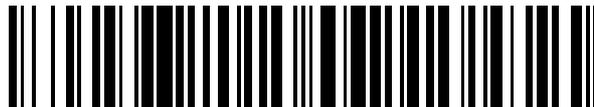


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 803**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2010 E 10762917 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2485714**

54 Título: **Composición farmacéutica novedosa que comprende un fármaco inmunosupresor macróido**

30 Prioridad:

08.10.2009 EP 09012724

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

02.12.2015

73 Titular/es:

SKINOMICS GMBH (100.0%)

Weinbergweg 23

06120 Halle (Saale), DE

72 Inventor/es:

GÖBEL, ALEXANDRA SABINE BÄRBEL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 552 803 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

Composición farmacéutica novedosa que comprende un fármaco inmunosupresor macrólido

5 **Antecedentes**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas novedosas de inmunosupresores macrólidos tales como tacrolimus. Se refiere además a composiciones farmacéuticas que pueden solubilizar inmunosupresores macrólidos débilmente solubles y que son adecuadas para administración tópica. En otros aspectos, la invención se refiere a los usos terapéuticos de tales composiciones.

Los inmunosupresores son compuestos farmacéuticos que reducen la actividad del sistema inmunitario. Se usan comúnmente en la terapia de enfermedades autoinmunitarias y en la profilaxis y el tratamiento de trasplantes de órganos. Las enfermedades autoinmunitarias son afecciones que se cree que implican algún tipo de hipersensibilidad del sistema inmunitario que hoy en día se conocen, por ejemplo, por enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Addison y otras afecciones varias. Después de un trasplante de órganos, el sistema inmunitario del receptor casi siempre identifica el nuevo órgano como material extraño, y posiblemente hostil, debido a diferencias en los haplotipos de antígenos de leucocitos humanos entre el donante y el receptor, e intenta eliminarlo atacando y destruyendo sus componentes celulares.

Los inmunosupresores que se han desarrollado para uso terapéutico pueden clasificarse según su estructura química y/o su mecanismo de acción. Entre los primeros inmunosupresores estaban, en particular, antimetabolitos tales como azatioprina (un inhibidor de la síntesis de purina) y metotrexato (un antifolato). La aparición de los primeros macrólidos, en particular la ciclosporina, y luego el tacrolimus, provocó un beneficio terapéutico sustancial para receptores de trasplantes. Otros compuestos inmunosupresores con estructura y actividad relacionada incluyen pimecrolimus, everolimus, sirolimus, deforolimus, everolimus, temsirolimus y zotarolimus. Más recientemente, se han desarrollado anticuerpos y proteínas de fusión contra diversas dianas celulares y no celulares que participan en respuestas inmunitarias tales como infliximab, etanercept, rituximab, tocilizumab y abatacept y se han introducido al mercado de los fármacos.

Los inmunosupresores macrólidos, tales como tacrolimus, sirolimus, everolimus y similares, aunque son altamente activos una vez son absorbidos en el organismo o tejido diana, son compuestos problemáticos de formular y administrar al sitio de acción, en particular debido a su mala solubilidad y tamaño molecular relativamente grande. Para la terapia sistémica por vías de administración orales o intravenosas, normalmente se presentan como formulaciones solubilizadas que comprenden cantidades sustanciales de excipientes solubilizantes tales como tensioactivos y disolventes orgánicos.

El tacrolimus, un compuesto de particular interés en el contexto de la presente invención, se desarrolló por primera vez como un concentrado para infusión intravenosa después de dilución y como una formulación de cápsula dura oral. En el concentrado para infusión (actualmente comercializado por Astellas como, por ejemplo, Prograf[®]), el tacrolimus (5 mg) se solubiliza en una mezcla de etanol (638 mg) y ricinoleato de macrogolglicerol (200 mg), excipientes que no son bien tolerados por muchos pacientes, pero que todavía se consideran necesarios en vista de la muy débil solubilidad del principio activo. Estas formulaciones sistémicas se usan para la profilaxis y el tratamiento de rechazo de trasplante de órgano, muy frecuentemente con pacientes que han recibido un trasplante de riñón, hígado o corazón.

Más recientemente, el tacrolimus se ha desarrollado como una pomada para el tratamiento de dermatitis atópica. La formulación que actualmente se comercializa (por ejemplo, en Alemania desde 2002 por Astellas como Protopic[®]) está disponible en dos concentraciones (0,3 mg/g y 1 mg/g, respectivamente) y contiene los excipientes vaselina, parafina líquida, parafina sólida, cera y carbonato de propileno.

La eficacia terapéutica del tacrolimus en el tratamiento de dermatitis atópica se demostró en diversos estudios clínicos multicéntricos controlados por placebo con pacientes adultos en EE.UU. y Europa (1, 4), así como con niños de 3 a 6 años (23, 25). El tacrolimus tópico también parece ser eficaz en el tratamiento de dermatitis de contacto (15, 16). Por el contrario, el uso experimental de tacrolimus tópico para el tratamiento de psoriasis no ha sido, en general, satisfactorio, aun cuando la psoriasis se haya identificado claramente como una enfermedad autoinmunitaria, posiblemente debido al espesor y la estructura de las placas de psoriasis que pueden representar barreras a la difusión considerable para la penetración y la captación del principio activo (11, 30). Sólo en algunos casos especiales se obtuvieron resultados relativamente positivos, por ejemplo, aplicando condiciones oclusivas (22), usando una formulación liposómica (8) o tratando la piel facial relativamente fina o administrando la medicina en las arrugas (10, 14, 17, 18, 26, 28, 29).

Sin embargo, se ha observado que tales casos especiales están asociados a varios inconvenientes. Por ejemplo, la oclusión de la piel no sólo es considerada desagradable por los pacientes, sino también poco factible para ciertas áreas de la piel (por ejemplo, la cara, en pliegues, cerca de las articulaciones, etc.) y generalmente es inaceptable en el caso de sitios grandes o múltiples sitios afectados. Las formulaciones liposómicas son desventajosas porque no se fabrican fácilmente de una forma reproducible a escala industrial. Además, son difíciles de esterilizar o producir bajo condiciones asépticas, lo cual podría ser deseable, ya que el producto no se usa sobre la piel intacta, sino sobre piel

adversamente afectada. El tratamiento de sólo ciertos sitios de la piel afectada está obviamente asociado a la desventaja de que otros sitios afectados permanecen sin tratar o débilmente tratados.

5 La eficacia limitada de las formulaciones de pomada convencionales de tacrolimus también se indica por el hecho de que el producto de tacrolimus tópico actualmente disponible (Protopic®) sólo está autorizado para el tratamiento de dermatitis atópica, no de psoriasis.

10 Otros inmunosupresores macrólidos son, al igual que el tacrolimus, moléculas débilmente solubles y relativamente grandes que también son difíciles de formular y que probablemente poseen las mismas limitaciones con respecto a la penetración de placas de psoriasis. Ninguno de estos compuestos se ha desarrollado satisfactoriamente como formulaciones tópicas para el tratamiento de psoriasis.

15 Por consiguiente, existe la necesidad de formulaciones tópicas mejoradas de compuestos inmunosupresores macrólidos, tales como tacrolimus que sean adecuados para, y eficaces en, el tratamiento de otras afecciones distintas de dermatitis atópica. En particular, existe la necesidad de medicinas tópicas para tratar psoriasis usando formulaciones que no requieran la oclusión, incorporen liposomas, que se fabriquen fácilmente a gran escala y/o que no posean una o más de las desventajas de las composiciones que se conocen hoy en día.

20 Un objeto de la presente invención es proporcionar tales composiciones. Otros objetos son proporcionar usos beneficiosos de las composiciones de compuestos inmunosupresores macrólidos y procedimientos para preparar tales composiciones. Otros objetos más serán entendidos a la luz de la descripción y las reivindicaciones de patente.

25 Se hace notar que el documento WO 03/053405 A1 desvela emulsiones para uso oftálmico y propuestas para el tratamiento de síndrome del ojo seco. Las emulsiones tienen un tamaño de gotita de 150 nm a 250 nm (pág. 7, línea 13) y, por tanto, son emulsiones convencionales que, a diferencia de las microemulsiones, no se forman espontáneamente y son termodinámicamente inestables y ópticamente anisotrópicas. Además, las emulsiones comprenden más del 90 % de agua y un tensioactivo catiónico. No hay indicio de que estas composiciones puedan ser útiles para administración a la piel.

30 El documento EP 1 929 996 A2 también describe emulsiones de tipo o/w para uso oftálmico. Las emulsiones tienen un tamaño de partícula preferido de 100 nm a 250 nm (pág. 4, párrafo [0038]) y se preparan por técnicas de emulsión convencionales que requieren el aporte de energía (pág. 5, párrafo [0043]), conduciendo a emulsiones de convención que son, a diferencia de las microemulsiones, termodinámicamente inestables y ópticamente anisotrópicas. El documento no desvela el uso de las emulsiones para tratar la piel.

35 El documento WO 2006/062334 A1 desvela los llamados pre-concentrados en microemulsión (también conocidos como sistemas de administración de fármacos auto-microemulsionantes o SMEDDS) que, tras la adición de una fase acuosa, forman espontáneamente microemulsiones. Los pre-concentrados están envasados, por ejemplo, en cápsulas y son para administración por vía oral. Los inventores de los pre-concentrados habían encontrado que las composiciones conducen a mayor biodisponibilidad sistémica del tacrolimus después de las ingestas orales.

40 El documento US 2003/0143250 A1 describe pre-concentrados en microemulsión que comprenden el principio activo, ciclosporina, que alcanzan una alta biodisponibilidad sistémica y baja variabilidad entre sujetos del fármaco incorporado después de la administración por vía oral (pág. 18, párrafos [0257] a [0259]). El documento no desvela otros fármacos distintos de ciclosporina.

45 El documento GB 2 315 216 A se refiere a la composición auto-microemulsionante y en microemulsión de tacrolimus para la administración por vía oral. De nuevo, las composiciones alcanzan niveles en plasma mejorados del principio activo incorporado. El documento no enseña otros usos distintos de la administración por vía oral.

50 El documento US 2003/0059470 A1 enseña emulsiones A/A que se preparan por procedimientos convencionales y tienen tamaños de gotita en un intervalo de 100 nm hasta 10 µm, preferentemente de 200 nm a 500 nm y, son, por tanto, termodinámicamente inestables y ópticamente anisotrópicos (pág. 5, párrafo [0075]).

55 El documento WO 2006/123354 A2 proporciona composiciones auto-microemulsionantes libres de agua (o pre-concentrados en microemulsión, o SMEDDS) de fármacos hidrófobos para uso oral que pueden formar microemulsiones tras la adición de una fase acuosa. El documento no enseña otros usos distintos a la administración por vía oral.

60 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un principio terapéuticamente activo seleccionado del grupo de inmunosupresores macrólidos, un componente hidrófilo, un componente lipófilo y un componente anfifílico. La composición se caracteriza adicionalmente porque se formula como una microemulsión.

65 En una realización particularmente útil, la invención proporciona una microemulsión líquida que comprende tacrolimus

como principio activo. Los constituyentes de los componentes hidrófilo, lipófilo y anfifílico se seleccionan preferentemente de excipientes que son bien tolerados por la piel y/o mucosa. En particular, se prefiere que la microemulsión de tacrolimus comprenda agua.

5 El componente hidrófilo puede comprender agua en combinación con uno o más glicoles líquidos tales como glicerol, propilenglicol, pentilenglicol y/o polietilenglicol. El componente lipófilo puede estar compuesto por uno o más excipientes aceitosos usados en preparaciones cosméticas o dermatológicas tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, adipato de dibutilo, adipato de diisopropilo y/o triglicéridos. El componente anfifílico normalmente comprende uno o más tensioactivos tales como fosfolípidos, alquilpoliglucósidos, ésteres de sorbitano
10 con ácidos grasos y/o mono- y diésteres pegilados de glicerol con ácidos grasos.

La invención proporciona además el uso de composiciones en microemulsión que comprenden un inmunosupresor macrólido para tratamientos tópicos tales como para la administración a la piel, mucosa o al ojo. Además, proporciona el uso de tales composiciones para el tratamiento de enfermedades y afecciones tales como dermatitis atópica,
15 psoriasis, colagenosis, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades inflamatorias del ojo o rechazo de trasplante.

En otro aspecto más, la invención proporciona un procedimiento para preparar tales composiciones. El procedimiento se caracteriza porque los componentes de una composición se combinan y se mezclan sin aplicar condiciones de alto
20 cizallamiento u homogeneización por presión.

Descripción detallada de la invención

Según la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un principio terapéuticamente activo seleccionado del grupo de inmunosupresores macrólidos, un componente hidrófilo, un
25 componente lipófilo y un componente anfifílico. La composición se caracteriza adicionalmente porque se formula como una microemulsión.

Como se usa en el presente documento, una composición farmacéutica significa una composición que comprende al menos un compuesto farmacéuticamente activo y al menos un excipiente, formulándose y procesándose la
30 composición de tal forma que sea adecuada para administración a un ser humano o animal. En el caso de la presente invención, el principio activo es un inmunosupresor macrólido, es decir, un compuesto que suprime la actividad del sistema inmunitario, o al menos un componente del mismo, y que comprende una estructura de anillo de macrólido que normalmente se define como un anillo de lactona macrocíclico relativamente grande (por ejemplo, de 14-16 miembros
35 en el caso de antibióticos macrólidos y frecuentemente superior a 20 miembros de anillo en el caso de inmunosupresores macrólidos que son de interés aquí) al que pueden unirse uno o más residuos de azúcar desoxi.

Los inmunosupresores macrólidos que se usan para llevar a cabo la invención son sirolimus, everolimus, tacrolimus, pimecrolimus, ridaforolimus, temsirolimus y zotarolimus. Particularmente se prefieren pimecrolimus, sirolimus,
40 everolimus y tacrolimus. Como se usa en el presente documento, se entiende que estas denominaciones comunes incluyen cualquier sal, solvato, isómero, conjugado u otros derivados estrechamente relacionados de los principios activos respectivos. En una de las realizaciones específicas, el principio activo es tacrolimus monohidratado (también denominado en lo sucesivo "tacrolimus").

45 El tacrolimus ($C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$, MW 822,05) es una lactona macrólida con un punto de fusión de 127-129 °C. Presenta dos valores de pK de $9,97 \pm 0,7$ y $-2,38 \pm 0,7$, respectivamente. Su solubilidad en agua escasa en el intervalo de pH de 1 a 10 y sólo por encima de pH 10 aumenta aproximadamente dos veces (24). Es soluble en metanol, etanol, acetona, cloroformo, acetato de etilo y éter dietílico (20). Su alta lipofilia también se refleja por el coeficiente de reparto, $\log P_{\text{octanol/tampón}}$, de $3,96 \pm 0,83$ (24).
50

El tacrolimus fue aislado por primera vez de la bacteria *Streptomyces tsukubaensis* en 1984 en Japón. El nombre tacrolimus procede de su lugar de descubrimiento, Tsukuba, su estructura de núcleo químico, es decir, macrólido y su actividad como inmunosupresor. Su actividad inmunosupresora *in vitro* es 50-100 veces, e *in vivo* 10-20 veces,
55 superior a la de la ciclosporina (12). Aun cuando el tacrolimus y la ciclosporina no están químicamente muy estrechamente relacionadas, parece que sus mecanismos de acción son los mismos o al menos muy similares. En términos generales, bloquean la liberación de interleucina 1 de macrófagos e interleucina 2 de linfocitos T auxiliares mediante la inhibición del procedimiento de transcripción en los genes que codifican las citocinas respectivas.

El contenido de compuesto activo en la composición de la invención se selecciona generalmente con miras a la solubilidad del compuesto en la mezcla de excipientes, o vehículo, y a la aplicación de producto deseado, teniendo en
60 cuenta, por ejemplo, el volumen de formulación que debe administrarse, que puede limitarse por la naturaleza del sitio de administración (por ejemplo, el ojo). En el caso del tacrolimus, el contenido o concentración en la composición estará generalmente en el intervalo de aproximadamente el 0,00001 a aproximadamente el 20 % en peso. Más preferentemente, se selecciona en el intervalo de aproximadamente el 0,01 al 1 % en peso. En realizaciones particulares, la composición comprende aproximadamente 0,03 % en peso, 0,05 % en peso, 0,1 % en peso, 0,3 % en
65 peso, 0,5 % en peso y 1,0 % en peso, respectivamente.

La composición de la invención se caracteriza adicionalmente porque es una microemulsión. Como se usa en el presente documento, una microemulsión es una mezcla clara, termodinámicamente estable, ópticamente isotrópica, de un componente lipófilo, un componente hidrófilo y un componente anfifílico. Normalmente, una microemulsión se forma espontáneamente cuando los componentes se combinan y se mezclan entre sí, sin requerir el aporte de alta energía como normalmente se requiere para la formación de una emulsión "común". Las microemulsiones pueden tener una fase lipófila coloidal dispersa en una fase hidrófila, o una fase hidrófila coloidalmente dispersa en una fase lipófila. El tamaño de las fases dispersas está normalmente en el intervalo de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 400 nm y casi siempre por debajo de aproximadamente 200 nm. En una de las realizaciones preferidas de la invención, el tamaño de partícula es de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 100 nm.

En términos de sus propiedades reológicas, la microemulsión puede estar en forma de un líquido o un gel, es decir, en forma líquida o semisólida. En una realización preferida, la microemulsión está en forma líquida.

La composición se caracteriza adicionalmente porque comprende un componente hidrófilo. Como se usa en el presente documento, un componente es un excipiente farmacéuticamente aceptable o mezcla de excipientes, e hidrófilo significa en el presente contexto que el componente es miscible con agua, o al menos sustancialmente soluble en agua. Más preferentemente, el componente hidrófilo es líquido. El componente hidrófilo está compuesto de una mezcla de agua (incluyendo predominantemente soluciones acuosas tales como tampones, etc.) y disolventes polares líquidos. Disolventes polares útiles incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como etanol y glicoles líquidos. Glicoles particularmente preferidos incluyen glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y 1,2-pentanodiol (también denominado en lo sucesivo pentilenglicol).

Dioles tales como propilenglicol y pentilenglicol son agentes particularmente preferidos en este contexto ya que presentan varios efectos beneficiosos. Además de servir de constituyentes del componente hidrófilo, son muy bien tolerados por la piel. Además, poseen una pequeña región molecular relativamente lipófila en virtud de la cual también pueden considerarse algo anfifílicos, reforzándose así la funcionalidad del componente anfifílico de la composición y potenciándose la solubilización de componentes débilmente solubles en agua. Tienen alta afinidad por la piel y el pelo. Además, presentan propiedades antimicrobianas sustanciales de manera que permiten la formulación de composiciones tópicas acuosas sin ningún otro conservante, o con niveles de conservante reducidos.

Los componentes hidrófilos preferidos comprenden mezclas de (a) agua y (b) un glicol líquido tal como agua y propilenglicol o agua y pentilenglicol. Para tales mezclas, la relación de agua con respecto a glicol (o glicoles) está en el intervalo de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1. En otras realizaciones, la relación está en el intervalo de 1:3 a 3:1, o de 1:2 a 2:1, respectivamente. Ejemplos de componentes hidrófilos útiles incluyen agua y pentilenglicol (2:1), agua y propilenglicol (1:2).

Como se ha mencionado, el componente hidrófilo comprende agua. El contenido de agua es preferentemente al menos aproximadamente el 5 %, en peso con respecto al peso de la composición total. Aunque en la técnica anterior se han descrito microemulsiones libres de agua y composiciones auto-microemulsionantes de ciertos principios farmacéuticos activos, éstas son difíciles de prever para administración tópica. Por ejemplo, las cantidades limitadas de agua presentes en la piel o una mucosa conseguirán normalmente una conversión de una composición auto-microemulsionantes en una microemulsión. En cualquier caso, los inventores han encontrado que la invención es particularmente útil para la administración tópica de un inmunosupresor macrólido cuando el componente hidrófilo comprende la propia agua, tal como al menos aproximadamente el 5 % en peso de agua, con respecto a la composición total, o incluso al menos el 10 % en peso, o al menos el 20 % en peso, respectivamente. En realidad, las formulaciones que presentan propiedades excelentes (tales como buena permeación de la piel y tolerabilidad local) pueden contener nada menos que el 40 % en peso, el 45 % en peso, el 50 % en peso o más de agua. Por consiguiente, el componente hidrófilo de la composición puede representar una fracción en peso sustancial de la composición total tal como al menos aproximadamente el 20 % en peso, o incluso en el intervalo de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 80 % en peso.

Otro componente esencial de la composición es un componente lipófilo. En la microemulsión, el componente lipófilo contribuirá sustancialmente a una formación de una fase lipófila coloidalmente dispersa. El componente lipófilo puede estar compuesto por cualquier excipiente lipófilo farmacéuticamente aceptable adecuado o mezcla de excipientes que pueda formar la fase lipófila. Excipientes preferidos que pueden usarse solos o en combinación entre sí como componente lipófilo incluyen compuestos aceitosos que son bien tolerados por la piel y/o mucosas tales como aceites de triglicéridos, parafinas líquidas, ceras líquidas y en particular los compuestos miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, adipato de dibutilo y adipato de diisobutilo.

Preferentemente, el componente lipófilo se selecciona para dar una fase lipófila dispersa en la microemulsión, de manera que la composición esté en forma de una microemulsión A/A. El tamaño de partícula de la fase lipófila dispersa en la microemulsión está preferentemente en el intervalo de 5 a 200 nm y en particular en el intervalo de 5 a 100 nm.

También se prefiere que el contenido del componente lipófilo se mantenga al o por debajo de aproximadamente el 50 % en peso con respecto a la composición total con el fin de permitir un alto contenido del componente hidrófilo. En

5 otras realizaciones, el componente lipófilo está presente a una cantidad no superior a aproximadamente el 30 % en peso, o no superior a aproximadamente el 20 % en peso, respectivamente. Por otra parte, la cantidad de fase lipófila debe ser suficientemente alta para solubilizar gran parte o todo el principio activo. En el caso del tacrolimus, por ejemplo, una composición en microemulsión estable que comprende el 0,1 % de principio activo y una cantidad significativa de componente hidrófilo (por ejemplo, 50-80 % en peso) que incluye agua puede formularse con, por ejemplo, 10 % en peso de un componente lipófilo que consiste en adipato de dibutilo.

10 Según la invención, la composición comprende un componente anfífilico como otra característica esencial. En realidad, la presencia de un componente anfífilico es un requisito esencial para la formación de una microemulsión. El componente anfífilico comprende al menos uno, y opcionalmente al menos dos, excipientes anfífilicos, por ejemplo, tensioactivos. En una realización preferida, una combinación de dos o más tensioactivos está presente en el componente anfífilico.

15 Se observa que algunos de los tensioactivos comúnmente usados en el campo farmacéutico o cosmético son en realidad mezclas de moléculas químicamente relacionadas. También se observa que la bibliografía técnica referente a las microemulsiones se refiere frecuentemente a tensioactivos y co-tensioactivos, incluso en ausencia de diferencias funcionales entre ellos, mientras que en el contexto de la presente invención los tensioactivos se denominan simplemente como tales, sin usar el término co-tensioactivo. Los tensioactivos también pueden denominarse en lo sucesivo emulsionantes.

20 Como constituyentes del componente anfífilico puede seleccionarse cualquier excipiente anfífilico adecuado para uso farmacéutico. Preferentemente, el componente anfífilico está compuesto por tensioactivos que son fisiológicamente bien tolerados después de la administración a la piel y/o una mucosa. Por ejemplo, el uno o más tensioactivos pueden seleccionarse del grupo de fosfolípidos, alquilpoliglucósidos, ésteres de sorbitano con ácidos grasos, éteres de polialquilenglicol de alcoholes grasos (por ejemplo, alcohol láurico, estearílico, cetílico o palmítico) y/o mono- y diésteres pegilados de glicerol con ácidos grasos. Ejemplos de tensioactivos especialmente adecuados son lecitinas, en particular aquellas que están constituidas predominantemente por fosfolípidos, fosfatidilcolinas purificadas o sintéticas, fosfatidilgliceroles, monooleato de sorbitano, monoestearato de polioxietilenglicol, éteres de polioxietilenglicol de alcoholes grasos tales como éter láurico de polioxietileno (4), alquil(poli)glucósidos tales como decilglucósido.

30 Mezclas preferidas de tensioactivos incluyen (a) lecitina combinada con un alquilpoliglucósido, (b) una lecitina combinada con monooleato de sorbitano y (c) una lecitina combinada con monoestearato de polioxietilenglicol. Relaciones adecuadas entre el primer y el segundo tensioactivo en mezclas binarias están normalmente en el intervalo de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1 y preferentemente en el intervalo de aproximadamente 3:1 a 1:3.

40 La cantidad de componente anfífilico en la composición en microemulsión debe seleccionarse generalmente inferior al 65 % en peso y más preferentemente en el intervalo de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 35 % en peso. En realidad, uno de los beneficios particulares de la presente invención es que los macrólidos débilmente solubles tales como el tacrolimus pueden formularse para uso tópico en composiciones bien toleradas que comprenden el principio activo en forma solubilizada incluso a un contenido de tensioactivo relativamente bajo tal como el 25 o el 30 % en peso.

45 En otro aspecto, se prefiere que la composición comprenda una mayor cantidad de componente hidrófilo que de componente anfífilico, es decir, la relación de componente hidrófilo con respecto a anfífilico es preferentemente 1:1 o mayor, tal como en el intervalo de aproximadamente 1:1 a 3:1. Los inventores han encontrado que esta relación reconcilia la necesidad de solubilizar el inmunosupresor macrólido en la microemulsión con la necesidad de proveer a pacientes de una formulación que sea bien tolerada por la piel y las mucosas y que al mismo tiempo sea fácilmente absorbida por la piel o mucosa sin dejar residuos aceitosos.

50 Además de los componentes y excipientes descritos como esenciales para llevar a cabo la invención, la composición puede comprender otros componentes según se requiera. Por ejemplo, puede contener otro principio activo, por ejemplo, un corticosteroide, un antibiótico, un antimicótico y/o un agente antivírico. Además, puede comprender uno o más otros excipientes tales como agentes para ajustar el pH (por ejemplo, ácidos, sales tampón, bases), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, vitamina E y sus derivados, BHT, BHA, EDTA de disodio, etc.), conservantes (por ejemplo, tensioactivos catiónicos tales como cloruro de benzalconio; alcohol bencílico, ácido sórbico etc.), potenciadores de la permeación (DMSO, Transcutol[®], mentol, ácido oleico, n-alcanoles, 1-alkil-2-pirrolidonas, N,N-dimetilalcanamidas y 1,2-alcanodíoles, etc.) y similares.

60 La composición de la invención, como está en forma de una microemulsión, se prepara fácilmente y se amplía a la producción a escala industrial. Se forma cuando los componentes se combinan y se mezclan juntos, incluso en ausencia de altas condiciones de cizallamiento u homogeneización por presión. Por tanto, la composición puede prepararse usando cualquier equipo de mezcla convencional que sea adecuado para la preparación de formulaciones farmacéuticas líquidas a la escala apropiada. Opcionalmente puede usarse tratamiento con ultrasonidos de los componentes combinados para acelerar la formación de una microemulsión homogénea.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de las composiciones descritas anteriormente como medicinas. Es particularmente beneficioso el uso para tratamiento tópico, que también implica administración tópica, es decir, administración a la piel o a una mucosa, tal como una mucosa de la cavidad bucal o fosa nasal, del ojo, o del intestino delgado o grueso. En una de las realizaciones específicas, la composición se usa para administración a la piel.

Preferentemente, el uso tópico no implica afecciones oclusivas. En realidad, el inventor encontró que no se requiere la oclusión para que la composición libere su principio activo eficientemente en las capas diana de la piel, en particular la dermis. Esto es un beneficio importante e inesperado de la presente invención y posiblemente permite el tratamiento de mayores áreas de la piel de pacientes que normalmente no toleran cuando se requieren condiciones oclusivas.

Las enfermedades y afecciones en las que el uso terapéutico de la composición puede ser beneficioso incluyen en particular afecciones que implican procesos inflamatorios y/o autoinmunitarios tales como dermatitis atópica, psoriasis, colagenosis, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades inflamatorias del ojo y/o rechazo de trasplante. A diferencia de las composiciones de la técnica anterior de supresores macrólidos, las composiciones tienen propiedades que permiten el tratamiento eficaz de psoriasis y este uso terapéutico constituye una de las realizaciones preferidas de la invención. Otros usos posibles incluyen heridas y quemaduras crónicas. Como se usa en el presente documento, se entiende que un uso terapéutico incluye procedimientos de tratamiento tanto curativos como profilácticos.

Otras realizaciones serán obvias a partir de los siguientes ejemplos que ilustran la invención en algunos de sus aspectos principales sin limitar el ámbito de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de microemulsiones que contienen agua con tacrolimus

Se formularon cuatro composiciones en microemulsión diferentes según la invención y se prepararon combinando y mezclando los componentes respectivos. Las composiciones se muestran en la Tablas 1 a 7. Las microemulsiones transparentes o ligeramente opalescentes se formaron espontáneamente tras la mezcla. Después de tres meses de almacenamiento a temperatura ambiente, las muestras de las tres microemulsiones se inspeccionaron visualmente. No se encontró indicación de inestabilidad física.

Tabla 1

Composición A		
Componente		% en peso
Principio activo	Tacrolimus	0,1
Componente hidrófilo	Agua	39,9
	Pentilenglicol	20,0
Componente lipófilo	Adipato de dibutilo (Cetiol® B)	10,0
Componente anfifílico	Lecitina (Phospholipon® 90G)	10,0
	Decilglucósido (Plantacare® 2000 UP)	20,0
Otros	Ninguno	---
Total		100,0

Tabla 2

Composición B		
Componente		% en peso
Principio activo	Tacrolimus	0,1
Componente hidrófilo	Agua	21,63
	Propilenglicol	43,27
Componente lipófilo	Adipato de dibutilo (Cetiol® B)	10,0
Componente anfifílico	Lecitina (Phospholipon® 90G)	6,3
	Monoestearato de PEG-20-glicerol (Tagat® S2)	18,8
Otros	Ninguno	---
Total		100,0

Tabla 3

Composición C		
Componente		% en peso
Principio activo	Tacrolimus	0,1
Componente hidrófilo	Agua	44,9
	Pentilenglicol	20,0
Componente lipófilo	Adipato de dibutilo (Cetiol® B)	10,0
Componente anfifílico	Lecitina (Phospholipon® 90G)	15,0
	Monooleato de sorbitano (Span® 80)	10,0
Otros	Ninguno	---
Total		100,0

Tabla 4

Composición D		
Componente		% en peso
Principio activo	Tacrolimus	0,1
Componente hidrófilo	Agua	21,63
	Propilenglicol	43,27
Componente lipófilo	Miristato de isopropilo	10,0
Componente anfifílico	Lecitina (Phospholipon® 90G)	6,3
	Monoestearato de PEG-20-glicerol (Tagat® S2)	18,8
Otros	Ninguno	---
Total		100,0

5

Tabla 5

Composición E		
Componente		[g]
Principio activo	Tacrolimus	0,1
Componente hidrófilo	Agua	22,0
	Propilenglicol	43,2
Componente lipófilo	Miristato de isopropilo	10,1
Componente anfifílico	Lecitina (Phospholipon® 90G)	6,0
	Monoestearato de PEG-20-glicerol (Tagat® S2)	19,0
Otros	Solución acuosa al 10 % en peso de ácido tartárico para ajustar el pH a $4,0 \pm 0,2$	c.s.p
Total		100,4

Tabla 6

Composición F		
Componente		[g]
Principio activo	Tacrolimus	0,1
Componente hidrófilo	Agua	45,0
	Pentilenglicol	19,9
Componente lipófilo	Miristato de isopropilo	10,1
Componente anfifílico	Lecitina (Phospholipon® 90G)	15,0
	Monooleato de sorbitano (Span® 80)	10,0
Otros	Solución acuosa al 10 % en peso de ácido tartárico para ajustar el pH a $4,0 \pm 0,2$	c.s.p
Total		100,1

Tabla 7

Composición G		
Componente		[g]
Principio activo	Tacrolimus	0,1
Componente hidrófilo	Agua	40,1
	Pentilenglicol	20,1
Componente lipófilo	Miristato de isopropilo	10,3
Componente anfifílico	Lecitina (Phospholipon® 90G)	10,1
	Éter láurico de polioxietileno (4) (Brij® 30)	20,0
Otros	Solución acuosa al 10 % en peso de ácido tartárico para ajustar el pH a $4,0 \pm 0,2$	c.s.p.
Total		100,6

10

Ejemplo 2: Pruebas de toxicidad en la piel y mucosa

Las tres formulaciones A, B y C preparadas según el Ejemplo 1, pero sin principio activo, se probaron para su potencial para producir efectos de tejido tóxicos sobre la piel y las mucosas usando el procedimiento HET CAM ("membrana corioalantoidea del huevo de gallina"). Esta membrana se usa 8-10 días después de la fecundación cuando ya posee una vasculatura funcional, pero no tejido nervioso. Se usaron formulaciones de placebo con el fin de determinar el potencial de irritación del vehículo en vez del principio activo.

El modelo de HET CAM es una alternativa internacionalmente aceptada a los modelos animales y da resultados similares sin causar dolor. En el modelo de HET CAM, la presencia de irritación se indica por cambios en la vasculatura, que incluye una CAM hipervascularizada y un aumento de la perfusión vascular (27). Se usó flujo por láser Doppler (LDF) para cuantificar la perfusión después de intervalos de tiempo definidos de aprox. 30 minutos después de aplicar las formulaciones, ya que los aumentos de perfusión inducidos por la irritación pueden estimarse por los aumentos resultantes en LDF.

Para los presentes experimentos, se usaron huevos naturalmente inseminados de gallinas New Hampshire. Los huevos se mantuvieron durante 8 días a 37 °C y 55 % de H.R. y se giraron cada 12 horas. Posteriormente, los huevos se transfirieron a una caja de flujo laminar para la manipulación microquirúrgica. En el polo del huevo que tiene el radio más largo (es decir, la convexidad más débil), se cortó una abertura circular de 1,5 cm de diámetro de la cáscara y se diseccionó la CAM. En cada CAM se aplicaron 100 µl de la solución de prueba. Se usó tampón fosfato como control negativo, solución de dodecilsulfato de sodio como control positivo. Posteriormente, la CAM se iluminó con láser de helio-neón de baja energía monocromático (632,8 nm). Después de 30 minutos, el huevo se sometió a la prueba de LDF. Como resultado, ningunas de las formulaciones presentó aumentos significativos en la perfusión vascular, sino sólo ligeras disminuciones, indicando así la ausencia de cualquier posibilidad de irritación.

Ejemplo 3: Penetración en la piel del tacrolimus

Tres microemulsiones de tacrolimus A, B y C preparadas según el Ejemplo 1 se probaron adicionalmente en experimentos de permeación de la piel usando piel de mama humana extirpada y celdas de difusión de Franz (Crowne Glass Company, Somerville, NY, EE.UU.). Se usó tampón fosfato a pH 7,4 como fluido aceptor. Las muestras de piel se fijaron sobre un filtro usando un clip metálico. Se usó una tapa de vidrio para cubrir las celdas de Franz para evitar las pérdidas por evaporación durante los experimentos. Se usó piel de tres donantes en las series de pruebas.

Para cada experimento de difusión se aplicaron aprox. 20 µl de la microemulsión respectiva al espécimen de piel. Posteriormente, el espécimen se colocó sobre el filtro de la celda de Franz y se sujetó. La celda de difusión se mantuvo a 32°C durante 30, 300 o 1.000 minutos. Después del periodo de prueba, los residuos de la microemulsión se eliminaron de la superficie de la piel usando un hisopo y de cada espécimen de piel se perforaron tres biopsias en sacabocados circulares de 6 mm de diámetro usando un cortador de dados Kromayer (Stiefel Laboratorium, Offenbach, Alemania). Posteriormente, las biopsias se congelaron y se microtomizaron. Los cortes horizontales que se obtuvieron se enumeran en la Tabla 5.

Los bastoncillos usados para quitar los residuos de la microemulsión se extrajeron con metanol (5 ml) durante 12 horas. Las cortes de piel se extrajeron durante 1 hora usando de 0,3 a 0,5 ml de metanol, dependiendo de la cantidad esperada de principio activo. Posteriormente, el tacrolimus se cuantificó por HPLC con detección por EM usando micofenolato mofetilo como patrón interno.

Tabla 8

Capa de la piel	Cortes de micrótopo (espesor)
Estrato córneo (EC)	10 µm
Epidermis viva (EV)	4 cortes de 20 µm
Dermis 1 (adyacente a la epidermis) (DR1)	5 cortes de 40 µm
Dermis 2 (DR2)	5 cortes de 40 µm
Dermis 3 (DR3)	5 cortes de 40 µm
Dermis 4 (DR4)	5 cortes de 40 µm
Dermis 5 (DR5)	5 cortes de 40 µm

Como resultado, se encontró que las formulaciones A y C liberaron tacrolimus rápidamente y eficazmente a la piel, en particular a la dermis que, debido a los linfocitos que residen en ella, representa una diana importante para el principio activo. El rápido aumento en los niveles de tacrolimus después de 30 y 300 minutos es más pronunciado para estas formulaciones que para la formulación B. Sin embargo, después de 1.000 minutos, la formulación B ha liberado casi tanto tacrolimus como las otras dos formulaciones en la dermis y la cantidad de fármaco que se libera al fluido aceptor es la mayor de las tres formulaciones. Resultados detallados se representan en las Figuras 1-7.

Las Figuras 1 a 4 muestran las fracciones de dosis de tacrolimus encontradas en las diversas capas de la piel (Figura 1: estrato córneo; Figura 2: epidermis viable; Figura 3: dermis) y el medio aceptor (Figura 4) 30, 300 y 1.000 minutos después de la administración de las formulaciones A, B y C (aquí se designan ME TCL A, ME TCL B y ME TCL C,

respectivamente) con respecto a las dosis administradas ($n=9$; $\bar{x} \pm DE$; * $p < 0,01$ ME TCL A frente a ME TCL B, # $p < 0,01$ ME TCL A frente a ME TCL C, + $p < 0,01$ ME TCL B frente a ME TCL C).

5 Las Figuras 5 a 7 muestran la concentración de tacrolimus con respecto a la profundidad de la piel 30, 300 y 1.000 minutos después de la aplicación de las formulaciones A (Figura 5), B (Figura 6) y C (Figura 7) ($n=9$; $\bar{x} \pm DE$; estrato córneo no mostrado).

10 En conclusión, las tres formulaciones a modo de ejemplo demuestran que las microemulsiones según la invención pueden liberar inmunosupresores macrólidos tales como tacrolimus a través de la principal barrera de penetración y permeación representada por el estrato córneo. Además, pueden liberar fracciones significativas del fármaco administrado a la piel sin requerir oclusión.

Referencias bibliográficas:

- 15 1. Alaiti S, Kang SW, Fiedler VC y col. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: A phase I study in adults and children. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998; 38.
- 20 2. Alany RG, Rades T, Nicoll J, Tucker IG, Davies NM. W/O microemulsions for ocular delivery: Evaluation of ocular irritation and precorneal retention. *Journal of Controlled Release* 2006; 111.
- 25 3. Billich A, Aschauer H, Aszodi A, Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *International Journal of Pharmaceutics* 2004; 269.
- 30 4. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S y col. A randomized, vehicle- controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998; 102.
- 35 5. Bonina FP, Montenegro L, Scrofani N y col. Effects of Phospholipid Based Formulations on in-Vitro and in-Vivo Percutaneous-Absorption of Methyl Nicotinate. *Journal of Controlled Release* 1995; 34.
- 40 6. Changez M, Chander J, Dinda AK. Transdermal permeation of tetracaine hydrochloride by lecithin microemulsion: In vivo. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces* 2006; 48.
- 45 7. Changez M, Varshney M, Chander J, Dinda AK. Effect of the composition of lecithin/n-propanol/isopropyl myristate/water microemulsions on barrier properties of mice skin for transdermal permeation of tetracaine hydrochloride: In vitro. *Colloids and Surfaces B- Biointerfaces* 2006; 50.
- 50 8. Erdogan M, Wright JR, McAlister VC. Liposomal tacrolimus lotion as a novel topical agent for treatment of immune-mediated skin disorders: experimental studies in a murine model. *British Journal of Dermatology* 2002; 146.
- 55 9. Franz TJ. Percutaneous Absorption - Relevance of Invitro Data. *Journal of Investigative Dermatology* 1975; 64.
- 60 10. Freeman AK, Linowski GJ, Brady C y col. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 48.
- 65 11. Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2002; 16.
12. Honbo T, Kobayashi M, Hane K, Hata T, Ueda Y. The oral dosage form of FK-506. *Transplantation Proceedings* 1987; 19.
13. Köszegi D, Nothhelfer B, Leimbeck R. Der HET-CAM-Test (Hühner-Ei-Test-Chorioallantoismembran). *Euro Cosmetics* 6 1999.
14. Kroft EBM, Erceg A, Maimets K, Vissers W, van der Valk PGM, van de Kerkhof PCM. Tacrolimus ointment for the treatment of severe facial plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2005; 19.
15. Lauerma AI, Maibach HI, Granlund H, Erkkö P, Kartamaa M, Stubb S. Inhibition of Contact Allergy Reactions by Topical Fk506. *Lancet* 1992; 340.
16. Lauerma AI, Stein BD, Homey B, Lee CH, Bloom E, Maibach HI. Topical Fk506 - Suppression of Allergic and Irritant Contact-Dermatitis in the Guinea-Pig. *Archives of Dermatological Research* 1994; 286.

17. Lebwohl M, Freeman A, Chapman MS, Feldman S, Hartle J, Henning A. Proven efficacy of tacrolimus for facial and intertriginous psoriasis. *Archives of Dermatology* 2005; 141.
- 5 18. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS y col. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 51.
19. Meingassner JG, Aschauer H, Stuetz A, Billich A. Pimecrolimus permeates less than tacrolimus through normal, inflamed, or corticosteroid-pretreated skin. *Experimental Dermatology* 2005; 14.
- 10 20. Merck Index - an encyclopaedia of chemicals, drugs and biologicals. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck Research Laboratories, Division of Merck & Co., INC., 2001.
21. Pillai R, Schmaus G, Lange S, Roeding J. 1,2-Pentanediol - a multifunctional ingredient for personal care applications. *SOFW Journal* 2005; 131.
- 15 22. Remitz A, Reitamo S, Erko P, Granlund H, Lauerma AI. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *British Journal of Dermatology* 1999; 141.
23. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E y col. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine* 1997; 337.
- 20 24. SciFinderScholar. Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V8.14 for Solaris, TM 2007.
- 25 25. Singalavanija S, Noppakun N, Limpongsanuruk W y col. Efficacy and safety of tacrolimus ointment in pediatric Patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet* 2006; 89.
26. Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 53.
- 30 27. Wohlrab J. Der Einfluss von L-Arginin auf die Regulation der epidermalen Arginase / : Aachen : Shaker, L2 - <http://worldcat.org/oclc/50052467>, 2001.
- 35 28. Yamamoto T, Nishioka K. Topical tacrolimus is effective for facial lesions of psoriasis. *Acta Dermato-Venereologica* 2000; 80.
29. Yamamoto T, Nishioka K. Successful treatment with topical tacrolimus for oral psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2006; 20.
- 40 30. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S y col. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis - A pilot study. *Archives of Dermatology* 1998; 134.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica que comprende:

- 5 - un principio terapéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en sirolimus, everolimus, tacrolimus, pimecrolimus, ridaforolimus, temsirolimus y zotarolimus,
 - un componente hidrófilo;
 - un componente lipófilo; y
10 - un componente anfifílico,

15 en la que la microemulsión se formula como una microemulsión; en la que el componente hidrófilo comprende una combinación de agua y un glicol líquido que se selecciona preferentemente entre glicerol, propilenglicol, 1,2-pentilenglicol y polietilenglicol; y en la que la relación de agua con respecto al glicol líquido está en el intervalo de 1:10 a 10:1.

20 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende tacrolimus o una sal o un derivado del mismo, en la que todo el tacrolimus está esencialmente en forma solubilizada.

25 3. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación anterior, en la que la microemulsión está en forma líquida.

30 4. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación anterior, en la que el componente hidrófilo está presente en una cantidad de al menos el 20 % en peso con respecto al peso de la composición.

35 5. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación anterior, en la que la relación de peso del componente hidrófilo con respecto al componente anfifílico es 1:1 o superior.

40 6. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación anterior, en la que el componente lipófilo comprende al menos un excipiente seleccionado de miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, adipato de dibutilo, adipato de diisopropilo y triglicéridos.

45 7. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación anterior, en la que el componente anfifílico comprende al menos un tensioactivo seleccionado de fosfolípidos, alquilpoliglucósidos, ésteres de sorbitano con ácidos grasos, éteres de polialquilenglicol de alcoholes grasos y mono- y diésteres pegilados de glicerol con ácidos grasos.

50 8. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación anterior, en la que el componente anfifílico comprende al menos dos tensioactivos.

55 9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como un medicamento para administración tópica, preferentemente para su administración a la piel, a una mucosa o a un ojo.

60 10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de dermatitis atópica, psoriasis, colagenosis o enfermedades inflamatorias del ojo.

65 11. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica tópica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que los componentes de la composición se combinan y se mezclan sin aplicar altas condiciones de cizallamiento u homogeneización por presión.

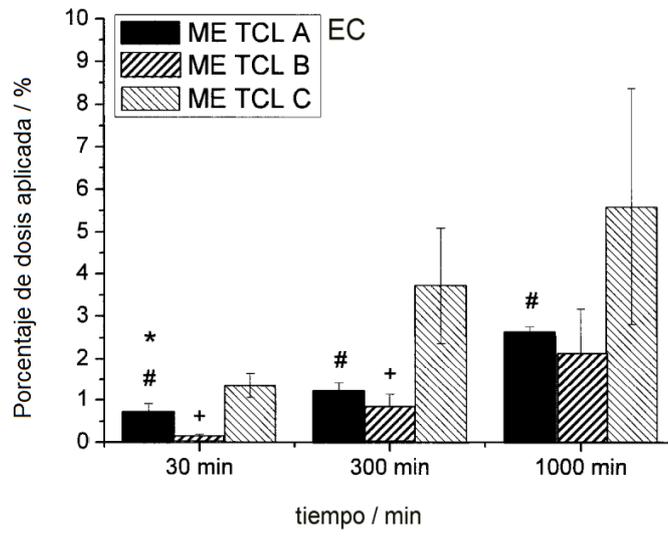


Fig. 1

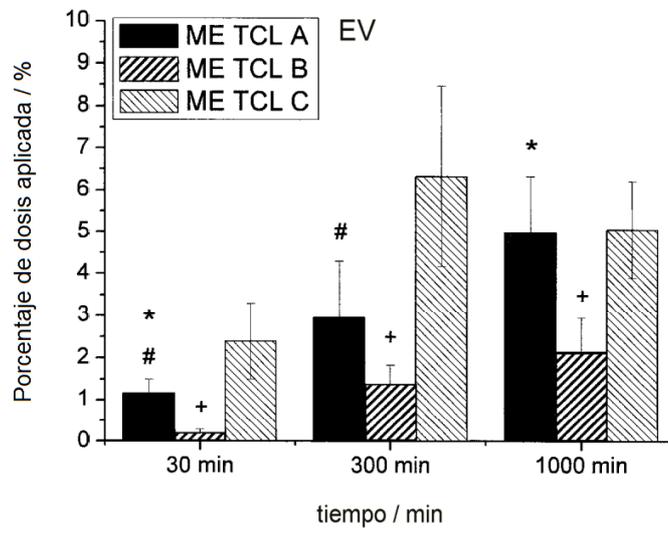


Fig. 2

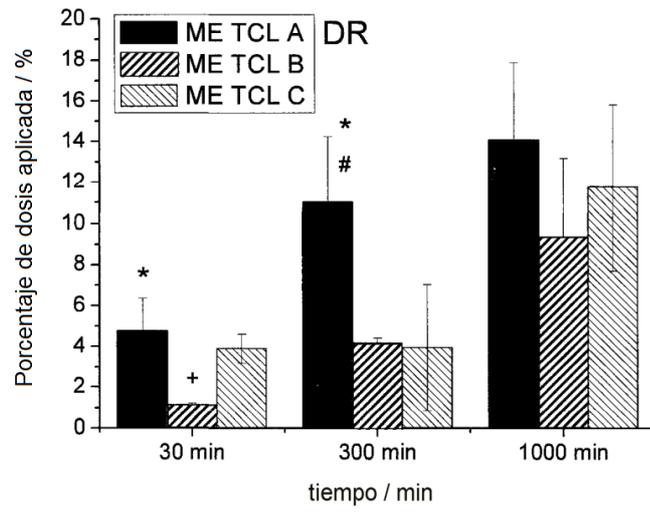


Fig. 3

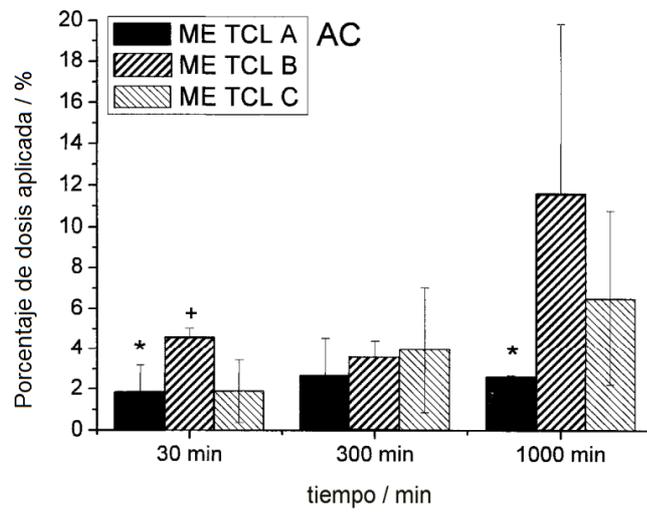


Fig. 4

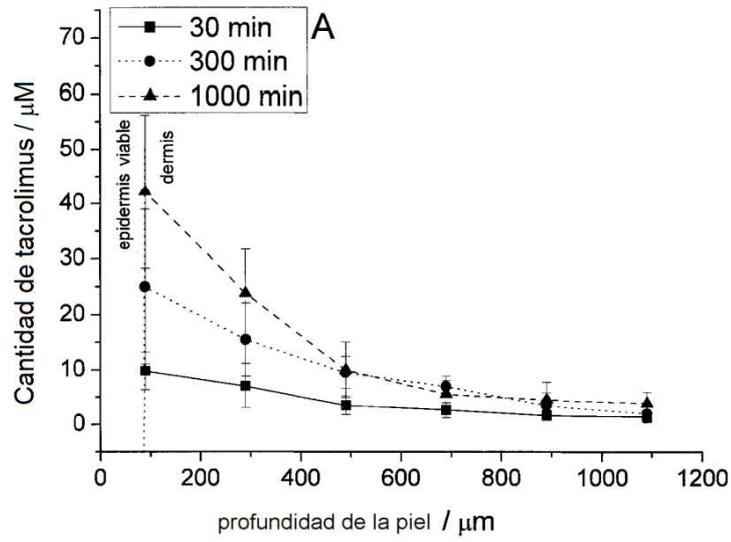


Fig. 5

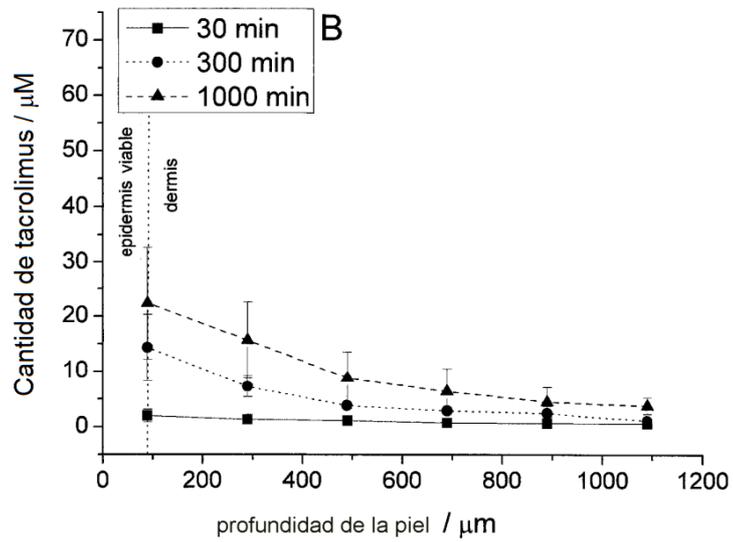


Fig. 6

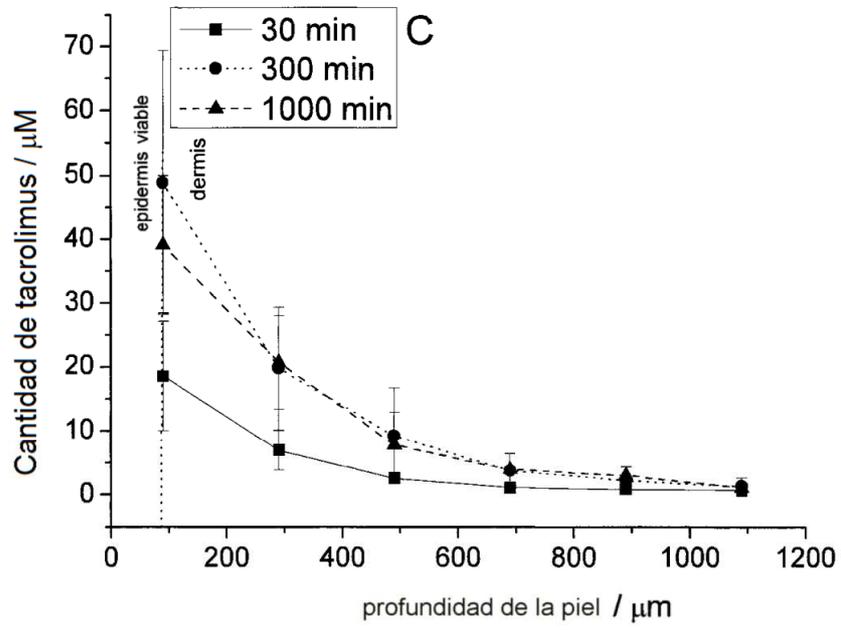


Fig. 7