15 El aceite de maíz se puede emplear como la fase de lípido o de aceite de la emulsión. Otros aceites se pueden utilizar también, por ejemplo, aceite de triglicérido de cadena media (MCT), aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite mineral o aceite de oliva.

El ácido bórico se puede utilizar como agente regulador. Otros agentes reguladores adecuados se pueden utilizar en concentraciones apropiadas, por ejemplo, fosfatos, acetato, trometamina o citrato.

20 El Aceite de Ricino Hidrogenado Polioxil-40 (HCO-40) se puede utilizar como un emulsificante/surfactante. Otros emulsificantes alternativos se pueden utilizar, pero puede ser necesario hacer coincidir el balance hidrofílico-lipofílico del emulsificante para evitar la interacción con los compuestos de fórmula (I) con el fin de mantener la conservación. Los emulsificantes alternativos incluyen poloxaminas, por ejemplo, poloxaminas 1304 ("Tetronic 1304"), poloxameros (Pluronics) y glicéridos.

25 A menos que se indique otra cosa, todas las cantidades de ingredientes expresadas en términos de porcentaje se presentan como % p/v.

30 Las emulsiones de la presente invención contienen opcionalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico o de diagnóstico. Como se utiliza aquí, el término "agente terapéutico" significa una composición química o biológica que origina un efecto fisiológico para un propósito terapéutico. "agente terapéutico" por lo tanto comprende cualquier agente que trata o evita una enfermedad o afección patológica o promueve de otra manera la salud, incluyendo, pero no estando limitado a, sustancias de fármaco, agentes antimicrobianos, antisépticos, antibióticos, desinfectantes, y péptidos antimicrobianos, materiales genéticos que incluyen cualquier ácido nucleico, nucleótidos, nucleósidos, proteínas, etc. El término "agente terapéutico" comprende el singular y el plural, y así significa un agente terapéutico o más de un agente terapéutico.

35 El agente terapéutico (también denominados compuestos de fármaco o ingredientes activos) que se pueden incluir en las emulsiones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, agentes oftálmicos, óticos o nasales que se pueden aplicar tópicamente o internamente, por ejemplo, intraocularmente. Tales agentes incluyen, pero no están limitados a: agentes antiglaucoma, agentes antihipertensivos, agentes antiinflamatorios no esteroides, agentes antiinflamatorios esteroides, agentes antibacterianos, agentes antiinfecciosos, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes anticatarata, agentes antioxidantes, agentes antialérgicos, agentes antimetabólicos, agentes inmunosupresores, y agentes del factor de crecimiento. En ciertas realizaciones de la presente invención, el agente terapéutico se selecciona del grupo que comprende un inhibidor del receptor de tirosina quinasa (RTKi), una prostaglandina y un inmunosupresor.

45 Aunque las emulsiones farmacéuticas de la presente invención se pueden conservar efectivamente utilizando uno o más de los compuestos de fórmula (I) sin agregar unos agentes antimicrobianos convencionales tales como aquellos descritos anteriormente, las emulsiones de la presente invención pueden también contener además uno o más agentes conservantes convencionales. A las emulsiones de la presente invención se les puede agregar, por ejemplo, un compuesto de amonio cuaternario polimérico como se describió en la Patente Estadounidense No. 4,407,791 (Stark). El compuesto de amonio cuaternario polimérico preferido es policuaternio-1. Los compuestos de amonio cuaternario poliméricos son típicamente utilizados en una cantidad desde aproximadamente 0.00001 a 0.01%. Para el agente policuaternio-1, una cantidad de aproximadamente 0.001% se prefiere típicamente.

50 Como se apreciará por aquellos expertos en la técnica, las emulsiones de la presente invención pueden contener una amplia variedad de ingredientes, tales como agentes de tonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio, propilenglicol, manitol), surfactantes (por ejemplo, polisorbato, aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo Cremóforos), ésteres de

5 ácido graso sorbitán (por ejemplo Span), ésteres de ácido graso sorbitán polietilenglicol (por ejemplo Tweens) y copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno), agentes ajustadores de la viscosidad (por ejemplo hidroxipropil metil celulosa, otros derivados de celulosa, gomas, y derivados de gomas), agentes reguladores (por ejemplo boratos, citratos, fosfatos, carbonatos, agentes mejoradores de la comodidad (por ejemplo goma guar, goma xantano y polivinil pirrolidona), agentes estabilizantes (por ejemplo EDTA, ácido nonil-etilenodiaminotriacético) y ácidos solubilizantes.

Los siguientes ejemplos ilustran además varias realizaciones de la invención. Estos ejemplos se suministran para ayudar al entendimiento de la invención y no están contruidos como limitaciones del mismo.

### Ejemplo 1

10 Un procedimiento de composición estéril representativa para preparar emulsiones que contienen compuestos de fórmula (I), mostrado en la Tabla 1A, se describe como sigue:

1. Hidratar el compuesto de fórmula (I) y HCO-40 (Aceite de Ricino Hidrogenado Polioxil-40) en agua purificada (50% del tamaño de tanda total) y filtrar a través de unidad de filtrado de 0.2  $\mu\text{m}$ .

15 2. Combinar Ácido Bórico y Sorbitol en 25% de agua purificada, agitar hasta homogenización y filtrar a través de una unidad de filtrado de 0.2  $\mu\text{m}$ .

3. Transferir el contenido de la etapa 1 a un vaso de precipitados que mantendrá al menos dos veces tanto volumen como el peso de tanda total, filtrar el aceite en el vaso de precipitados utilizando un filtro de jeringa de 0.2  $\mu\text{m}$  y agitar vigorosamente durante 1 hora.

20 4. Agregar el contenido de la etapa 2 al contenido de la etapa 3, hasta completar la cantidad necesaria para el 95% con agua purificada y agitar vigorosamente durante 1 hora.

7. Utilizar 20% de Solución Madre Tris (S/S), ajustar el pH de acuerdo con esto.

8. Completar la cantidad requerida hasta 100% y continuar con agitación vigorosa hasta ~ 20 horas.

25 Al agregar un fármaco o agente terapéutico, combinar con Aceite y someter a sonicación hasta que se hace homogéneo antes de filtrar. Las concentraciones proporcionadas aquí se basan en el 100% del peso de tanda total. Este procedimiento, o variantes ligeramente modificadas del mismo, se utilizan para preparar las emulsiones descritas en los ejemplos que siguen.

### Ejemplo 2

30 Se evalúan la actividad antimicrobiana y estabilidad de las formulaciones mostradas en la Tabla 1A adelante, que contienen ya sea 0.1 o 0.2 (% p/v) del Compuesto 1. La Tabla 1A también contiene una formulación de emulsión (Formulación C) que consiste de Ciclosporina y Compuesto 1. La Tabla 1B constituye los resultados prueba de eficacia de conservante estándar general (Criba PET International) junto con los resultados de una evaluación visual de la estabilidad física de las emulsiones. Los datos indican que todas las formulaciones pasan los estándares globales PET y las emulsiones son estables. Los histogramas para Formulación B, que muestran las mediciones del tamaño de partícula inicial así como también 60 semanas, se pueden ver en las Figuras 1A & 1B. De forma similar, los histogramas para Formulación C, que contienen 0.05% de Ciclosporina, que muestra las mediciones del tamaño de partícula inicial así como también en 62 semanas, se pueden ver en las Figuras 2A & 2B. Es claro a partir de los histogramas que no tuvo lugar cambios significativos del tamaño de partícula de emulsión durante un periodo de tiempo prolongado de almacenamiento, que indica estabilidad de emulsión. Se lleva a cabo evaluación microbiológica para determinar el grado en el que las emulsiones reducen una población inicial de aproximadamente 40  $10^6$  cfu/mL de microorganismos durante el tiempo. La abreviatura "cfu" significa unidad formadora de colonia. En el Criba PET International, a 24 horas todas las bacterias que incluyen S. aureus, P. aeruginosa y E. coli mostraron reducciones 5 logarítmicas para 0.1% del Compuesto 1 y 0.2% del Compuesto 1. De forma similar, en los 7 días se observaron aproximadamente reducciones 5 logarítmicas para C. albicans. Se alcanza el requerimiento EPA general de conservación en todas las formulaciones probadas. Los resultados de microbiología se proporcionan en mayor 45 detalle en la Tabla 1C, donde se proporcionan los resultados de la evaluación de cinco microorganismos.

ES 2 586 283 T3

TABLA 1A

COMPOSICIONES DE FORMULACIÓN				
FORMULACIÓN	A	B	C	D
INGREDIENTE	Concentración (% p/v)			
Compuesto 1	0.2	0.1	0.1	0.1
Sorbitol	0.33	0.33	0.33	0.33
Ácido bórico	1	1	1	1
HCO-40	0.5	0.5	0.5	0.5
Aceite de maíz	0.75	0.75	0.75	0.75
Ciclosporina	Ninguna	Ninguna	0.05	Ninguna
20% de Tris S/S*	Ajuste de pH 7.2	Ajuste de pH 7.2	Ajuste de pH 7.2	Ajuste de pH 6.0
Agua purificada	Cs a 100%	Cs a 100%	Cs a 100%	Cs a 100%
*S/S= Solución madre				

TABLA 1B

PARÁMETROS FÍSICOS Y MICROBIOLÓGICOS				
FORMULACIÓN	A	B	C	D
PH final	7.2	7.2	7.2	6.0
Criba PET	Pasa EPA <sup>a</sup>	Pasa EPA <sup>a</sup>	Pasa EPA <sup>a</sup>	Pasa EPA <sup>a</sup>
Estabilidad visual	Separación no visible después de 11 días a 40°C y 50°C. Separación no visible a temperatura ambiente durante 60 semanas.	Separación mínima después de 11 días a 40°C y 50°C, aclarado luego de inversión una vez. Separación no visible a temperatura ambiente durante 60 semanas.	Separación no visible después de 63 semanas a temperatura ambiente,	Separación no visible después de 9 semanas a temperatura ambiente,.
<sup>a</sup> Proyectado para pasar EPA con base en resultados de Criba PET				

5

TABLA 1C

RESULTADOS DE MICROBIOLOGÍA				
Formulación	A	B	C	D
Tiempo/Organismo de prueba	Reducción de orden logarítmico			
6 horas / S.aureus	N/A	N/A	4.9	4.9

ES 2 586 283 T3

RESULTADOS DE MICROBIOLOGÍA				
24 horas/S. aureus	5.0	5.0	4.9	4.9
7 días/ S. aureus	5.0	5.0	4.9	4.9
6 horas/ P. aeruginosa	N/A	N/A	5.0	5.0
24 horas/ P. aeruginosa	5.0	5.0	5.0	5.0
7 días / P. aeruginosa	5.0	5.0	5.0	5.0
6 horas / E. coli	N/A	N/A	4.9	3.1
24 horas / E. coli	5.0	5.0	4.9	5.0
7 días / E. coli	5.0	5.0	4.9	5.0
7 días / C. albicans	5.0	5.0	5.0	4.9
7 días/ A. niger	3.9	3.9	2.8	2.6
*N/A= No aplicable				

**Ejemplo 3**

5 Se evalúan la estabilidad y actividad antimicrobiana de las formulaciones mostradas en la Tabla 2A adelante, que contienen ya sea 0.1, 0.2 (% p/v) del Compuesto 1, o no han agregado el compuesto de la fórmula (I). Los resultados, mostrados en la Tabla 2B adelante, demuestran el efecto estabilizante de agregar el compuesto de la fórmula (I) a las emulsiones.

TABLA 2A

COMPOSICIONES DE FORMULACIÓN			
FORMULACIÓN	A	B	E
INGREDIENTES	Concentración (% p/v)		
Compuesto 1	0.2	0.1	Ninguna
Sorbitol	0.33	0.33	0.33
Ácido bórico	1	1	1
HCO-40	0.5	0.5	0.5
Aceite de maíz	0.75	0.75	0.75
20% de Tris S/S*	Ajuste de pH 7.2	Ajuste de pH 7.2	Ajuste de pH 7.2
Agua purificada	Cs a 100%	Cs a 100%	Cs a 100%
*S/S=Solución madre			

TABLA 2B

PARÁMETROS FÍSICOS			
FORMULACIÓN	A	B	E
PH final	7.2	7.2	7.2
Criba PET	Pasa EPA <sup>a</sup>	Pasa EPA <sup>a</sup>	N/A
Estabilidad visual	Separación no visible después de 11 días a 40°C y 50°C. Separación no visible a temperatura ambiente durante 60 semanas.	Separación mínima después de 11 días a 40°C y 50°C, aclarado luego de inversión. Separación no visible a temperatura ambiente durante 60 semanas	Muy lechosa y cremosa. Después de dejar reposar toda la noche hubo una separación significativa.
<sup>a</sup> Proyectado para pasar EPA			

**Ejemplo 4**

- 5 Se muestran las mediciones de estabilidad de la formulación con la más alta cantidad de aceite de maíz (1%) mostrada en la Tabla 3A en la Tabla 3B adelante.

TABLA 3A

FORMULACIONES DE EMULSIÓN CON 1% DE ACEITE DE MAÍZ	
FORMULACIÓN	F
INGREDIENTES	Concentración (% p/v)
Compuesto 1	0.1
Sorbitol	0.33
Ácido bórico	1
HCO-40	0.5
Aceite de maíz	1
20% de Tris S/S*	Ajuste de pH
Agua purificada	Cs a 100%
PH final	7.2
*S/S=Solución madre	

TABLA 3B

PARÁMETROS FÍSICOS	
FORMULACIÓN	F
Estabilidad visual	Los histogramas de tamaño de partículas muestran múltiples picos en ~ 0.1, 0.4 & 2 $\mu\text{m}$ . Separación no visible en muestras almacenadas a temperatura ambiente durante 55 semanas.

**Ejemplo 5**

- 5 Los resultados de la prueba de estabilidad adicional para la Formulación C que contiene 0.05% de Ciclosporina como ingrediente activo se muestran en la Tabla 4 adelante. La emulsión se empaca en Envases goteros de polietileno de baja densidad (LDPE) y frascos de vidrio. Los contenedores de LDPE se utilizan para medir la pérdida de peso, pH y osmolalidad. Se utilizan frascos de vidrio para examinar el color y estabilidad física de las formulaciones. No se notan cambios significativos de pH y osmolalidad en la formulación almacenada a temperatura ambiente y 40°C. Sin embargo, las muestras almacenadas a 60° C muestran algo de cambio de pH y osmolalidad.
- 10 La evaluación visual de la emulsión a temperatura ambiente (RT) muestra una ligera separación, que se aclara luego de inversión una vez, o ninguna separación a 2, 4, 6 y 62 semanas (2w, 4w, 6w y 62w). No se discierne separación en las muestras almacenadas a 40°C y 60°C durante 2, 4 y 6 semanas. Las emulsiones almacenadas a temperatura ambiente y 40°C no muestran cambio de color mientras que las formulaciones almacenadas a 60°C se vuelven amarillas.

15

TABLA 4

RESULTADOS DE ESTABILIDAD						
Condición/Tiempo		Pérdida de Peso Total (%)	pH	Osmolalidad (mOsm)	Color	Estabilidad visual
Empaque		LDPE	LDPE	LDPE	Frasco de vidrio	Frasco de vidrio
Inicial		N/A*	7.2	174	Opalescente	Estable, sin Separación
Temperatura Ambiente	2w	0.04	7.1	172	Opalescente	Ligera separación, aclarado luego de inversión una vez.
	4w	0.05	7.07	170	Opalescente	Ligera separación, aclarado luego de inversión una vez.
	6w	0.05	7.09	170	Opalescente	Estable, sin Separación
	62w	N/A	7.07	179	Opalescente	Estable, sin Separación
40°C	2w	0.17	7.07	171	Opalescente	Estable, sin Separación
	4w	0.36	7.07	171	Opalescente	Estable, sin Separación
	6w	0.41	7.08	171	Opalescente	Estable, sin Separación
60°C	2w	0.84	6.93	179	Amarillo claro	Estable, sin Separación
	4w	1.69	6.82	187	Amarillo	Estable, sin Separación
	6w	2.33	6.77	191	Amarillo	Estable, sin Separación
*N/A = No aplicable						

**Ejemplo 6**

5 Se realizó una evaluación de un día de duración de irritación y comodidad tópica ocular de tres formulaciones. Se asignaron tres conejos blancos de Nueva Zelanda a cada grupo de prueba y se seleccionó un ojo de cada animal para uso. Las formulaciones se administran en el ojo de prueba aproximadamente cada 30 minutos durante un total de 10 dosis. Inmediatamente después de la primera y última dosis, se realizó una evaluación de comodidad. Una hora después de la última dosis, el ojo de ensayo se examinó biomicroscópicamente. Veinticuatro horas después de la primera dosis, todos los animales se volvieron a examinar para la salud general.

Las formulaciones probadas fueron como sigue:

- 10
1. 0.2% de la Emulsión del Compuesto 1 (Formulación A cuya composición es como se muestra en la Tabla 1A anterior).
  2. 0.1% de la Emulsión del Compuesto 1 (Formulación B cuya composición es como se muestra en la Tabla 1A anterior).
  3. 0.1% de la Emulsión del Compuesto 1 con 0.05% de Ciclosporina (Formulación C cuya composición es como se muestra en la Tabla 1A anterior).

15 Las clasificaciones máximas posibles se indican como sigue:

Congestión de conjuntiva (Cong. Conj.)	3.0
Inflamación de conjuntiva (Inf. Conj.)	4.0
Secreción de conjuntiva (Des. Conj.)	3.0
Iritis	4.0
Eritema	3.0
Reflejo de luz	2.0
Nubosidad de córnea	4.0
Área de córnea	4.0
Intensidad de Fluoresceína (Inten. Fluor.)	4.0
Área de fluoresceína (Área Fluor.)	4.0
Comodidad (CMFT)	4.0

Los resultados de estos estudios, presentados en la Tabla 5A, 5B y 5C, en particular considerando el régimen de dosificación exagerado empleado, indican que estas formulaciones son sustancialmente confortables y no irritan de forma adversa al ojo luego de administración ocular tópica.

TABLA 5A

Formulación A de Evaluación de Irritación y Comodidad Ocular Tópica de un Día														
	Cong. Conj.	Inflamación Conj.	Des. Conj.	Irri. Conj. Total	Reflejo de luz	Eritema	Iritis	Nubosidad de córnea	Área de córnea	Inten. Fluor.	Área Fluor.	1 <sup>st</sup> CMFT	2 <sup>nd</sup> CMFT	Comodidad Total
MEDIA	0.7	0.0	0.0	-	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	2.0	-
INCIDENCIA	2/3	0/3	0/3	-	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	3/3	-
SEVERIDAD	N/A	N/A	N/A	Mínima	Mínimo	Ningun <sup>a</sup>	Ningun <sup>o</sup>	Ninguna	Ninguna	Ningun <sup>a</sup>	Ningun <sup>a</sup>	N/A	N/A	moderada

TABLA 5B

Formulación B de Evaluación de Irritación y Comodidad Ocular Tópica de un Día														
	Cong. Conj.	Inflamación Conj.	Des. Conj.	Irr. Conj. Total	Reflejo de luz	Eritema	Iritis	Nubosidad de córnea	Área de córnea	Inten. Fluor.	Área Fluor.	1 <sup>st</sup> CMFT	2 <sup>nd</sup> CMFT	Comodidad Total
MEDIA	0.3	0.0	0.0	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7	1.3	-
INCIDENCIA	1/3	0/3	0/3	-	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	3/3	-
SEVERIDAD	N/A	N/A	N/A	Mínima	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguna	Ninguna	Ninguna	N/A	N/A	Mínima - moderada

TABLA 5C

Formulación B de Evaluación de Irritación y Comodidad Ocular Tópica de un Día														
	Cong. Conj.	Inflamación Conj.	Des. Conj.	Irri. Conj. Total	Reflejo de luz	Eritema	Iritis	Nubosidad de córnea	Área de córnea	Inten. Fluor.	Área Fluor.	1 <sup>st</sup> CMFT	2 <sup>nd</sup> CMFT	Comodidad Total
MEDIA	0.7	0.0	0.0	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7	1.3	-
INCIDENCIA	1/3	0/3	0/3	-	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	3/3	-
SEVERIDAD	N/A	N/A	N/A	Mínima	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	N/A	N/A	Mínima - moderada

**Ejemplo 7**

Emulsión Autoconservada para tratar el ojo seco

Formulación	G
Componentes	Cantidad (% p/v)
Ciclosporina	0.05
Aceite de Ricino Hidrogenado Polioxil 40	0.75
Compuesto No. 1	0.1
Aceite MCT	2
Ácido bórico	1
Sorbitol	0.33
Propilenglicol	0.7
Ácido clorhídrico/ Hidróxido de sodio	c.s. a pH
Agua purificada	c.s. a 100%
pH	6.0

Emulsión Autoconservada para Tratar Glaucoma

Formulación	H
Componentes	Cantidad (% p/v)
Travoprost	0.004
Aceite de Ricino Hidrogenado Polioxil 40	0.75
Compuesto No. 1	0.1
Aceite MCT	2
Ácido bórico	1
Sorbitol	0.33
Propilenglicol	0.7
Manitol	0.5
Ácido clorhídrico/ Hidróxido de sodio	c.s. a pH
Agua purificada	c.s. a 100%
pH	6.0

## ES 2 586 283 T3

### Emulsión Autoconservada para Tratar Glaucoma

Formulación	I
Componentes	Cantidad (% p/v)
Latanoprost	0.005
Aceite de Ricino Hidrogenado Polioxil 40	0.75
Compuesto No. 1	0.1
Aceite MCT	2
Ácido bórico	1
Sorbitol	0.33
Propilenglicol	0.7
Manitol	0.5
Ácido clorhídrico/ Hidróxido de sodio	c.s. a pH
Agua purificada	c.s. a 100%
pH	6.0

### Datos de Eficacia Conservadora de las emulsiones

Formulación	I	H	G
PET	Reducción de Unidad Log <sub>10</sub>		
S. aureus/6 h	5.0	5.0	5.0
S. aureus/24 h	5.0	5.0	5.0
S. aureus/7 d	5.0	5.0	5.0
S. aureus/14 d	5.0	5.0	5.0
S. aureus/28 d	5.0	5.0	5.0
P. aerugin/6 h	4.9	4.9	4.9
P. aerugin/24 h	4.9	4.9	4.9
P. aerugin/7 d	4.9	4.9	4.9
P. aerugin/14 d	4.9	4.9	4.9
P. aerugin/28 d	4.9	4.9	4.9
E. coli/6 h	5.0	5.0	5.0
E. coli/24h	5.0	5.0	5.0

## ES 2 586 283 T3

Formulación	I	H	G
PET	Reducción de Unidad Log <sub>10</sub>		
E. coli/7d	5.0	5.0	5.0
E. coli/14d	5.0	5.0	5.0
E. coli/28d	5.0	5.0	5.0
C. albican/7 d	4.9	4.9	4.9
C. albican/14 d	4.9	4.9	4.9
C. albican/28 d	4.9	4.9	4.9
A. niger/7 d	3.7	4.5	4.6
A. niger/14 d	5.1	5.1	5.1
A. niger/28 d	5.1	5.1	5.1
RESULTADOS	EPA	EPA	EPA

### Seguridad Ocular Aguda de Un Día/Datos de Estudio de Conformidad de Emulsiones Autoconservados

Formulación	Descripción	Irritación de Conj.	Clasificación de conformidad	Pasa/Falla
G*	0.05% de Emulsión Autoconservada de Ciclosporina	2.0 (Mínima)	4.0 (Moderada)	Pasa
I	0.005% de Emulsión Autoconservada de Latanaprost	2.0 (Mínima)	3.7 (Moderada)	Pasa
H	0.004% de Emulsión Autoconservada de Travoprost	1.8 (Mínima)	3.3 (Moderada)	Pasa

### Ejemplo 8

#### 5 Una formulación conservada representativa

\*concentraciones para el Compuesto de la fórmula (I) fuera de 0.05 a 0.2% no están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Activa	0 - 2.0%
Compuesto de la fórmula (I)	0.001-1.0%
Sorbitol	0.33%
Ácido bórico	1.0%

## ES 2 586 283 T3

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Aceite de maíz	0.1-5.0%
HCO-40	0.1-5.0%
20% de Trometamina S/S	c.s. a pH 7.2 +/- 0.2
Agua purificada	c.s. 100%

### Ejemplo 9

Una Formulación Conservada Representativa

\*concentraciones para el Compuesto de la fórmula (I) fuera de 0.05 a 0.2% no están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Activo	0 - 2.0%
Compuesto de la fórmula (I)	0.001-1.0%
Sorbitol	0.33%
Ácido bórico	1.0%
Aceite MCT	0.1-5.0%
Tetronic 1304	0.1-5.0%
20% de Trometamina S/S	c.s. a pH 7.2 +/- 0.2
Agua purificada	c.s. 100%

### 5 Ejemplo 10

Una Formulación Conservada Representativa para Cuidado de Ojos Secos

\*concentraciones para Compuesto de la fórmula (I) fuera de 0.05 a 0.2% no están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Activo	0 - 2.0%
Compuesto de la fórmula (I)	0.001-1.0%
Goma Guar <sup>a</sup>	0.16
Sorbitol	0.33%
Ácido bórico	1.0%
Aceite MCT	0.1-5.0%
HCO 40b	0.1-5.0%
20% de Trometamina S/S	c.s. a pH 7.2 +/-0.2

## ES 2 586 283 T3

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Agua purificada	c.s. 100%

---

<sup>a</sup> se puede reemplazar con goma hidroxipropil guar

<sup>b</sup> otros surfactantes adecuados, tales como Tween, Span, Cremophor etc. también se pueden utilizar ya sea solos o en combinación

---

La invención en sus aspectos más amplios no se limita a los detalles específicos mostrados y descritos anteriormente. Se pueden hacer desviaciones de dichos detalles dentro del alcance de las reivindicaciones acompañantes sin apartarse de los principios de la invención y sin sacrificar sus ventajas.



A es halo;

Y se selecciona del grupo que consiste de OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y 0-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; y

M se selecciona del grupo que consiste de sodio y potasio.

3. Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:

5 R1 es metilo;

R2 es metilo;

R3 es -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>;

A es Cl-;

Y es OH;

10 y

M es Na<sup>+</sup>.

4. Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la emulsión está libre de un agente biocida diferente de un compuesto de la Fórmula I.

15 5. Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la emulsión está sustancialmente libre de un agente biocida diferente de un compuesto de la Fórmula I.

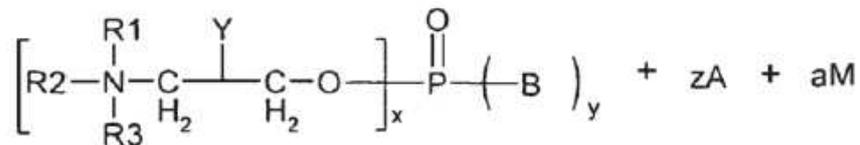
6. Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la emulsión no requiere calentamiento, homogenización o agentes espesantes para estabilización de emulsión.

7. Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la emulsión comprende adicionalmente un emoliente seleccionado del grupo que consiste de HPMC, HEC, CMC, goma Guar y goma Xantano.

20 8. Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico opcional, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste de agentes oftálmicos, óticos y nasales.

9. Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la emulsión no es irritante para los tejidos oculares.

10. Un método para conservar y estabilizar una emulsión para uso farmacéutico, que comprende agregar a la emulsión una cantidad estabilizante o conservante de un compuesto multifuncional de la fórmula (I),



(I)

25

en donde:

x es 1 a 3 o mezclas de los mismos;

x+y es igual a 3;

a es 0 a 2;

30 z es igual a x;

B es O- u OM;

A es un anión;

M es un catión;

Y se selecciona del grupo que consiste de OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y O-alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

y

- 5 R1, R2 y R3 son los mismos o diferentes y son alquilo, alquilo sustituido, grupos alquilo arilo o alquenilo, opcionalmente interrumpidos por -NHC(=O)-, de hasta 16 átomos de carbono con la condición de que los átomos de carbono totales en R1+R2+R3 está entre 10 y 24, en donde la cantidad de el compuesto de la fórmula I es desde 0.05 hasta 0.2%.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde:

- 10 R1 y R2 son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R3 es alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>, opcionalmente interrumpidos por -NHC(=O)-;

x es 2;

a es 1;

B es O-;

- 15 A es halo;

Y se selecciona del grupo que consiste de OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y O-alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; y

M se selecciona del grupo que consiste de sodio y potasio.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde:

R1 es metilo;

- 20 R2 es metilo;

R3 es -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>;

A es Cl-;

Y es OH;

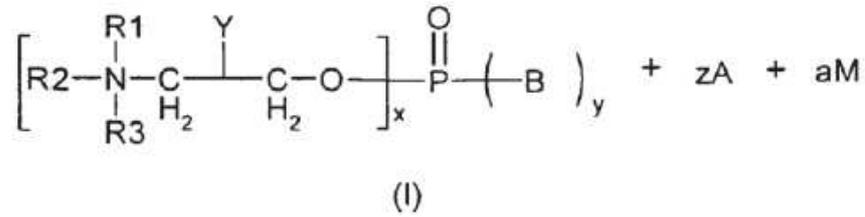
y

- 25 M es Na<sup>+</sup>.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la emulsión comprende adicionalmente un agente terapéutico.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la emulsión comprende adicionalmente un emoliente seleccionado del grupo que consiste de HPMC, HEC, CMC, goma Guar y goma Xantano.

- 30 15. Un método para preparar una emulsión adecuada para administración oftálmica ótica o nasal, en donde a una composición que comprende un agente de regulación, un aceite, un emulsificador, un ajustador de pH y opcionalmente un agente terapéutico, en una cantidad suficiente para conservar y estabilizar dicha composición, se agrega un compuesto sintético multifuncional de la fórmula (I)



en donde:

x es 1 a 3 o mezclas de los mismos;

x+y es igual a 3;

5 a es 0 a 2;

z es igual a x;

B es O- u OM;

A es un anión;

M es un catión;

10 Y se selecciona del grupo que consiste de OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y O-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

y

R1, R2 y R3 son los mismos o diferentes y son alquilo, alquilo sustituido, grupos alquilo arilo o alqueno, opcionalmente interrumpidos por -NHC(=O)-, de hasta 16 átomos de carbono con la condición de que los átomos de carbono totales en R1+R2+R3 está entre 10 y 24, en donde la cantidad de el compuesto de la fórmula I es desde 0.05 hasta 0.2%.

15

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde:

R1 y R2 son metilo

R3 se selecciona del grupo que consiste de (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHC(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHC(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>3</sub>;

20 x es 2;

a es 1;

B es O-;

A es cloro;

Y es OH; y

25 M es un ión metálico alcalino.

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde:

R1 es metilo;

R2 es metilo;

R3 es -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>;

30 Y es OH;

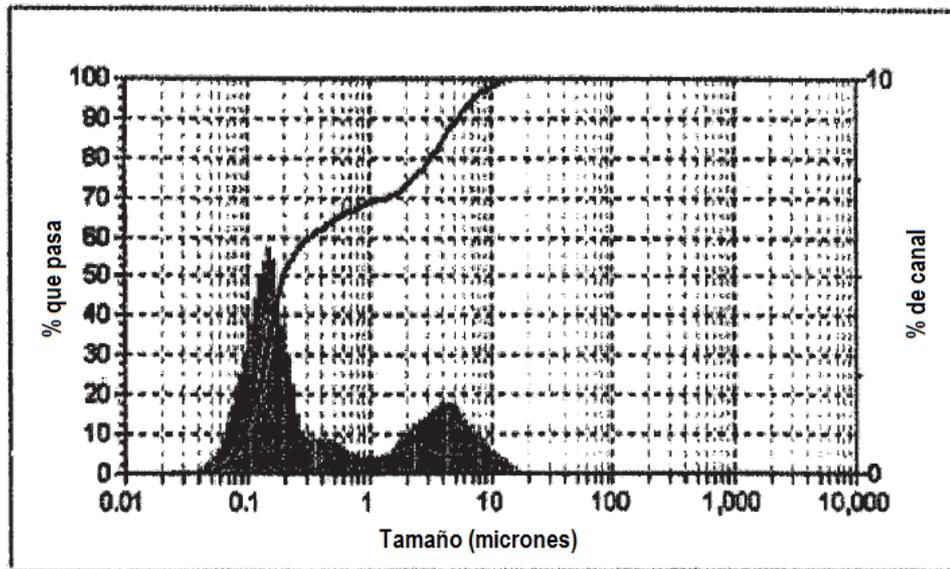
y

M es Na<sup>+</sup>.

18. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la emulsión comprende adicionalmente un emoliente seleccionado del grupo que consiste de HPMC, HEC, CMC, goma Guar y goma Xantano.

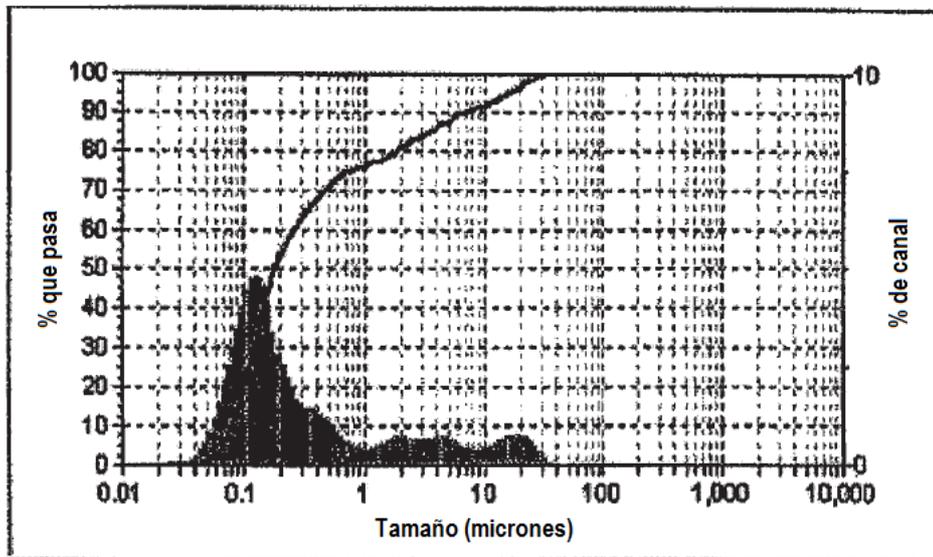
- 5 19. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el agente terapéutico opcional, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste de agentes oftálmicos, óticos y nasales.

Formulación B: Inicial



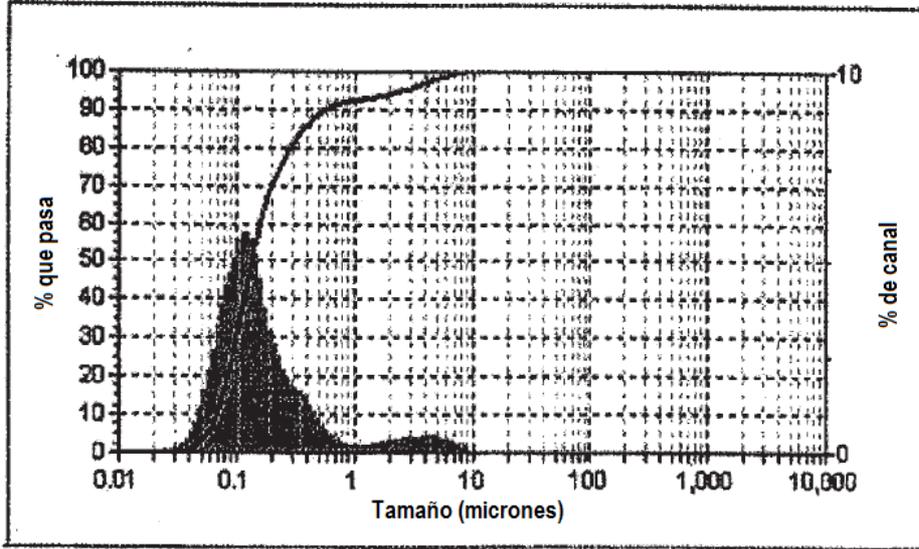
**FIG. 1A:**

Formulación B: 60 semanas



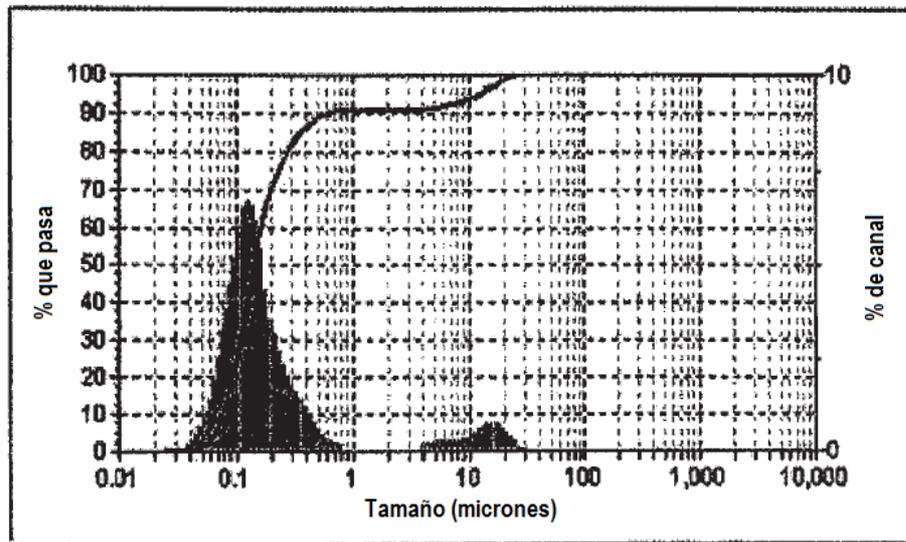
**FIG. 1B:**

Formulación C: Inicial



**FIG. 2A:**

Formulación C: 62 semanas



**FIG. 2B:**