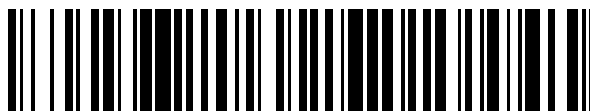


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 009**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

**A61K 31/122** (2006.01)

**A61K 31/216** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/025773**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14160079**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14720786 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018 EP 2968139**

54 Título: **Plataforma de suministro tópico de microemulsiones**

30 Prioridad:

**14.03.2013 US 201361784005 P**

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

**19.06.2018**

73 Titular/es:

**EYECRO, LLC (100.0%)  
800 Research Parkway Suite 360  
Oklahoma City, OK 73104, US**

72 Inventor/es:

**WASSEL, RONALD, A.;  
MONDALEK, FADEE, GEORGE;  
FARJO, RAFAL, A.;  
QUIAMBAO, ALEXANDER, B. y  
NUNO, DIDIER, J.**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 673 009 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

Plataforma de suministro tópico de microemulsiones

## 5 Antecedentes de la invención

10 El suministro de ingredientes farmacéuticos activos (API) al ojo puede lograrse de forma más conveniente mediante la administración tópica en el ojo. Sin embargo, el suministro tópico de los API al ojo está comúnmente limitado por una serie de factores, que incluyen el tiempo bajo de residencia, la penetración y suministro deficientes al tejido objetivo, y las barreras fisiológicas para el suministro. Estos factores limitantes son particularmente significativos para las enfermedades que afectan el segmento posterior del ojo, y por esta razón es común recurrir a otras rutas de administración, por ejemplo, inyección intraocular (intravítrea) y administración sistémica, para suministrar los API al segmento posterior del ojo.

15 Por supuesto, la inyección intravítrea es invasiva y requiere de condiciones altamente especializadas, que incluyen el desempeño de un oftalmólogo en una sala de operaciones. Además, la inyección intravítrea conlleva riesgos de infección y, en el caso de las inserciones intravítreas, desplazamiento.

20 Por otra parte, la administración sistémica, por ejemplo, la inyección intravenosa, aunque es menos exigente técnicamente, está sujeta a barreras fisiológicas para el éxito. Por ejemplo, la barrera hematorretiniana (BRB), al igual que la barrera hematoencefálica (BBB), limita los API para que no lleguen al interior del ojo. Además, la administración sistémica puede requerir dosis inaceptablemente elevadas de API para alcanzar los niveles eficaces de fármaco dentro del ojo.

25 Las microemulsiones son formulaciones termodinámicamente estables e isotrópicas compuestas de una fase polar (por ejemplo, agua), una fase no polar (por ejemplo, aceite), tensoactivo y cotensoactivo. A diferencia de las nanoemulsiones, las microemulsiones se forman sin la necesidad de energía de entrada; esencialmente se forman espontáneamente. Ciertas microemulsiones, caracterizadas por su claridad, estabilidad y la posibilidad de esterilización, representan candidatas a plataformas de suministro tópico para los API dirigidos al ojo.

30 El ojo se divide en dos compartimentos anatómicos, denominados cámara anterior y cámara posterior. La cámara anterior, más pequeña, incluye todas las estructuras dispuestas dentro y anteriores al cristalino, por ejemplo, la córnea, el humor acuoso, el iris y el cristalino. El segmento posterior, mucho más grande, incluye todas las estructuras restantes, es decir, todas las estructuras posteriores al cristalino. Estas estructuras incluyen, *entre otras*, el humor vítreo, la retina, los vasos sanguíneos de la retina, la mácula, la coroides, parte de la esclerótica y el nervio óptico.

35 Anna Radomska-Soukharev y otros, Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, 62(6), 465-471, (2005), informaron las propiedades físicas de los sistemas de microemulsión compuestos por miristato de isopropilo, lecitina de soja (Epikuron 200), Polisorbato 80, Cremophor EL, n-butanol y triacetina, y su uso potencial como sistemas de suministro de fármacos oculares.

40 Hussein O. Ammar y otros, AAPS Pharmscitech, 10(3), 808-819, (2009), informaron sobre sistemas de nanoemulsión diluibles del fármaco antiglaucoma clorhidrato de dorzolamida, y los evaluaron por sus propiedades fisicoquímicas y de liberación de fármacos.

45 En documento de la patente núm.US 2012/0207682 describe los métodos de tratamiento del edema macular en un paciente que incluyen determinar si el paciente se ha diagnosticado o ha experimentado síntomas de edema macular durante un período de tiempo predeterminado. Si el paciente se ha diagnosticado o ha experimentado síntomas de edema macular durante un período de tiempo predeterminado, el método de tratamiento incluye administrar una cantidad con eficacia terapéutica de un fármaco antiedema (AED) al paciente. Si el paciente no se ha diagnosticado o ha experimentado síntomas de edema macular durante un período de tiempo predeterminado, el método de tratamiento incluye opcionalmente tratar al paciente con una terapia diferente a un AED. La invención proporciona además, métodos para tratar el edema macular en un paciente con el uso de métodos y dispositivos para administrar un AED.

50 El documento de patente núm.US 8058316 describe una composición que puede incluir un vehículo farmacéutico y una cantidad con eficacia terapéutica para el tratamiento de una enfermedad de la retina, de CLT-005 (1-acetil-5-hidroxiantraceno-9,10-diona), en donde la enfermedad de la retina se caracteriza por al menos uno de inflamación, angiogénesis o neovascularización, y en donde la composición se prepara para administración intravítrea. La composición puede administrarse por vía intravítrea al ojo de un sujeto.

## 60 Resumen de la invención

65 La invención se refiere a las formulaciones específicas, y a los métodos de preparación, de microemulsiones y formulaciones en microemulsión que son útiles como portadores farmacéuticos. En un sentido amplio, las microemulsiones y la formulación en microemulsión pueden usarse para el suministro tópico de ingredientes farmacéuticos activos, particularmente los API lipófilos, a cualquier tejido. Se ha descubierto, por ejemplo, que las microemulsiones y las formulaciones en microemulsión de la invención son adecuadas para administrar cantidades

terapéuticamente significativas de ciertos API a estructuras internas del ojo. Las microemulsiones y formulaciones en microemulsión de la invención son adecuadas para la administración tópica en el ojo, por ejemplo en forma de gotas oftálmicas. Sorprendentemente, el suministro tópico de formulaciones en microemulsión de acuerdo con la invención es eficaz para tratar incluso enfermedades del segmento posterior del ojo.

Un aspecto de la invención es un portador farmacéutico adecuado para la administración tópica en el ojo, que comprende: una microemulsión de aceite en agua que comprende

- (i) un aceite seleccionado del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y triglicéridos de cadena media;
- (ii) un par de tensoactivos seleccionados del grupo que consiste en dos polisorbatos, un polisorbato y propilenglicol, un polisorbato y glicerol, un polisorbato y triacetina (1,2,3-triacetoxipropano), cremophor EL (aceite de ricino polietoxilado) y triacetina (1,2,3-triacetoxipropano), y cremophor EL (aceite de ricino polietoxilado) y propilenglicol; y
- (iii) agua,

en donde:

el agua representa del 50 al 95 por ciento (p/p) del portador farmacéutico;  
 el aceite y el par de tensoactivos representan esencialmente todo el resto del portador farmacéutico; y  
 la relación de por ciento (p/p) del par de tensoactivo para el por ciento (p/p) de aceite es al menos 10:1.

Un aspecto de la invención es un método para preparar el portador farmacéutico de la invención. El método comprende las etapas de combinar el aceite y el par de tensoactivos, para producir una mezcla de aceite/tensoactivo; y combinar la mezcla de aceite/tensoactivo con el agua.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un ingrediente farmacéutico lipófilo activo (API) y el portador farmacéutico de la invención, en donde la composición farmacéutica se formula para la administración tópica en el ojo.

Un aspecto de la invención es un método para preparar la composición farmacéutica de la invención. El método comprende las etapas de combinar el aceite, el par de tensoactivos y el ingrediente farmacéutico lipófilo activo (API), para producir una mezcla de aceite/tensoactivo/API; y combinar la mezcla de aceite/tensoactivo/API con el agua.

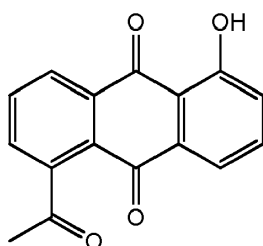
Un aspecto de la invención es el método para tratar una enfermedad del segmento posterior del ojo. El método comprende la etapa de administrar tópicamente a un ojo de un sujeto que lo necesita una composición que comprende: una microemulsión de aceite en agua que comprende

- (i) un aceite seleccionado del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y triglicéridos de cadena media;
- (ii) un par de tensoactivos seleccionados del grupo que consiste en dos polisorbatos, un polisorbato y propilenglicol, un polisorbato y glicerol, un polisorbato y triacetina (1,2,3-triacetoxipropano), cremophor EL (aceite de ricino polietoxilado) y triacetina (1,2,3-triacetoxipropano), y cremophor EL (aceite de ricino polietoxilado) y propilenglicol;
- (iii) agua; y
- (iv) una cantidad con eficacia terapéutica, para tratar una enfermedad del segmento posterior del ojo, de un ingrediente farmacéutico lipófilo activo (API),

en donde:

el API representa 0,01 a 5 por ciento (p/v) de la composición;  
 el agua representa del 50 al 95 por ciento (p/p) de la composición;  
 el aceite y el par de tensoactivos representan esencialmente todo el resto de la composición;  
 la relación de por ciento (p/p) del par de tensoactivos para el por ciento (p/p) de aceite es al menos aproximadamente 10:1; y  
 la composición se formula para la administración tópica en el ojo.

En una modalidad, el API se representa por



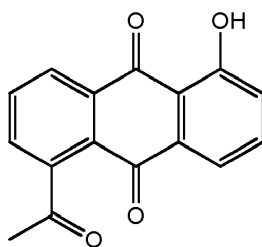
En una modalidad, la enfermedad del segmento posterior del ojo se caracteriza por la inflamación, la neovascularización, la fuga vascular, la fibrosis o cualquiera de sus combinaciones.

5 En una modalidad, la enfermedad del segmento posterior del ojo se selecciona del grupo que consiste en: la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, la uveítis posterior, el edema retiniano, el edema macular y la oclusión de la vena retiniana.

En una modalidad, la enfermedad del segmento posterior del ojo es la degeneración macular relacionada con la edad.

10 En una modalidad, la enfermedad del segmento posterior del ojo es la retinopatía diabética.

Un aspecto de la invención es la composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz, para tratar una enfermedad del segmento posterior del ojo, de un compuesto representado por



15

y el portador farmacéutico de la invención, en donde la composición farmacéutica se formula para la administración tópica en el ojo.

20 En una modalidad, la composición farmacéutica se formula como gotas oftálmicas.

Breve descripción de los dibujos

25 La Figura 1 es un par de imágenes fotográficas de una única serie de veinte frascos de vidrio transparentes que contienen diversas formulaciones de agua, aceite y tensoactivo; y un mapa que representa las formulaciones en los frascos. El frasco a la izquierda de la foto superior corresponde a la posición A1 del mapa, y los frascos sucesivos a la derecha se corresponden con las posiciones A2, A3, etc. del mapa. El frasco a la izquierda de la fotografía inferior se corresponde con la posición B1 del mapa, y los frascos sucesivos a la derecha se corresponden con las posiciones B2, B3, etc. del mapa. El frasco A1 contiene (i) 500  $\mu$ L de fase oleosa que comprende 90 % de Cremophor EL 3:1:tensoactivo de propilenglicol/mezcla de cotensoactivo/10 por ciento de miristato de isopropilo, y (ii) 500  $\mu$ L de agua. El frasco A2 comprende (i) 475  $\mu$ L de la misma fase oleosa, y (ii) 525  $\mu$ L de agua. Esta dilución sucesiva continúa hasta alcanzar el frasco B10, que comprende (i) 25  $\mu$ L de la misma fase oleosa, y (ii) 975  $\mu$ L de agua. Las formulaciones claras representan las microemulsiones.

30

35 La Figura 2 es un diagrama representativo de la fase pseudoternario con 100 por ciento de agua, 100 por ciento de aceite y 100 por ciento de tensoactivo total en los ápices marcados como Agua, Aceite y Tensoactivo, respectivamente. El área encerrada por líneas más gruesas representa un espacio potencial de microemulsión de aceite en agua (agua > 50 por ciento). Cada símbolo representa un punto de datos para las combinaciones reales de diferentes combinaciones de agua/aceite/tensoactivo total probadas en los Ejemplos. (Las microemulsiones se corresponden con solo un subconjunto de estos puntos.)

40

45 La Figura 3 es un gráfico que representa la cuantificación de MSH-1001 en humor acuoso de conejo medido 1 hora después de la administración tópica en el ojo. El eje X se muestra el por ciento (p/v) del fármaco en las formulaciones de emulsión individuales. ED-007 a ED-017 son microemulsiones; ED-002 es una nanoemulsión. AH = humor acuoso; IPM = miristato de isopropilo.

La Figura 4 es un gráfico de diagrama de bigotes que representa la distribución del tamaño de la microemulsión. Los extremos superior e inferior representan los tamaños de gota d90 y d10, respectivamente.

50 La Figura 5 es un gráfico de diagrama de bigotes que representa la distribución del tamaño de la microemulsión. Los extremos superior e inferior representan los tamaños de gota d90 y d10, respectivamente. Los datos se muestran por pares para los valores medidos el Día 1 y el Día 14 para cada microemulsión.

55 La Figura 6 es un gráfico de diagrama de bigotes que representa la distribución de tamaños de microemulsión para MEM0043 en los días 1, 14 y 379.

La Figura 7 es un par de gráficos de barras que representan las concentraciones de fenobrato y ácido fenofibrico en la retina (panel izquierdo) y el epitelio pigmentario retinal (RPE) (panel derecho) de los conejos, medido por LC/MS, después

de QID x 5 días de administración de gotas oftálmicas a los ojos de fenofibrato formulado como fenofibrato al 0,5 % en las microemulsiones indicadas (MEM0043 y MEM0044) o fenofibrato al 3 % en las nanoemulsiones indicadas (NEM 001 y NEM 002).

5 La Figura 8 es un gráfico de barras que representa el tamaño de la lesión medida en ratas en las que se indujo la neovascularización coroidea mediante láser. Las ratas se trataron QID durante 19 días consecutivos ya sea con vehículo solo o fenofibrato formulado como fenofibrato al 3% en nanoemulsión (NEM-001) o fenofibrato al 0,5% en microemulsión (MEM-0043). \*\*\* p < 0,001 comparado con el vehículo.

10 Descripción detallada

Como se describe en la presente descripción, el solicitante ha identificado, mediante el análisis exhaustivo de ensayo y error de muchas combinaciones de posibles componentes, un grupo de formulaciones en microemulsión particularmente adecuadas para su uso en la administración tópica de fármacos lipófilos, incluyendo, en particular, su uso oftálmico. Las formulaciones en microemulsión son claras, estables, bien toleradas y capaces de suministrar cantidades con eficacia terapéutica de ingredientes farmacéuticos activos a sitios objetivo, incluyendo sitios dentro del ojo. Sorprendentemente, las formulaciones en microemulsión de la invención son capaces de administrar cantidades terapéuticamente eficaces de ingredientes farmacéuticos activos al segmento posterior del ojo después de la administración tópica en el ojo.

20 Un aspecto de la invención es un portador farmacéutico adecuado para la administración tópica en el ojo, que comprende: una microemulsión de aceite en agua que comprende

(i) un aceite seleccionado del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, y triglicéridos de cadena media y cualquiera de sus combinaciones;

25 (ii) un par de tensoactivos seleccionados del grupo que consiste en dos polisorbatos, un polisorbato y propilenglicol, un polisorbato y glicerol, un polisorbato y triacetina (1,2,3-triacetoxipropano), cremophor EL (aceite de ricino polietoxilado) y triacetina (1,2,3-triacetoxipropano), y cremophor EL (aceite de ricino polietoxilado) y propilenglicol; y  
(iii) agua,

30 en donde:

el agua representa de 50 a aproximadamente 95 por ciento (p/p) del portador farmacéutico;

el aceite y los tensoactivos representan sustancialmente todo el resto del portador farmacéutico; y

la relación de por ciento (p/p) de tensoactivo total para el por ciento (p/p) de aceite es al menos aproximadamente 10:1.

35 Como se usa en la presente descripción, una "microemulsión de aceite en agua" es una microemulsión que comprende al menos 50 por ciento (p/p) de agua, al menos una sustancia química orgánica que normalmente es al menos esencialmente inmiscible en agua (es decir, un aceite) y al menos dos tensoactivos (a veces denominados tensoactivo y cotensoactivo). La fase oleosa dispersa se dispersa en forma de gotitas en la fase continua (agua), donde las gotitas tienen típicamente un diámetro medio de menos de aproximadamente 300 nm, por ejemplo, de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 200 nm. Una microemulsión tiene característicamente una apariencia clara o translúcida en la inspección visual porque las gotitas son demasiado pequeñas para dispersar la luz de las longitudes de onda visibles. Las microemulsiones típicamente tienen viscosidades más bajas que los cristales líquidos, por ejemplo, aproximadamente de 10-400 mPa·s.

45 Como se usa en la presente descripción, "triglicérido de cadena media" o "MCT" se refiere al triglicérido para el cual al menos el 90 por ciento de los ácidos grasos se preparan de 8-10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen Myglyol® 810 u 812 (triésteres de glicerol, ácido cáprico y ácido caprílico, Sasol Germany GmbH, Witten, Alemania) y aceites obtenidos por hidrólisis, fraccionamiento y esterificación del aceite de coco. Bach, A y otros. (1982) Am J Clin Nutr 36:293. Los MCT son más solubles en agua que los triglicéridos de cadena larga, sin embargo, acomodan grandes cantidades de fármacos lipófilos.

50 Como se usa en la presente descripción, el término "tensoactivo" toma su significado habitual, y un "par de tensoactivos" se refiere a dos tensoactivos o, de forma equivalente, a un tensoactivo y un cotensoactivo. Los dos tensoactivos pueden presentarse en cantidades iguales o diferentes.

55 Como se usa en la presente descripción, el término "polisorbato" generalmente se refiere a un derivado de polioxitileno del éster de ácido graso de sorbitán. Las preparaciones comerciales comunes de polisorbatos se venden bajo el nombre de Tween®, Alkest o Canarcel. En la nomenclatura de polisorbatos, la designación numérica siguiente a polisorbato (o Tween®) se refiere al grupo lipófilo. Por ejemplo, polisorbato 20 es un éster monolaurato, y polisorbato 80 es un éster monooleato.

60 Cremophor® EL (BASF SE), es una versión de aceite de ricino polietoxilado, cuyo principal componente es el glicerol polietilenglicol ricinoleato. Los componentes adicionales incluyen los polietilenglicoles libres y el glicerol etoxilado. Se prepara haciendo reaccionar 35 moles de óxido de etileno con cada mol de aceite de ricino. El producto recibió el número CAS 61791-12-6.

- En una modalidad, el agua representa el 50 por ciento (p/p) del portador farmacéutico.
- En una modalidad, el agua representa al menos aproximadamente el 55 por ciento (p/p) del portador farmacéutico.
- 5 En una modalidad, el agua representa al menos aproximadamente 60 por ciento (p/p) del portador farmacéutico.
- En una modalidad, el agua representa al menos aproximadamente el 65 por ciento (p/p) del portador farmacéutico.
- 10 En una modalidad, el agua representa al menos aproximadamente 70 por ciento (p/p) del portador farmacéutico.
- En una modalidad, el agua representa al menos aproximadamente el 75 por ciento (p/p) del portador farmacéutico.
- En una modalidad, el agua representa al menos aproximadamente el 80 por ciento (p/p) del portador farmacéutico.
- 15 En una modalidad, el agua representa al menos aproximadamente 85 por ciento (p/p) del portador farmacéutico.
- En una modalidad, el agua representa al menos aproximadamente 90 por ciento (p/p) del portador farmacéutico.
- 20 El término "p/p" como se usa en la presente descripción significa relación de peso del componente (en gramos) con respecto al peso de la solución (en gramos), donde el peso de la solución se refiere al peso total del aceite, el agua y el tensoactivo. Como ejemplo, el miristato de isopropilo al 1 por ciento (p/p) denota 1 g de miristato de isopropilo por 100 g de peso total.
- 25 El término "p/v" como se usa en la presente descripción significa relación de peso (en gramos) con respecto al volumen (en mL), donde el volumen se refiere al volumen final. Como ejemplo, el miristato de isopropilo al 1 por ciento (p/v) denota 1 g de miristato de isopropilo por 100 mL de volumen final.
- 30 Como se usa en la presente descripción en relación con cualquier valor numérico particular, en una modalidad el término "aproximadamente" significa que el valor numérico particular es más o menos 5 % del valor particular. Por lo tanto, por ejemplo, puede entenderse que el término "aproximadamente 1 por ciento (p/p)" abarca un intervalo de valores de 0,95 a 1,05 por ciento (p/p). Similarmente, se puede entender que el término "aproximadamente 10:1" abarca un intervalo de valores de 9,5:1 a 10,5:1.
- 35 Además, el término "al menos aproximadamente 10:1" en una modalidad significa de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 20:1. En modalidades separadas adicionales, el término "al menos aproximadamente 10:1" significa de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 11:1; de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 12:1; de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 13:1; de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 14:1; y de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 15:1.
- 40 En una modalidad, el término "al menos aproximadamente 10:1" significa aproximadamente 10:1.
- En una modalidad, el aceite es miristato de isopropilo.
- En una modalidad, el aceite es palmitato de isopropilo.
- 45 En una modalidad, el aceite es triglicéridos de cadena media.
- En una modalidad, el par de tensoactivos es dos polisorbatos. Por ejemplo, en una modalidad, el par de tensoactivos es el polisorbato 20 y el polisorbato 80.
- 50 En una modalidad, el par de tensoactivos es un polisorbato y el propilenglicol.
- En una modalidad, el par de tensoactivos es un polisorbato y el glicerol.
- 55 En una modalidad, el par de tensoactivos es un polisorbato y la triacetina (1,2,3-triacetoxipropano).
- En una modalidad, el par de tensoactivos es Cremophor EL (aceite de ricino polietoxilado) y la triacetina (1,2,3-triacetoxipropano).
- 60 En una modalidad, el par de tensoactivos es Cremophor EL (aceite de ricino polietoxilado) y el propilenglicol.
- Un aspecto de la invención es un método para preparar el portador farmacéutico anteriormente descrito, es decir, un método para preparar el portador farmacéutico de la invención. El método incluye las etapas de combinar el aceite y el par de tensoactivos, para producir una mezcla de aceite/tensoactivo; y combinar la mezcla de aceite/tensoactivo con el agua. Los componentes combinados formarán una microemulsión esencialmente espontánea. Es decir, la mezcla
- 65

completa sola, por ejemplo, mediante el balanceo o agitación suave en vórtex, suficiente para poner todos los componentes en contacto, debe ser suficiente para formar la microemulsión.

5 Las microemulsiones preferidas son ópticamente claras y homogéneas para la inspección visual, y termodinámicamente estables.

El método para fabricar el portador farmacéutico puede incluir opcionalmente la etapa adicional de esterilizar el portador farmacéutico formado, por ejemplo, mediante filtración estéril o autoclave durante 20 minutos a 121 °C.

10 El método para fabricar el portador farmacéutico puede incluir opcionalmente la etapa adicional de aumentar el tamaño de las gotitas.

15 Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un ingrediente farmacéutico lipófilo activo (API) y el portador farmacéutico de la invención, en donde la composición farmacéutica se formula para la administración tópica en el ojo.

20 El API puede ser cualquier API lipófilo. Como se usa en la presente descripción, el término "lipófilo" significa esencialmente más soluble en lípidos, aceites o grasas que en agua a temperatura ambiente. En una modalidad, el término "lipófilo" significa además que tiene una solubilidad en agua a temperatura ambiente de menos de o igual a 100 mg/mL. En una modalidad, el término "lipófilo" significa además que tiene una solubilidad en agua a temperatura ambiente de menos de o igual a 10 mg/mL. En una modalidad, el término "lipófilo" significa además que tiene una solubilidad en agua a temperatura ambiente de menos de o igual a 1 mg/mL. En una modalidad, el término "lipófilo" significa además que tiene una solubilidad en agua a temperatura ambiente de menos de o igual a 0,5 mg/mL. En una modalidad, el término "lipófilo" significa además que tiene una solubilidad en agua a temperatura ambiente de menos de o igual a 0,2 mg/mL. En una modalidad, el término "lipófilo" significa además que tiene una solubilidad en agua a temperatura ambiente de menos de o igual a 0,1 mg/mL. En una modalidad, el término "lipófilo" significa además insignificamente soluble en agua a temperatura ambiente.

30 En una modalidad, el API lipófilo se selecciona del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos, agentes antialérgicos, antihistamínicos, agentes antiproliferativos, agentes antiangiogénicos, antioxidantes, agentes antihipertensivos, agentes neuroprotectores, agonistas del receptor celular, antagonistas del receptor celular, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, agentes reductores de la presión intraocular, agonistas del receptor  $\alpha$ 2-adrenérgico, antagonistas del receptor  $\beta$ 1-adrenérgico, inhibidores de la anhidrasa carbónica, mióticos inhibidores de la colinesterasa, prostaglandinas, agonistas del receptor de prostaglandinas, inhibidores de la desgranulación de los mastocitos, miméticos detromboxano A2, inhibidores de proteína quinasas, derivados de prostaglandina F, antagonistas del receptor de prostaglandina F<sub>2 $\alpha$</sub> , inhibidores de la ciclooxigenasa-2, agentes muscarínicos y cualquiera de sus combinaciones.

40 En una modalidad, el API lipófilo se selecciona del grupo que consiste en maleato de adaprolol, ciclosporina A, fenofibrato, ácido fenofibrato, indometacina, miconazol, pilocarpina, piroxicam y  $\Delta^8$ -THC.

En una modalidad, el API lipófilo es fenofibrato.

45 En una modalidad, el API lipófilo es ácido fenofibrato.

En una modalidad, el API lipófilo es un API que es útil para el tratamiento de una enfermedad del segmento anterior del ojo.

50 Una "enfermedad del segmento anterior del ojo" se refiere a cualquier enfermedad del segmento anterior del ojo. Ejemplos de enfermedades del segmento anterior del ojo incluyen, sin limitación, la catarata, la neovascularización corneal, el ojo seco (queratoconjuntivitis seca), la distrofia de Fuchs, el glaucoma, la queratitis (incluida la queratitis por herpes) y el queratocono. En una modalidad, una enfermedad del segmento anterior del ojo excluye específicamente las enfermedades del cristalino, por ejemplo, catarata.

55 En una modalidad, el API es un API que es útil para el tratamiento de una enfermedad del segmento posterior del ojo.

60 Como se usa en la presente descripción, el término "segmento posterior del ojo" toma su significado habitual y se refiere a la parte del ojo delimitada anteriormente por el cristalino y la membrana hialoidea anterior, y que se extiende hasta la parte posterior del ojo. Es mucho más grande que el segmento anterior e incluye el humor vítreo, la retina, los vasos sanguíneos de la retina, la mácula, la coroides y el nervio óptico.

65 Una "enfermedad del segmento posterior del ojo" se refiere a cualquier enfermedad del segmento posterior del ojo. De particular interés son las enfermedades inflamatorias, autoinmunes, vasculares y ciertas enfermedades infecciosas del segmento posterior del ojo. Las enfermedades del segmento posterior del ojo incluyen específicamente, sin limitación, la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la retinopatía diabética, la uveítis posterior, el edema retiniano, el

edema macular y la oclusión de la vena retiniana. AMD incluye específicamente AMD seca y AMD húmeda. Cada una de estas enfermedades o afecciones es bien conocida en la técnica y no necesita describirse adicionalmente en la presente.

5 En una modalidad, la enfermedad del segmento posterior del ojo se caracteriza por la inflamación, la neovascularización, la fuga vascular, la fibrosis o cualquiera de sus combinaciones.

10 En una modalidad, la enfermedad del segmento posterior del ojo se selecciona del grupo que consiste en: la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, la uveítis posterior, el edema retiniano, el edema macular y la oclusión de la vena retiniana.

15 Como se usa en la presente descripción, "administración tópica" se refiere a la administración localizada en una superficie de un tejido. La administración tópica en el ojo se refiere a la administración localizada en la superficie de un ojo, por ejemplo, en cualquier aspecto exterior del ojo normalmente accesible entre los párpados. La administración tópica en el ojo generalmente puede lograrse, por ejemplo, con gotas, irrigantes, ungüentos o aerosoles.

20 En una modalidad, la composición farmacéutica de la invención se formula como gotas oftálmicas. Por ejemplo, la composición puede presentarse en una botella rígida equipada con una combinación de tapa de rosca/tapa del bulbo con gotero pipeta. En una modalidad, la composición se presenta en una botella comprimible equipada con una punta construida y dispuesta para servir como un gotero y una tapa desmontable para cubrir la punta. En una modalidad típica, las gotas oftálmicas se dispensan como gotas únicas de 30 microlitros a 300 microlitros.

25 Un aspecto de la invención es un método para preparar la composición farmacéutica ya descrita. El método incluye las etapas de combinar el aceite, el par de tensoactivos y el ingrediente farmacéutico lipófilo activo (API), para producir una mezcla de aceite/tensoactivo/API; y combinar la mezcla de aceite/tensoactivo/API con el agua.

El API se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad con eficacia terapéutica para tratar una enfermedad particular que se va a tratar con el uso de la composición farmacéutica.

30 Como se usa en la presente descripción, una "cantidad con eficacia terapéutica" es cualquier cantidad que sea suficiente para lograr un resultado terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad con eficacia terapéutica para tratar una enfermedad del segmento posterior del ojo es una cantidad suficiente para tratar una enfermedad del segmento posterior del ojo.

35 Una cantidad con eficacia terapéutica de un API determinado para una enfermedad determinada que se trata puede determinarse en base a la experiencia clínica existente que usa el API para tratar la enfermedad, o mediante cantidades razonables de experimentos realizados *in vitro* y/o *in vivo* en animales y/o en sujetos humanos.

40 La cantidad terapéutica del API debe seleccionarse para no evitar la formación de una microemulsión. Generalmente, el API estará presente en una cantidad menor o igual a aproximadamente el 5 por ciento (p/v) de la composición farmacéutica. En diversas modalidades individuales, la cantidad de API puede seleccionarse de 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, y 5,0 por ciento (p/v).

45 Un aspecto de la invención es un método para tratar una enfermedad del segmento posterior del ojo. El método incluye la etapa de administrar tópicamente a un ojo de un sujeto que lo necesita una composición que comprende una microemulsión de aceite en agua que comprende

50 (i) un aceite seleccionado del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, triglicéridos de cadena media y cualquiera de sus combinaciones;

(ii) un par de tensoactivos seleccionados del grupo que consiste en dos polisorbatos, un polisorbato y propilenglicol, un polisorbato y glicerol, un polisorbato y triacetina (1,2,3-triacetoxipropano), cremophor EL (aceite de ricino polietoxilado) y triacetina (1,2,3-triacetoxipropano), y cremophor EL (aceite de ricino polietoxilado) y propilenglicol;

55 (iii) agua; y

(iv) una cantidad con eficacia terapéutica, para tratar una enfermedad del segmento posterior del ojo, de un ingrediente farmacéutico lipófilo activo (API),

en donde:

60 el API representa de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5 por ciento (p/v) de la composición;

el agua representa de 50 a aproximadamente 95 por ciento (p/p) de la composición;

el aceite y los tensoactivos representan esencialmente todo el resto de la composición;

la relación de por ciento (p/p) del tensoactivo total con el por ciento (p/p) de aceite es al menos aproximadamente 10:1; y

65 la composición se formula para la administración tópica en el ojo.



Como se usa en la presente descripción, los términos "trata" o "tratar" se refieren a enlentecer la progresión de, detener la progresión de, revertir la progresión de, o resolver una enfermedad o afección en un sujeto. En una modalidad, "trata" o "tratar" se refiere además a evitar una enfermedad o afección en un sujeto.

5 Como se usa en la presente descripción, un "sujeto" se refiere a un mamífero. En una modalidad, un sujeto es un ser humano.

El sujeto puede administrar la composición a sí mismo, o un cuidador puede administrar la composición al ojo del sujeto.

10 En una modalidad, la administración es administrar una vez al día. En una modalidad, la administración es administrar más de una vez al día. En diversas modalidades, la administración es administrar 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 11 veces o 12 veces al día. En una modalidad, la administración es administrar una vez a seis veces al día.

15 En una modalidad, la administración implica administrar tópicamente una única gota de la composición al ojo que se trata. Tal administración de una única gota puede incluir la administración 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 11 veces o 12 veces al día.

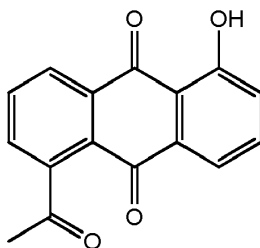
20 En una modalidad, el API lipófilo se selecciona del grupo que consiste en maleato de adaprolol, ciclosporina A, fenofibrato, ácido fenofíbrico, indometacina, miconazol, pilocarpina, piroxicam y  $\Delta^8$ -THC.

En una modalidad, el API lipófilo es fenofibrato.

En una modalidad, el API lipófilo es ácido fenofíbrico.

25

En una modalidad, el API lipófilo es 1-acetil-5-hidroxiantraceno-9,10-diona, representado por



30 Este compuesto, además conocido como CLT-005, se describe en la Patente de los Estados Unidos núm. 8,058,316 otorgada a Farjo.

En una modalidad, la enfermedad del segmento posterior del ojo se caracteriza por la inflamación, la neovascularización, la fuga vascular, la fibrosis o cualquiera de sus combinaciones.

35

En una modalidad, la enfermedad del segmento posterior del ojo se selecciona del grupo que consiste en: la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, la uveítis posterior, el edema retiniano, el edema macular y la oclusión de la vena retiniana.

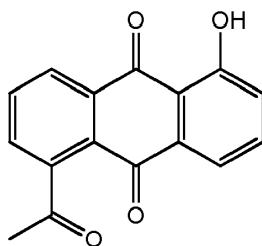
40 En una modalidad, la enfermedad del segmento posterior del ojo es la degeneración macular relacionada con la edad.

En una modalidad, la enfermedad del segmento posterior del ojo es la degeneración macular seca relacionada con la edad.

45 En una modalidad, la enfermedad del segmento posterior del ojo es la degeneración macular húmeda relacionada con la edad.

En una modalidad, la enfermedad del segmento posterior del ojo es la retinopatía diabética.

50 Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz, para tratar una enfermedad del segmento posterior del ojo, de un compuesto representado por



y el portador farmacéutico de la invención, en donde la composición farmacéutica se formula para la administración tópica en el ojo.

5

En una modalidad, la composición farmacéutica se formula como gotas oftálmicas. Ya que ahora se tiene descrita en detalle la presente invención, la misma se comprenderá de forma más clara como referencia a los siguientes ejemplos, los que se incluyen adjuntos solo para propósitos de ilustración y no pretenden ser limitantes de la invención.

## 10 EJEMPLOS

Cualquier ejemplo descrito más abajo, en donde el portador farmacéutico consiste en menos del 50 % de agua, o en donde la relación de tensoactivo con aceite no es al menos 10:1, no forma parte de la presente invención.

### 15 Ejemplo 1. Biblioteca de Formulaciones de Microemulsiones

Para identificar las microemulsiones candidatas útiles de acuerdo con la invención, se prepararon y caracterizaron más de veinte mil (20,000) formulaciones que representan diferentes combinaciones de diferentes aceites y tensoactivos. De las decenas de miles de formulaciones examinadas, casi mil se identificaron como microemulsiones candidatas. Se preparó un diagrama de fase pseudoternario o podría prepararse basado en los datos obtenidos para cada combinación particular de aceite y tensoactivos.

Como se describe en los Ejemplos 2-4 más abajo, se identificaron las formulaciones de microemulsiones de aceite en agua que comprenden (i) aceites seleccionados de miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y triglicérido de cadena media, y (ii) pares de tensoactivos seleccionados de Tween® 20, Tween® 80, polipropilenglicol, glicerol, triacetina y Cremophor® EL.

Además, cada microemulsión se caracterizó por su estabilidad.

En un esfuerzo continuo para caracterizar las microemulsiones, algunas de las microemulsiones se han probado para determinar la tolerabilidad ocular en ratones.

En un esfuerzo continuo para caracterizar las microemulsiones, algunas de las microemulsiones se han usado en combinación con hasta 5 por ciento (p/v) de CLT-005.

35

La Figura 1 presenta resultados representativos de parte de una combinación única de aceite, tensoactivos y agua.

La Figura 2 presenta un diagrama de fase pseudoternario representativo generado de acuerdo con este estudio sistemático. Cada círculo lleno en el diagrama representa una microemulsión. Cada triángulo sin rellenar en el gráfico representa una mezcla clara que no es una microemulsión, por ejemplo, un cristal líquido. Cada círculo sin llenar en la trama representa una mezcla turbia.

### Ejemplo 2. Formulaciones de microemulsiones compuestas de miristato de isopropilo

Las tablas 1-26 presentan formulaciones representativas de microemulsiones compuestas de miristato de isopropilo y pares de tensoactivos seleccionados de Tween® 20 ("T20"), Tween® 80 ("T80"), polipropilenglicol ("P"), glicerol ("G"), triacetina ("TriAc") y Cremophor® EL ("CEL"). Los valores numéricos se dan como por ciento (p/p). "Tensoactivo" representa el por ciento (p/p) de tensoactivo total en cada formulación.

50

55

Tabla 1

Miristato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
1 a 1	MEM0078	0,473	0,040	0,487
	MEM0042	0,498	0,038	0,464
	MEM0043	0,523	0,036	0,440
	MEM0044	0,548	0,035	0,417
	MEM0045	0,574	0,033	0,394
	MEM0046	0,599	0,031	0,370
	MEM0047	0,625	0,029	0,346
	MEM0048	0,651	0,027	0,322
	MEM0079	0,972	0,002	0,026

Tabla 2

Miristato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
2 a 1	MEM0080	0,484	0,041	0,475
	MEM0056	0,509	0,039	0,452
	MEM0057	0,534	0,037	0,429
	MEM0058	0,559	0,035	0,406
	MEM0059	0,584	0,033	0,383

Tabla 3

Miristato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
3 a 1	MEM0081	0,477	0,041	0,482
	MEM0060	0,502	0,039	0,459
	MEM0061	0,527	0,037	0,436

Tabla 4

Miristato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
4 a 1	MEM0082	0,475	0,040	0,485
	MEM0062	0,500	0,039	0,461
	MEM0063	0,525	0,037	0,438

Tabla 5

Miristato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
5 a 1	MEM0083	0,475	0,040	0,484
	MEM0064	0,500	0,039	0,461

Tabla 6

Miristato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
1 a 2	MEM0084	0,485	0,041	0,473
	MEM0085	0,510	0,039	0,450
	MEM0086	0,535	0,037	0,427
	MEM0087	0,561	0,035	0,404
	MEM0088	0,586	0,033	0,381
	MEM0089	0,611	0,031	0,358
	MEM0090	0,636	0,029	0,334
	MEM0091	0,662	0,027	0,311
	MEM0092	0,688	0,025	0,287
	MEM0093	0,713	0,023	0,264
	MEM0094	0,739	0,021	0,240
	MEM0095	0,974	0,002	0,024
MEM0084-MEM0089 fueron inestables.				

Tabla 7

Miristato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
1 a 3	MEM0096	0,477	0,041	0,482
	MEM0097	0,502	0,039	0,459
	MEM0098	0,527	0,037	0,436
	MEM0099	0,552	0,035	0,413
	MEM0049	0,578	0,033	0,390
	MEM0027	0,603	0,031	0,366
	MEM0028	0,629	0,029	0,342
	MEM0050	0,654	0,027	0,319
	MEM0100	0,680	0,025	0,295
	MEM0101	0,706	0,023	0,271
	MEM0051	0,732	0,021	0,247
	MEM0102	0,758	0,019	0,223
	MEM0103	0,785	0,017	0,198
	MEM0104	0,811	0,015	0,174
	MEM0105	0,838	0,013	0,150
	MEM0106	0,865	0,010	0,125
	MEM0107	0,891	0,008	0,100
	MEM0108	0,918	0,006	0,075
MEM0109	0,945	0,004	0,050	
MEM0110	0,973	0,002	0,025	
MEM0096-MEM0099 fueron inestables.				

Tabla 8

Miristato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
1 a 4	MEM0111	0,478	0,041	0,482
	MEM01 12	0,503	0,039	0,459
	MEM0113	0,528	0,037	0,435
	MEM01 14	0,553	0,035	0,412
	MEM0115	0,578	0,033	0,389
	MEM0116	0,611	0,031	0,358
	MEM0117	0,636	0,029	0,334
	MEM0052	0,662	0,027	0,311
	MEM0053	0,687	0,025	0,287
	MEM0054	0,713	0,023	0,264
	MEM0055	0,739	0,021	0,240
	MEM0118	0,765	0,019	0,217
	MEM0119	0,785	0,017	0,198
	MEM0120	0,812	0,015	0,174
	MEM0121	0,838	0,013	0,149
	MEM0122	0,865	0,011	0,125
MEM0123	0,892	0,008	0,100	
MEM0124	0,919	0,006	0,075	
MEM0125	0,946	0,004	0,050	
MEM0126	0,973	0,002	0,025	

MEM0111-MEM0 115 fueron inestables.

Tabla 9

Miristato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
1 a 5	MEM0127	0,485	0,041	0,473
	MEM0128	0,510	0,039	0,450
	MEM0129	0,535	0,037	0,427
	MEM0130	0,561	0,035	0,404
	MEM0131	0,586	0,033	0,381
	MEM0132	0,611	0,031	0,358
	MEM0133	0,636	0,029	0,334
	MEM0134	0,662	0,027	0,311
	MEM0135	0,688	0,025	0,287
	MEM0136	0,713	0,023	0,264
	MEM0137	0,739	0,021	0,240
	MEM0138	0,765	0,019	0,217
	MEM0139	0,790	0,017	0,193
	MEM0140	0,816	0,015	0,169

(continuación)

Miristato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
	MEM0141	0,842	0,013	0,145
	MEM0142	0,868	0,011	0,121
	MEM0143	0,895	0,008	0,097
	MEM0144	0,921	0,006	0,073
	MEM0145	0,947	0,004	0,049
	MEM0146	0,974	0,002	0,024
MEM0127-MEM0131 fueron inestables.				

Tabla 10

Miristato de Isopropilo				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
2 a 1	MEM0375	0,492	0,042	0,466
	MEM0376	0,517	0,040	0,443
	MEM0377	0,542	0,038	0,420
	MEM0378	0,567	0,036	0,397
	MEM0379	0,592	0,034	0,374
	MEM0380	0,618	0,032	0,351

Tabla 11

Miristato de Isopropilo				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
3 a 1	MEM0381	0,492	0,042	0,466
	MEM0382	0,517	0,040	0,443
	MEM0383	0,542	0,038	0,420
	MEM0384	0,567	0,036	0,397
	MEM0385	0,592	0,034	0,374
	MEM0386	0,617	0,031	0,351
	MEM0387	0,642	0,029	0,328
	MEM0388	0,668	0,027	0,305
	MEM0389	0,693	0,025	0,282
	MEM0390	0,744	0,021	0,235
	MEM0391	0,769	0,019	0,212
	MEM0392	0,795	0,017	0,188
	MEM0393	0,820	0,015	0,165
	MEM0394	0,846	0,013	0,142
	MEM0395	0,871	0,011	0,118
	MEM0396	0,897	0,008	0,095
	MEM0397	0,923	0,006	0,071
	MEM0398	0,948	0,004	0,047
MEM0399	0,974	0,002	0,024	

Tabla 12

Miristato de Isopropilo				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
4 a 1	MEM0400	0,567	0,036	0,398
	MEM0401	0,592	0,034	0,375
	MEM0402	0,617	0,031	0,352
	MEM0403	0,642	0,029	0,328
	MEM0404	0,667	0,027	0,305
MEM0400 fue inestable.				

Tabla 13

Miristato de Isopropilo				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
5 a 1	MEM0405	0,491	0,042	0,467
	MEM0406	0,516	0,040	0,444
	MEM0407	0,541	0,038	0,421
	MEM0408	0,566	0,036	0,398
	MEM0409	0,592	0,034	0,375
	MEM0410	0,617	0,031	0,352
	MEM0411	0,642	0,029	0,329
	MEM0412	0,667	0,027	0,305
	MEM0413	0,693	0,025	0,282
	MEM0414	0,718	0,023	0,259
	MEM0415	0,743	0,021	0,235
	MEM0416	0,769	0,019	0,212
	MEM0417	0,794	0,017	0,189
	MEM0418	0,820	0,015	0,165
	MEM0419	0,846	0,013	0,142
	MEM0420	0,871	0,011	0,118
	MEM0421	0,897	0,008	0,095
	MEM0422	0,923	0,006	0,071
MEM0423	0,948	0,004	0,047	
MEM0424	0,974	0,002	0,024	
MEM0425	0,949	0,008	0,042	
MEM0426	0,975	0,004	0,021	
MEM0405-MEM0408 fueron inestables.				

Tabla 14

Miristato de Isopropilo				
T80:G	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
1 a 1	MEM0578	0,472	0,040	0,488
	MEM0579	0,497	0,038	0,465

Tabla 15

Miristato de Isopropilo				
T80:G	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
3 a 1	MEM0033	0,582	0,033	0,385
	MEM0580	0,608	0,031	0,361
	MEM0581	0,633	0,029	0,338
	MEM0582	0,659	0,027	0,314
	MEM0583	0,684	0,025	0,291

Tabla 16

Miristato de Isopropilo				
T80:G	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
4 a 1	MEM0034	0,483	0,041	0,476
	MEM0584	0,508	0,039	0,453
	MEM0585	0,533	0,037	0,429
	MEM0586	0,559	0,035	0,406
	MEM0587	0,584	0,033	0,383
	MEM0588	0,609	0,031	0,360
	MEM0589	0,635	0,029	0,336
	MEM0590	0,660	0,027	0,313
	MEM0591	0,686	0,025	0,289
	MEM0592	0,712	0,023	0,266
	MEM0593	0,737	0,021	0,242
	MEM0594	0,763	0,019	0,218
	MEM0595	0,789	0,017	0,194
	MEM0596	0,815	0,015	0,170
	MEM0597	0,841	0,013	0,146
	MEM0598	0,868	0,011	0,122
	MEM0599	0,894	0,008	0,098
MEM0600	0,920	0,006	0,073	
MEM0601	0,947	0,004	0,049	
MEM0602	0,973	0,002	0,025	

Tabla 17

Miristato de Isopropilo				
T80:G	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
	MEM0603	0,485	0,041	0,474
	MEM0604	0,510	0,039	0,451
	MEM0605	0,535	0,037	0,428
	MEM0606	0,560	0,035	0,405
	MEM0607	0,585	0,033	0,382
	MEM0608	0,610	0,031	0,358
	MEM0609	0,636	0,029	0,335
	MEM0610	0,661	0,027	0,312



(Continuación)

<b>Miristato de Isopropilo</b>				
<b>T80:G</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
5 a 1	MEM0611	0,687	0,025	0,288
	MEM0612	0,712	0,023	0,265
	MEM0613	0,738	0,021	0,241
	MEM0614	0,764	0,019	0,217
	MEM0615	0,790	0,017	0,193
	MEM0616	0,816	0,015	0,169
	MEM0617	0,842	0,013	0,145
	MEM0618	0,868	0,011	0,121
	MEM0619	0,894	0,008	0,097
	MEM0620	0,921	0,006	0,073
	MEM0621	0,947	0,004	0,049
	MEM0622	0,973	0,002	0,024

Tabla 18

<b>Miristato de Isopropilo</b>				
<b>T80:TriAc</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
1 a 1	MEM0872	0,840	0,013	0,148
	MEM0873	0,866	0,011	0,123

Tabla 19

<b>Miristato de Isopropilo</b>				
<b>T80:TriAc</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
2 a 1	MEM0874	0,661	0,027	0,312
	MEM0875	0,712	0,023	0,265
	MEM0876	0,738	0,021	0,242
	MEM0877	0,763	0,019	0,218
	MEM0878	0,789	0,017	0,194
	MEM0879	0,815	0,015	0,170
	MEM0880	0,842	0,013	0,146
	MEM0881	0,868	0,011	0,122
	MEM0882	0,894	0,008	0,098
	MEM0883	0,920	0,006	0,073
	MEM0884	0,947	0,004	0,049
	MEM0885	0,973	0,002	0,025

Tabla 20

<b>Miristato de Isopropilo</b>				
<b>T80:TriAc</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
3 a 1	MEM0886	0,485	0,041	0,473
	MEM0023	0,510	0,039	0,450
	MEM0887	0,536	0,037	0,427

(Continuación)

Miristato de Isopropilo				
T80:TriAc	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
	MEM0888	0,561	0,035	0,404
	MEM0889	0,586	0,033	0,381
	MEM0890	0,611	0,031	0,358
	MEM0891	0,637	0,029	0,334
	MEM0892	0,662	0,027	0,311
	MEM0893	0,688	0,025	0,287
	MEM0894	0,713	0,023	0,264
	MEM0895	0,739	0,021	0,240
	MEM0896	0,765	0,019	0,216
	MEM0897	0,791	0,017	0,193
	MEM0898	0,816	0,015	0,169
	MEM0899	0,842	0,013	0,145
	MEM0900	0,868	0,011	0,121
	MEM0901	0,895	0,008	0,097
	MEM0902	0,921	0,006	0,073
	MEM0903	0,947	0,004	0,049
	MEM0904	0,974	0,002	0,024
	MEM0905	0,491	0,083	0,426
	MEM0024	0,516	0,079	0,405
	MEM0906	0,541	0,075	0,384

Tabla 21

Miristato de Isopropilo				
T80:TriAc	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
4 a 1	MEM0907	0,486	0,041	0,472
	MEM0908	0,511	0,039	0,449
	MEM0909	0,537	0,037	0,426
	MEM0910	0,562	0,035	0,403
	MEM0911	0,587	0,033	0,380
	MEM0912	0,612	0,031	0,357
	MEM0913	0,638	0,029	0,333
	MEM0914	0,663	0,027	0,310
	MEM0915	0,688	0,025	0,286
	MEM0916	0,714	0,023	0,263
	MEM0917	0,740	0,021	0,239
	MEM0918	0,765	0,019	0,216
	MEM0919	0,791	0,017	0,192
	MEM0920	0,817	0,015	0,168
MEM0921	0,843	0,013	0,144	

(Continuación)

5

<b>Miristato de Isopropilo</b>				
<b>T80:TriAc</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
	MEM0922	0,869	0,011	0,121
	MEM0923	0,895	0,008	0,097
	MEM0924	0,921	0,006	0,073
	MEM0925	0,947	0,004	0,048
	MEM0926	0,974	0,002	0,024

10

15  
Tabla 22

20

<b>Miristato de Isopropilo</b>				
<b>T80:TriAc</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
5 a 1	MEM0927	0,487	0,041	0,471
	MEM0928	0,512	0,039	0,448
	MEM0929	0,537	0,037	0,425
	MEM0930	0,562	0,035	0,402
	MEM0931	0,588	0,033	0,379
	MEM0932	0,613	0,031	0,356
	MEM0933	0,638	0,029	0,333
	MEM0934	0,664	0,027	0,309
	MEM0935	0,689	0,025	0,286
	MEM0936	0,715	0,023	0,262
	MEM0937	0,740	0,021	0,239
	MEM0938	0,766	0,019	0,215
	MEM0939	0,792	0,017	0,192
	MEM0940	0,817	0,015	0,168
	MEM0941	0,843	0,013	0,144
	MEM0942	0,869	0,011	0,120
MEM0943	0,895	0,008	0,096	
MEM0944	0,921	0,006	0,072	
MEM0945	0,947	0,004	0,048	
MEM0946	0,974	0,002	0,024	

30

35

40

45

50

Tabla 23

55

<b>Miristato de Isopropilo</b>				
<b>CEL:TriAc</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
	MEM1009	0,588	0,033	0,379
	MEM1010	0,613	0,031	0,356
	MEM1011	0,638	0,029	0,333
	MEM1012	0,664	0,027	0,309
	MEM1013	0,689	0,025	0,286
	MEM1014	0,715	0,023	0,262

60

65

(Continuación)

Miristato de Isopropilo				
CEL:TriAc	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
3 a 1	MEM1015	0,740	0,021	0,239
	MEM1016	0,766	0,019	0,215
	MEM1017	0,792	0,017	0,192
	MEM1018	0,817	0,015	0,168
	MEM1019	0,843	0,013	0,144
	MEM1020	0,869	0,011	0,120
	MEM1021	0,895	0,008	0,096
	MEM1022	0,921	0,006	0,072
	MEM1023	0,947	0,004	0,048
	MEM1024	0,974	0,002	0,024
	MEM0032	0,618	0,063	0,319
	MEM1025	0,643	0,059	0,298
	MEM1026	0,668	0,055	0,277
	MEM1027	0,694	0,051	0,256
	MEM1028	0,719	0,046	0,235
	MEM1029	0,744	0,042	0,213
	MEM1030	0,770	0,038	0,192
	MEM1031	0,795	0,034	0,171
	MEM1032	0,821	0,030	0,150
	MEM1033	0,846	0,025	0,128
MEM1034	0,872	0,021	0,107	
MEM1035	0,897	0,017	0,086	
MEM1036	0,923	0,013	0,064	
MEM1037	0,949	0,008	0,043	
MEM1038	0,974	0,004	0,021	

Tabla 24

Miristato de Isopropilo				
CEL:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
2 a 1	MEM0022	0,081	0,077	0,842
	MEM1039	0,494	0,042	0,464
	MEM0016	0,503	0,039	0,458
	MEM1040	0,519	0,040	0,441
	MEM1041	0,544	0,038	0,418
	MEM1042	0,569	0,036	0,395
	MEM1043	0,594	0,034	0,372
	MEM1044	0,619	0,032	0,349
	MEM1045	0,644	0,029	0,326
	MEM1046	0,669	0,027	0,303
	MEM1047	0,695	0,025	0,280

(Continuación)

Miristato de Isopropilo				
CEL:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
5  10  15  20	MEM1048	0,720	0,023	0,257
	MEM1049	0,745	0,021	0,234
	MEM0010	0,771	0,019	0,210
	MEM1050	0,796	0,017	0,187
	MEM1051	0,821	0,015	0,164
	MEM1052	0,847	0,013	0,141
	MEM1053	0,872	0,011	0,117
	MEM1054	0,898	0,008	0,094
	MEM1055	0,923	0,006	0,070
	MEM1056	0,949	0,004	0,047
	MEM1057	0,974	0,002	0,024

Tabla 25

Miristato de Isopropilo				
CEL:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
25  30  35  40  45	MEM1058	0,669	0,027	0,303
	MEM1059	0,694	0,025	0,280
	MEM1060	0,720	0,023	0,257
	MEM1061	0,745	0,021	0,234
	MEM1062	0,770	0,019	0,211
	MEM1063	0,796	0,017	0,187
	MEM1064	0,821	0,015	0,164
	MEM1065	0,847	0,013	0,141
	MEM1066	0,872	0,011	0,117
	MEM1067	0,898	0,008	0,094
	MEM1068	0,923	0,006	0,070
	MEM1069	0,949	0,004	0,047
	MEM1070	0,974	0,002	0,024

Tabla 26

Miristato de Isopropilo				
CEL:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
50  55  60  65	MEM1071	0,669	0,027	0,304
	MEM1072	0,694	0,025	0,280
	MEM1073	0,720	0,023	0,257
	MEM1074	0,745	0,021	0,234
	MEM1075	0,770	0,019	0,211
	MEM1076	0,796	0,017	0,187
	MEM1077	0,821	0,015	0,164
	MEM1078	0,847	0,013	0,141

(Continuación)

Miristato de Isopropilo				
CEL:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
	MEM1079	0,872	0,011	0,117
	MEM1080	0,898	0,008	0,094
	MEM1081	0,923	0,006	0,071
	MEM1082	0,949	0,004	0,047
	MEM1083	0,974	0,002	0,024
	MEM1084	0,548	0,076	0,376
	MEM1085	0,573	0,072	0,355
	MEM0031	0,598	0,068	0,334
	MEM1086	0,623	0,064	0,313
	MEM1087	0,648	0,059	0,292
	MEM1088	0,673	0,055	0,272
	MEM1089	0,698	0,051	0,251
	MEM1090	0,723	0,047	0,230
	MEM1091	0,749	0,042	0,209
	MEM1092	0,774	0,038	0,188
	MEM1098	0,924	0,013	0,063
	MEM1099	0,950	0,008	0,042
	MEM1100	0,975	0,004	0,021

Ejemplo 3. Formulaciones de microemulsiones compuestas por Palmitato de isopropilo

Las Tablas 27 - 45 presentan formulaciones representativas de microemulsiones compuestas de palmitato de isopropilo y pares de tensoactivos seleccionados de Tween® 20 ("T20"), Tween® 80 ("T80"), polipropilenglicol ("P") y glicerol ("G"). Los valores numéricos se dan como por ciento (p/v). "Tensoactivo" representa el por ciento (p/v) de tensoactivo total en cada formulación.

Tabla 27

Palmitato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
1 a 1	MEM0147	0,486	0,041	0,472
	MEM0148	0,511	0,039	0,449
	MEM0149	0,536	0,037	0,426
	MEM0150	0,561	0,035	0,403
	MEM0151	0,587	0,033	0,380
	MEM0152	0,612	0,031	0,357

MEM0147-MEM0152 fueron inestables.

Tabla 28

Palmitato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
2 a 1	MEM0153	0,485	0,041	0,474
	MEM0154	0,510	0,039	0,451

MEM0153 y MEM0154 fueron inestables.

Tabla 29

Palmitato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
3 a 1	MEM0155	0,484	0,041	0,475
	MEM0156	0,509	0,039	0,452
	MEM0157	0,534	0,037	0,429
	MEM0030	0,559	0,035	0,406
	MEM0158	0,585	0,033	0,382
	MEM0159	0,610	0,031	0,359

Tabla 30

Palmitato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
4 a 1	MEM0160	0,484	0,041	0,475
	MEM0161	0,509	0,039	0,452
	MEM0162	0,534	0,037	0,429
	MEM0163	0,559	0,035	0,406
	MEM0164	0,584	0,033	0,383
	MEM0165	0,978	0,019	0,003

Tabla 31

Palmitato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
5 a 1	MEM0166	0,483	0,041	0,475
	MEM0167	0,508	0,039	0,452
	MEM0168	0,978	0,019	0,003
	MEM0169	0,973	0,002	0,025

Tabla 32

Palmitato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
1 a 2	MEM0170	0,488	0,042	0,471
	MEM0171	0,513	0,040	0,448
	MEM0172	0,538	0,038	0,425
	MEM0173	0,563	0,035	0,402
	MEM0174	0,588	0,033	0,379
	MEM0175	0,613	0,031	0,355
	MEM0176	0,639	0,029	0,332
	MEM0177	0,664	0,027	0,309
	MEM0178	0,689	0,025	0,285
	MEM0179	0,948	0,004	0,048
	MEM0180	0,974	0,002	0,024

MEM0170-MEM0175 fueron inestables.

Tabla 33

Palmitato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
5  10  15  20  25  30  35	MEM0181	0,488	0,042	0,470
	MEM0182	0,513	0,040	0,447
	MEM0183	0,538	0,038	0,424
	MEM0184	0,563	0,036	0,401
	MEM0185	0,589	0,033	0,378
	MEM0186	0,614	0,031	0,355
	MEM0187	0,639	0,029	0,331
	MEM0188	0,665	0,027	0,308
	MEM0189	0,690	0,025	0,285
	MEM0190	0,716	0,023	0,261
	MEM0191	0,741	0,021	0,238
	MEM0192	0,767	0,019	0,214
	MEM0193	0,792	0,017	0,191
	MEM0194	0,818	0,015	0,167
	MEM0195	0,844	0,013	0,143
	MEM0196	0,870	0,011	0,120
	MEM0197	0,896	0,008	0,096
	MEM0198	0,922	0,006	0,072
	MEM0199	0,948	0,004	0,048
	MEM0200	0,974	0,002	0,024
MEM0201	0,974	0,004	0,021	
MEM0181-MEM0187 fueron inestables.				

Tabla 34

Palmitato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
45  50  55  60  65	MEM0202	0,489	0,042	0,470
	MEM0203	0,514	0,040	0,447
	MEM0204	0,539	0,038	0,424
	MEM0205	0,564	0,036	0,401
	MEM0206	0,589	0,033	0,377
	MEM0207	0,614	0,031	0,354
	MEM0208	0,640	0,029	0,331
	MEM0209	0,665	0,027	0,308
	MEM0210	0,690	0,025	0,284
	MEM0211	0,716	0,023	0,261
	MEM0212	0,741	0,021	0,238
	MEM0213	0,767	0,019	0,214
	MEM0214	0,793	0,017	0,190
	MEM0215	0,818	0,015	0,167



(Continuación)

Palmitato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
5	MEM0216	0,844	0,013	0,143
	MEM0217	0,870	0,011	0,119
	MEM0218	0,896	0,008	0,096
	MEM0219	0,922	0,006	0,072
	MEM0220	0,948	0,004	0,048
	MEM0221	0,974	0,002	0,024
	MEM0222	0,974	0,004	0,021

Tabla 35

Palmitato de Isopropilo				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
20	MEM0223	0,489	0,042	0,469
	MEM0224	0,514	0,040	0,446
	MEM0225	0,539	0,038	0,423
	MEM0226	0,564	0,036	0,400
	MEM0227	0,589	0,034	0,377
	MEM0228	0,615	0,031	0,354
	MEM0229	0,640	0,029	0,331
	MEM0230	0,665	0,027	0,307
	MEM0231	0,691	0,025	0,284
	MEM0232	0,716	0,023	0,261
	MEM0233	0,742	0,021	0,237
	MEM0234	0,767	0,019	0,214
	MEM0235	0,793	0,017	0,190
	MEM0236	0,819	0,015	0,167
	MEM0237	0,844	0,013	0,143
	MEM0238	0,870	0,011	0,119
	MEM0239	0,896	0,008	0,096
	MEM0240	0,922	0,006	0,072
	MEM0241	0,948	0,004	0,048
	MEM0242	0,974	0,002	0,024
MEM0243	0,974	0,004	0,021	
MEM0223-MEM0230 fueron inestables.				

Tabla 36

Palmitato de Isopropilo				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
60	MEM0427	0,846	0,013	0,141
	MEM0428	0,872	0,011	0,117
	MEM0429	0,897	0,009	0,094
	MEM0430	0,923	0,006	0,071

(Continuación)

Palmitato de Isopropilo				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
	MEM0431	0,949	0,004	0,047
	MEM0432	0,974	0,002	0,024

Tabla 37

Palmitato de Isopropilo				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
2 a 1	MEM0433	0,492	0,042	0,466
	MEM0434	0,542	0,038	0,420
	MEM0435	0,592	0,034	0,374
	MEM0436	0,948	0,004	0,047
	MEM0437	0,974	0,002	0,024
	MEM0438	0,975	0,004	0,021

Tabla 38

Palmitato de Isopropilo				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
3 a 1	MEM0439	0,492	0,042	0,466
	MEM0440	0,517	0,040	0,443
	MEM0441	0,542	0,038	0,420
	MEM0442	0,567	0,036	0,397
	MEM0443	0,592	0,034	0,374
	MEM0444	0,617	0,032	0,351
	MEM0445	0,642	0,029	0,328
	MEM0446	0,693	0,025	0,282
	MEM0447	0,795	0,017	0,188
	MEM0448	0,846	0,013	0,142
	MEM0449	0,871	0,011	0,118
	MEM0450	0,897	0,008	0,095
	MEM0451	0,923	0,006	0,071
	MEM0452	0,948	0,004	0,047
	MEM0453	0,974	0,002	0,024
	MEM0454	0,924	0,013	0,063
MEM0455	0,949	0,009	0,042	
MEM0456	0,975	0,004	0,021	

Tabla 39

Palmitato de Isopropilo				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
4 a 1	MEM0041	0,491	0,042	0,467
	MEM0457	0,516	0,040	0,444
	MEM0458	0,542	0,038	0,421

(Continuación)

Palmitato de Isopropilo				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
5  10  15  20	MEM0459	0,567	0,036	0,398
	MEM0460	0,592	0,034	0,375
	MEM0461	0,617	0,032	0,352
	MEM0462	0,642	0,029	0,328
	MEM0463	0,820	0,015	0,165
	MEM0464	0,846	0,013	0,142
	MEM0465	0,871	0,011	0,118
	MEM0466	0,897	0,008	0,095
	MEM0467	0,923	0,006	0,071
	MEM0468	0,948	0,004	0,047
MEM0469	0,974	0,002	0,024	

Tabla 40

Palmitato de Isopropilo				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
25  30  35  40  45  50  55  60  65	MEM0470	0,491	0,042	0,467
	MEM0471	0,516	0,040	0,444
	MEM0472	0,541	0,038	0,421
	MEM0473	0,566	0,036	0,398
	MEM0474	0,592	0,034	0,375
	MEM0475	0,617	0,032	0,352
	MEM0476	0,642	0,029	0,329
	MEM0477	0,667	0,027	0,305
	MEM0478	0,693	0,025	0,282
	MEM0479	0,718	0,023	0,259
	MEM0480	0,743	0,021	0,235
	MEM0481	0,769	0,019	0,212
	MEM0482	0,794	0,017	0,189
	MEM0483	0,820	0,015	0,165
	MEM0484	0,845	0,013	0,142
	MEM0485	0,871	0,011	0,118
	MEM0486	0,897	0,008	0,095
	MEM0487	0,923	0,006	0,071
	MEM0488	0,948	0,004	0,047
	MEM0489	0,974	0,002	0,024
MEM0490	0,848	0,026	0,126	
MEM0491	0,873	0,021	0,105	
MEM0492	0,899	0,017	0,084	
MEM0493	0,924	0,013	0,063	
MEM0494	0,949	0,009	0,042	

(Continuación)

Palmitato de Isopropilo				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
	MEM0495	0,975	0,004	0,021
	MEM0496	0,900	0,026	0,074
	MEM0497	0,925	0,019	0,055
	MEM0498	0,950	0,013	0,037
	MEM0499	0,975	0,006	0,018
MEM0470-MEM0473 fueron inestables.				

Tabla 41

Palmitato de Isopropilo				
T80:G	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
1 a 1	MEM0623	0,472	0,040	0,488
	MEM0035	0,497	0,038	0,464
	MEM0624	0,522	0,036	0,441
	MEM0625	0,944	0,004	0,051
	MEM0626	0,972	0,002	0,026

Tabla 42

Palmitato de Isopropilo				
T80:G	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
2 a 1	MEM0036	0,478	0,041	0,481
	MEM0037	0,503	0,039	0,458
	MEM0627	0,529	0,037	0,435
	MEM0628	0,554	0,035	0,411
	MEM0629	0,579	0,033	0,388
	MEM0630	0,605	0,031	0,365
	MEM0631	0,630	0,029	0,341
	MEM0632	0,656	0,027	0,317
	MEM0633	0,733	0,021	0,246
	MEM0634	0,760	0,019	0,222
	MEM0635	0,786	0,017	0,197

Tabla 43

Palmitato de Isopropilo				
T80:G	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
	MEM0038	0,481	0,041	0,477
	MEM0636	0,506	0,039	0,454
	MEM0637	0,532	0,037	0,431
	MEM0638	0,557	0,035	0,408
	MEM0639	0,582	0,033	0,385
	MEM0640	0,607	0,031	0,361

(Continuación)

<b>Palmitato de Isopropilo</b>				
<b>T80:G</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
3 a 1	MEM0641	0,633	0,029	0,338
	MEM0642	0,659	0,027	0,314
	MEM0643	0,684	0,025	0,291
	MEM0644	0,736	0,021	0,243
	MEM0645	0,762	0,019	0,219
	MEM0646	0,788	0,017	0,195
	MEM0647	0,814	0,015	0,171
	MEM0648	0,840	0,013	0,147
	MEM0649	0,867	0,011	0,123
	MEM0650	0,893	0,008	0,098
	MEM0651	0,920	0,006	0,074
	MEM0652	0,895	0,017	0,088
	MEM0653	0,921	0,013	0,066
	MEM0654	0,948	0,009	0,044
	MEM0655	0,974	0,004	0,022

Tabla 44

<b>Palmitato de Isopropilo</b>				
<b>T80:G</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
4 a 1	MEM0656	0,483	0,041	0,476
	MEM0657	0,508	0,039	0,452
	MEM0658	0,533	0,037	0,429
	MEM0659	0,559	0,035	0,406
	MEM0660	0,584	0,033	0,383
	MEM0661	0,609	0,031	0,360
	MEM0662	0,635	0,029	0,336
	MEM0663	0,660	0,027	0,313
	MEM0664	0,686	0,025	0,289
	MEM0665	0,711	0,023	0,266
	MEM0666	0,737	0,021	0,242
	MEM0667	0,763	0,019	0,218
	MEM0668	0,789	0,017	0,194
	MEM0669	0,815	0,015	0,170
	MEM0670	0,841	0,013	0,146
	MEM0671	0,868	0,011	0,122
	MEM0672	0,894	0,008	0,098
	MEM0673	0,920	0,006	0,073
MEM0674	0,947	0,004	0,049	
MEM0675	0,973	0,002	0,025	
MEM0676	0,665	0,055	0,280	

(Continuación)

<b>Palmitato de Isopropilo</b>				
<b>T80:G</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
	MEM0677	0,691	0,050	0,259
	MEM0678	0,716	0,046	0,238
	MEM0679	0,742	0,042	0,216
	MEM0680	0,767	0,038	0,195
	MEM0681	0,793	0,034	0,173
	MEM0682	0,819	0,030	0,152
	MEM0683	0,844	0,025	0,130
	MEM0684	0,870	0,021	0,109
	MEM0685	0,896	0,017	0,087
	MEM0686	0,922	0,013	0,065
	MEM0687	0,948	0,009	0,044
	MEM0688	0,974	0,004	0,022

25 Tabla 45

<b>Palmitato de Isopropilo</b>				
<b>T80:G</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
	MEM0689	0,484	0,041	0,474
	MEM0690	0,509	0,039	0,451
	MEM0691	0,535	0,037	0,428
	MEM0692	0,560	0,035	0,405
	MEM0693	0,585	0,033	0,382
	MEM0694	0,610	0,031	0,358
	MEM0695	0,636	0,029	0,335
	MEM0696	0,661	0,027	0,312
	MEM0697	0,687	0,025	0,288
	MEM0698	0,712	0,023	0,265
	MEM0699	0,738	0,021	0,241
<b>5 a 1</b>	MEM0700	0,764	0,019	0,217
	MEM0701	0,790	0,017	0,193
	MEM0702	0,816	0,015	0,169
	MEM0703	0,842	0,013	0,145
	MEM0704	0,868	0,011	0,121
	MEM0705	0,894	0,008	0,097
	MEM0706	0,921	0,006	0,073
	MEM0707	0,947	0,004	0,049
	MEM0708	0,973	0,002	0,024
	MEM0709	0,666	0,055	0,279
	MEM0710	0,692	0,051	0,258
	MEM0711	0,717	0,046	0,237
	MEM0712	0,742	0,042	0,215

(Continuación)

<b>Palmitato de Isopropilo</b>				
<b>T80:G</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
	MEM0713	0,768	0,038	0,194
	MEM0714	0,794	0,034	0,173
	MEM0715	0,819	0,030	0,151
	MEM0716	0,845	0,025	0,130
	MEM0717	0,871	0,021	0,108
	MEM0718	0,896	0,017	0,087
	MEM0719	0,922	0,013	0,065
	MEM0720	0,948	0,009	0,043
	MEM0721	0,974	0,004	0,022

20 Ejemplo 4. Formulaciones de microemulsiones compuestas de triglicérido de cadena media

Las tablas 46 - 68 presentan formulaciones representativas de microemulsiones compuestas por triglicérido de cadena media ("MCT") y pares de tensioactivos seleccionados de Tween® 20 ("T20"), Tween® 80 ("T80"), polipropilenglicol ("P"), glicerol ("G"), triacetina ("TriAc") y Cremophor® EL ("CEL"). Los valores numéricos se dan como por ciento (p/p). "Tensoactivo" representa el por ciento (p/p) de tensoactivo total en cada formulación.

Tabla 46

<b>MCT</b>				
<b>T20:T80</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
<b>1 a 1</b>	MEM0244	0,484	0,046	0,470
	MEM0245	0,509	0,044	0,448
	MEM0246	0,534	0,041	0,425
	MEM0065	0,559	0,039	0,402
	MEM0247	0,584	0,037	0,379
	MEM0248	0,610	0,035	0,356
	MEM0066	0,635	0,032	0,332
	MEM0249	0,661	0,030	0,309
	MEM0067	0,686	0,028	0,286
	MEM0250	0,712	0,026	0,262
	MEM0251	0,738	0,023	0,239
	MEM0252	0,764	0,021	0,215
	MEM0253	0,789	0,019	0,192
	MEM0254	0,816	0,016	0,168
	MEM0255	0,842	0,014	0,144
	MEM0256	0,920	0,007	0,073
MEM0257	0,973	0,002	0,024	
MEM0258	0,976	0,021	0,003	

Tabla 47

MCT				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
2 a 1	MEM0259	0,483	0,046	0,472
	MEM0260	0,508	0,043	0,449
	MEM0261	0,973	0,002	0,024
	MEM0262	0,928	0,064	0,008
	MEM0263	0,952	0,043	0,005
	MEM0264	0,976	0,021	0,003

MEM0259 y MEM0260 fueron inestables.

Tabla 48

MCT				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
3 a 1	MEM0265	0,482	0,046	0,473
	MEM0266	0,507	0,043	0,450
	MEM0267	0,532	0,041	0,427
	MEM0268	0,557	0,039	0,404
	MEM0269	0,582	0,037	0,381
	MEM0270	0,608	0,034	0,358
	MEM0271	0,928	0,064	0,008
	MEM0272	0,952	0,043	0,005
	MEM0273	0,976	0,021	0,003

Tabla 49

MCT				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
4 a 1	MEM0274	0,946	0,005	0,049
	MEM0275	0,973	0,002	0,025
	MEM0276	0,904	0,085	0,010
	MEM0277	0,928	0,064	0,008
	MEM0278	0,952	0,043	0,005
	MEM0279	0,976	0,021	0,003

Tabla 50

MCT				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
5 a 1	MEM0280	0,974	0,007	0,019
	MEM0281	0,948	0,019	0,033
	MEM0282	0,974	0,009	0,016
	MEM0283	0,928	0,064	0,008
	MEM0284	0,952	0,043	0,005
	MEM0285	0,976	0,021	0,003



Tabla 51

<b>MCT</b>				
<b>T20:T80</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
5  10  15  20  25  30  35	MEM0286	0,485	0,046	0,469
	MEM0287	0,510	0,044	0,446
	MEM0288	0,535	0,041	0,423
	MEM0289	0,561	0,039	0,400
	MEM0290	0,586	0,037	0,377
	MEM0291	0,611	0,035	0,354
	MEM0292	0,637	0,032	0,331
	MEM0293	0,662	0,030	0,308
	MEM0068	0,688	0,028	0,285
	MEM0069	0,713	0,026	0,261
	MEM0294	0,739	0,023	0,238
	MEM0295	0,765	0,021	0,214
	MEM0296	0,790	0,019	0,191
	MEM0297	0,816	0,016	0,167
	MEM0298	0,842	0,014	0,144
	MEM0299	0,868	0,012	0,120
	MEM0300	0,895	0,009	0,096
MEM0301	0,921	0,007	0,072	
MEM0302	0,947	0,005	0,048	
MEM0303	0,974	0,002	0,024	
MEM0286-MEM0292 fueron inestables.				

Tabla 52

<b>MCT</b>				
<b>T20:T80</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
40  45  50  55  60  65	MEM0304	0,486	0,046	0,468
	MEM0305	0,511	0,044	0,445
	MEM0070	0,536	0,041	0,422
	MEM0306	0,561	0,039	0,400
	MEM0071	0,587	0,037	0,377
	MEM0072	0,612	0,035	0,354
	MEM0307	0,637	0,032	0,330
	MEM0308	0,663	0,030	0,307
	MEM0309	0,688	0,028	0,284
	MEM0310	0,714	0,026	0,261
	MEM0311	0,739	0,023	0,237
	MEM0312	0,765	0,021	0,214
	MEM0313	0,791	0,019	0,190
	MEM0314	0,817	0,016	0,167
	MEM0315	0,843	0,014	0,143

(Continuación)

<b>MCT</b>				
<b>T20:T80</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
	MEM0316	0,869	0,012	0,120
	MEM0317	0,895	0,009	0,096
	MEM0318	0,921	0,007	0,072
	MEM0319	0,947	0,005	0,048
	MEM0320	0,974	0,002	0,024
	MEM0321	0,793	0,037	0,170
	MEM0322	0,819	0,033	0,149
	MEM0323	0,844	0,028	0,128
	MEM0324	0,974	0,005	0,021
MEM0304 y MEM0305 fueron inestables.				

Tabla 53

<b>MCT</b>				
<b>T20:T80</b>	<b>ID</b>	<b>Agua</b>	<b>Aceite</b>	<b>Tensoactivo</b>
<b>1 a 4</b>	MEM0325	0,486	0,046	0,468
	MEM0326	0,511	0,044	0,445
	MEM0327	0,537	0,041	0,422
	MEM0328	0,562	0,039	0,399
	MEM0329	0,587	0,037	0,376
	MEM0073	0,612	0,035	0,353
	MEM0074	0,638	0,032	0,330
	MEM0075	0,663	0,030	0,307
	MEM0076	0,688	0,028	0,284
	MEM0330	0,714	0,026	0,260
	MEM0331	0,740	0,023	0,237
	MEM0332	0,765	0,021	0,214
	MEM0333	0,791	0,019	0,190
	MEM0334	0,817	0,016	0,167
	MEM0335	0,843	0,014	0,143
	MEM0336	0,869	0,012	0,119
	MEM0337	0,895	0,009	0,096
	MEM0338	0,921	0,007	0,072
	MEM0339	0,947	0,005	0,048
	MEM0340	0,974	0,002	0,024
MEM0341	0,793	0,037	0,169	
MEM0342	0,819	0,033	0,148	
MEM0343	0,845	0,028	0,127	
MEM0344	0,948	0,009	0,043	
MEM0345	0,974	0,005	0,021	
MEM0325-MEM0327 fueron inestables.				

Tabla 54

MCT				
T20:T80	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
1 a 5	MEM0346	0,487	0,046	0,467
	MEM0347	0,512	0,044	0,444
	MEM0348	0,537	0,042	0,422
	MEM0349	0,562	0,039	0,399
	MEM0350	0,587	0,037	0,376
	MEM0351	0,613	0,035	0,353
	MEM0352	0,638	0,032	0,330
	MEM0077	0,663	0,030	0,306
	MEM0353	0,689	0,028	0,283
	MEM0354	0,714	0,026	0,260
	MEM0355	0,740	0,023	0,237
	MEM0356	0,766	0,021	0,213
	MEM0357	0,791	0,019	0,190
	MEM0358	0,817	0,016	0,166
	MEM0359	0,843	0,014	0,143
	MEM0360	0,869	0,012	0,119
	MEM0361	0,895	0,009	0,095
	MEM0362	0,921	0,007	0,072
	MEM0363	0,947	0,005	0,048
	MEM0364	0,974	0,002	0,024
	MEM0365	0,641	0,065	0,294
	MEM0366	0,666	0,061	0,273
	MEM0367	0,691	0,056	0,253
	MEM0368	0,717	0,051	0,232
	MEM0369	0,742	0,047	0,211
	MEM0370	0,768	0,042	0,190
MEM0371	0,793	0,037	0,169	
MEM0372	0,819	0,033	0,148	
MEM0373	0,845	0,028	0,127	
MEM0374	0,948	0,009	0,043	

MEM0346-MEM0352 fueron inestables.

Tabla 55

MCT				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
	MEM0500	0,540	0,042	0,418
	MEM0501	0,590	0,037	0,373
	MEM0502	0,641	0,033	0,327
	MEM0503	0,793	0,019	0,188

(Continuación)

MCT				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
2 a 1	MEM0504	0,819	0,016	0,164
	MEM0505	0,845	0,014	0,141
	MEM0506	0,871	0,012	0,118
	MEM0507	0,896	0,009	0,094
	MEM0508	0,922	0,007	0,071
	MEM0509	0,948	0,005	0,047
	MEM0510	0,974	0,002	0,024

Tabla 56

MCT				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
3 a 1	MEM0511	0,489	0,046	0,464
	MEM0512	0,514	0,044	0,442
	MEM0513	0,540	0,042	0,419
	MEM0514	0,565	0,039	0,396
	MEM0515	0,590	0,037	0,373
	MEM0516	0,615	0,035	0,350
	MEM0517	0,640	0,033	0,327
	MEM0518	0,666	0,030	0,304
	MEM0519	0,691	0,028	0,281
	MEM0520	0,717	0,026	0,258
	MEM0521	0,742	0,023	0,235
	MEM0522	0,768	0,021	0,211
	MEM0523	0,793	0,019	0,188
	MEM0524	0,819	0,016	0,165
	MEM0525	0,845	0,014	0,141
	MEM0526	0,870	0,012	0,118
	MEM0527	0,896	0,009	0,094
MEM0528	0,922	0,007	0,071	
MEM0529	0,948	0,005	0,047	
MEM0530	0,974	0,002	0,024	

Tabla 57

MCT				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
	MEM0531	0,489	0,046	0,465
	MEM0532	0,514	0,044	0,442
	MEM0533	0,539	0,042	0,419
	MEM0534	0,564	0,039	0,396

(Continuación)

MCT				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
4 a 1	MEM0535	0,590	0,037	0,373
	MEM0536	0,615	0,035	0,350
	MEM0537	0,640	0,033	0,327
	MEM0538	0,691	0,028	0,281
	MEM0539	0,716	0,026	0,258
	MEM0540	0,742	0,023	0,235
	MEM0541	0,767	0,021	0,212
	MEM0542	0,793	0,019	0,188
	MEM0543	0,819	0,016	0,165
	MEM0544	0,844	0,014	0,142
	MEM0545	0,870	0,012	0,118
	MEM0546	0,896	0,009	0,095
	MEM0547	0,922	0,007	0,071
	MEM0548	0,948	0,005	0,047
MEM0549	0,974	0,002	0,024	

Tabla 58

MCT				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
5 a 1	MEM0550	0,489	0,046	0,465
	MEM0551	0,514	0,044	0,442
	MEM0552	0,539	0,042	0,419
	MEM0020	0,564	0,039	0,396
	MEM0553	0,589	0,037	0,373
	MEM0554	0,615	0,035	0,350
	MEM0555	0,640	0,033	0,327
	MEM0556	0,665	0,030	0,304
	MEM0557	0,691	0,028	0,281
	MEM0558	0,716	0,026	0,258
	MEM0559	0,742	0,023	0,235
	MEM0560	0,767	0,021	0,212
	MEM0561	0,793	0,019	0,188
	MEM0562	0,819	0,016	0,165
	MEM0563	0,844	0,014	0,142
	MEM0564	0,870	0,012	0,118
	MEM0565	0,896	0,009	0,095
	MEM0566	0,922	0,007	0,071
	MEM0567	0,948	0,005	0,047
	MEM0568	0,974	0,002	0,024
MEM0008	0,592	0,075	0,333	

(Continuación)

MCT				
T80:P	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
	MEM0569	0,642	0,065	0,292
	MEM0570	0,795	0,038	0,168
	MEM0571	0,820	0,033	0,147
	MEM0572	0,846	0,028	0,126
	MEM0573	0,871	0,024	0,105
	MEM0574	0,897	0,019	0,084
	MEM0575	0,923	0,014	0,063
	MEM0576	0,948	0,009	0,042
	MEM0577	0,974	0,005	0,021

Tabla 59

MCT				
T80:G	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
1 a 1	MEM0722	0,495	0,042	0,463
	MEM0723	0,520	0,040	0,440
	MEM0724	0,546	0,038	0,416
	MEM0019	0,571	0,036	0,393
	MEM0725	0,597	0,034	0,370
	MEM0726	0,622	0,032	0,346
	MEM0727	0,648	0,029	0,322
	MEM0728	0,674	0,027	0,298
	MEM0729	0,701	0,025	0,274
	MEM0730	0,727	0,023	0,250
	MEM0731	0,753	0,021	0,226
	MEM0732	0,780	0,018	0,201
	MEM0733	0,807	0,016	0,177
	MEM0734	0,834	0,014	0,152
	MEM0735	0,861	0,012	0,127
	MEM0736	0,889	0,009	0,102
	MEM0737	0,916	0,007	0,077
MEM0738	0,944	0,005	0,051	
MEM0739	0,972	0,002	0,026	

Tabla 60

MCT				
T80:G	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
	MEM0740	0,476	0,045	0,479
	MEM0741	0,501	0,043	0,456
	MEM0742	0,526	0,041	0,433
	MEM0743	0,552	0,039	0,410

(Continuación)

MCT				
T80:G	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
2 a 1	MEM0744	0,577	0,036	0,387
	MEM0745	0,603	0,034	0,363
	MEM0746	0,628	0,032	0,340
	MEM0747	0,654	0,030	0,316
	MEM0748	0,680	0,028	0,293
	MEM0749	0,706	0,025	0,269
	MEM0750	0,732	0,023	0,245
	MEM0751	0,758	0,021	0,221
	MEM0752	0,784	0,019	0,197
	MEM0753	0,811	0,016	0,173
	MEM0754	0,838	0,014	0,149
	MEM0755	0,864	0,012	0,124
	MEM0756	0,891	0,009	0,100
	MEM0757	0,918	0,007	0,075
	MEM0758	0,945	0,005	0,050
	MEM0759	0,973	0,002	0,025
	MEM0760	0,866	0,023	0,111
	MEM0761	0,893	0,019	0,089
	MEM0762	0,919	0,014	0,067
	MEM0763	0,946	0,009	0,044
MEM0764	0,973	0,005	0,022	

Tabla 61

MCT				
T80:G	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
3 a 1	MEM0765	0,479	0,045	0,475
	MEM0766	0,504	0,043	0,453
	MEM0767	0,529	0,041	0,430
	MEM0768	0,555	0,039	0,407
	MEM0769	0,580	0,037	0,383
	MEM0770	0,605	0,034	0,360
	MEM0771	0,631	0,032	0,337
	MEM0772	0,657	0,030	0,314
	MEM0773	0,682	0,028	0,290
	MEM0774	0,708	0,025	0,266
	MEM0775	0,734	0,023	0,243
	MEM0776	0,760	0,021	0,219
	MEM0777	0,786	0,019	0,195
	MEM0778	0,813	0,016	0,171
	MEM0779	0,839	0,014	0,147

(Continuación)

MCT				
T80:G	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
	MEM0780	0,866	0,012	0,123
	MEM0781	0,892	0,009	0,098
	MEM0782	0,919	0,007	0,074
	MEM0783	0,946	0,005	0,049
	MEM0784	0,973	0,002	0,025
	MEM0785	0,558	0,078	0,364
	MEM0007	0,584	0,074	0,343
	MEM0786	0,609	0,069	0,322
	MEM0787	0,634	0,065	0,301
	MEM0013	0,660	0,060	0,280
	MEM0788	0,685	0,056	0,259
	MEM0789	0,711	0,051	0,238
	MEM0790	0,737	0,046	0,217
	MEM0791	0,763	0,042	0,195
	MEM0792	0,789	0,037	0,174
	MEM0793	0,815	0,033	0,152
	MEM0794	0,841	0,028	0,131
	MEM0795	0,867	0,023	0,109
	MEM0796	0,894	0,019	0,088
MEM0797	0,920	0,014	0,066	
MEM0798	0,947	0,009	0,044	
MEM0799	0,973	0,005	0,022	

Tabla 62

MCT				
T80:G	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
4 a 1	MEM0800	0,481	0,045	0,473
	MEM0801	0,506	0,043	0,451
	MEM0802	0,531	0,041	0,428
	MEM0803	0,556	0,039	0,405
	MEM0804	0,582	0,037	0,382
	MEM0805	0,607	0,034	0,358
	MEM0806	0,633	0,032	0,335
	MEM0807	0,658	0,030	0,312
	MEM0808	0,684	0,028	0,288
	MEM0809	0,710	0,025	0,265
	MEM0810	0,736	0,023	0,241
	MEM0811	0,762	0,021	0,218
	MEM0812	0,788	0,019	0,194
MEM0813	0,814	0,016	0,170	



(Continuación)

MCT				
T80:G	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
5  10  15  20  25  30  35  40	MEM0814	0,840	0,014	0,146
	MEM0815	0,867	0,012	0,122
	MEM0816	0,893	0,009	0,098
	MEM0817	0,920	0,007	0,073
	MEM0818	0,946	0,005	0,049
	MEM0819	0,973	0,002	0,025
	MEM0039	0,560	0,078	0,362
	MEM0820	0,585	0,074	0,341
	MEM0821	0,610	0,069	0,320
	MEM0822	0,636	0,065	0,299
	MEM0823	0,661	0,060	0,278
	MEM0040	0,687	0,056	0,257
	MEM0824	0,713	0,051	0,236
	MEM0825	0,738	0,047	0,215
	MEM0826	0,764	0,042	0,194
	MEM0827	0,790	0,037	0,173
	MEM0828	0,816	0,033	0,151
	MEM0829	0,842	0,028	0,130
	MEM0830	0,868	0,023	0,108
	MEM0831	0,894	0,019	0,087
MEM0832	0,921	0,014	0,065	
MEM0833	0,947	0,009	0,044	
MEM0834	0,973	0,005	0,022	
MEM0800-MEM0802 fueron inestables.				

Tabla 63

MCT				
T80:G	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
45  50  55  60  65	MEM0835	0,482	0,046	0,472
	MEM0836	0,507	0,043	0,449
	MEM0837	0,532	0,041	0,426
	MEM0838	0,558	0,039	0,403
	MEM0839	0,583	0,037	0,380
	MEM0840	0,608	0,034	0,357
	MEM0841	0,634	0,032	0,334
	MEM0842	0,659	0,030	0,311
	MEM0843	0,685	0,028	0,287
	MEM0844	0,711	0,025	0,264
	MEM0845	0,736	0,023	0,240
	MEM0846	0,762	0,021	0,217

(Continuación)

MCT				
T80:G	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
	MEM0847	0,788	0,019	0,193
	MEM0848	0,815	0,016	0,169
	MEM0849	0,841	0,014	0,145
	MEM0850	0,867	0,012	0,121
	MEM0851	0,893	0,009	0,097
	MEM0852	0,920	0,007	0,073
	MEM0853	0,947	0,005	0,049
	MEM0854	0,973	0,002	0,024
	MEM0855	0,561	0,078	0,361
	MEM0856	0,586	0,074	0,340
	MEM0857	0,611	0,069	0,319
	MEM0858	0,637	0,065	0,298
	MEM0859	0,662	0,060	0,277
	MEM0860	0,688	0,056	0,256
	MEM0861	0,713	0,051	0,235
	MEM0862	0,739	0,047	0,214
	MEM0863	0,765	0,042	0,193
	MEM0864	0,791	0,037	0,172
	MEM0865	0,817	0,033	0,151
	MEM0866	0,843	0,028	0,129
	MEM0867	0,869	0,023	0,108
	MEM0868	0,895	0,019	0,086
	MEM0869	0,921	0,014	0,065
	MEM0870	0,947	0,009	0,043
	MEM0871	0,974	0,005	0,022
MEM0835-MEM0838 fueron inestables.				

Tabla 64

MCT				
T80:TriAc	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
	MEM0947	0,478	0,045	0,477
	MEM0948	0,503	0,043	0,454
	MEM0949	0,528	0,041	0,431
	MEM0021	0,553	0,039	0,408
	MEM0950	0,579	0,036	0,385
	MEM0951	0,604	0,034	0,361
	MEM0952	0,630	0,032	0,338
	MEM0953	0,656	0,030	0,315
	MEM0954	0,681	0,028	0,291

(Continuación)

MCT				
T80:TriAc	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
1 a 1	MEM0955	0,707	0,025	0,267
	MEM0956	0,733	0,023	0,244
	MEM0957	0,759	0,021	0,220
	MEM0958	0,786	0,019	0,196
	MEM0959	0,812	0,016	0,172
	MEM0960	0,839	0,014	0,148
	MEM0961	0,865	0,012	0,123
	MEM0962	0,892	0,009	0,099
	MEM0963	0,919	0,007	0,074
	MEM0964	0,946	0,005	0,050
	MEM0965	0,973	0,002	0,025

Tabla 65

MCT				
T80:TriAc	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
2 a 1	MEM0966	0,482	0,046	0,473
	MEM0009	0,507	0,043	0,450
	MEM0967	0,532	0,041	0,427
	MEM0015	0,557	0,039	0,404
	MEM0968	0,582	0,037	0,381
	MEM0969	0,608	0,034	0,358
	MEM0970	0,633	0,032	0,335
	MEM0971	0,659	0,030	0,311
	MEM0972	0,684	0,028	0,288
	MEM0973	0,710	0,025	0,265
	MEM0974	0,736	0,023	0,241
	MEM0975	0,762	0,021	0,217
	MEM0976	0,788	0,019	0,193
	MEM0977	0,893	0,009	0,097
	MEM0978	0,920	0,007	0,073
MEM0979	0,946	0,005	0,049	
MEM0980	0,973	0,002	0,025	

Tabla 66

MCT				
T80:TriAc	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
2 a 1	MEM0966	0,482	0,046	0,473
	MEM0009	0,507	0,043	0,450
	MEM0967	0,532	0,041	0,427
	MEM0015	0,557	0,039	0,404
	MEM0968	0,582	0,037	0,381
	MEM0969	0,608	0,034	0,358
	MEM0970	0,633	0,032	0,335
	MEM0971	0,659	0,030	0,311
	MEM0972	0,684	0,028	0,288
	MEM0973	0,710	0,025	0,265
	MEM0974	0,736	0,023	0,241
	MEM0975	0,762	0,021	0,217
	MEM0976	0,788	0,019	0,193
	MEM0977	0,893	0,009	0,097
MEM0978	0,920	0,007	0,073	
MEM0979	0,946	0,005	0,049	
MEM0980	0,973	0,002	0,025	

Tabla 67

MCT				
T80:TriAc	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
4 a 1	MEM0995	0,484	0,046	0,470
	MEM0996	0,509	0,044	0,447
	MEM0997	0,534	0,041	0,424
	MEM0998	0,559	0,039	0,401
	MEM0999	0,585	0,037	0,378
	MEM1000	0,610	0,035	0,355
	MEM1001	0,635	0,032	0,332
	MEM1002	0,661	0,030	0,309

Tabla 68

MCT				
T80:TriAc	ID	Agua	Aceite	Tensoactivo
5 a 1	MEM1003	0,485	0,046	0,469
	MEM1004	0,510	0,044	0,447
	MEM1005	0,535	0,041	0,424
	MEM1006	0,560	0,039	0,401
	MEM1007	0,636	0,032	0,332
	MEM1008	0,662	0,030	0,308

## Ejemplo 5. Comparación con la nanoemulsión

MSH-1001, una molécula pequeña altamente insoluble, nueva patentada, es un abridor de canales de K sensible a ATP que se ha demostrado que reduce la presión intraocular.

Se prepararon once microemulsiones diferentes y una nanoemulsión que comprende cantidades especificadas variables de MSH-1001. La nanoemulsión ED-002 comprende 8 por ciento (p/p) de aceite de ricino, 2.2 por ciento (p/p) de glicerina, 2 por ciento (p/p) de Pluronic F68, 1 por ciento (p/p) de lecitina de soya, 0,002 por ciento (p/p) de alfa-tocoferol y 85,8 por ciento (p/p) de carboximetilcelulosa al 1 % (CMC)/agua desionizada. Las composiciones de las microemulsiones usadas en este ejemplo se proporcionan en la Tabla 69.

Tabla 69

ID		Tensoactivo	CoTensoactivo	% IPM	% Tensoactivo	MSH-1001	Viscosidad
ED-007	3:1	Crem	PG	1,7	18,6	0,1%	30,8
ER-008	4:1	T80	PG	1,7	18,7	0,1%	29,1
ED-009	4:1	T80	PG	5,9	29,9	0,1%	29,7
ED-010	2:1	Crem	T20	1,7	19,3	0,1%	28,2
ED-011	3:1	Crem	T20	1,7	19,3	0,1%	31,7
ED-012	3:1	Crem	Triacetina	1,4	18,6	0,1%	28,9
ED-013	3:1	Crem	Triacetina	2,4	31,3	0,3%	20,5
ED-014	4:1	Crem	PG	2,5	27,9	0,3%	19,9
ED-015	3:1	T80	T20	3,0	39	0,3%	458,9
ED-016	3:1	Crem	PG	2,5	27,8	0,3%	15,6
ED-017	3:1	Crem	PG	3,3	37	0,3%	185,7

Crem = cremophor; PG = propilenglicol; T20 = Tween 20; T80 = Tween 80

La cuantificación de MSH-1001 en el humor acuoso (AH) del conejo a 1 hora a continuación de la administración de una única gota oftálmica de 60 µL se realizó con el uso de LC-MS/MS.

Los resultados representativos se muestran en la Figura 3. A continuación de la administración tópica de varias gotas oftálmicas se observó que una microemulsión MSH-1001 al 0,5 % administraba los mismos niveles de fármaco al humor acuoso que una nanoemulsión al 3 % y la suspensión micronizada al 10 %.

Como se muestra en la Figura 3. MSH-1001 puede formularse en gotas oftálmicas de microemulsión ópticamente transparente y termodinámicamente estable. Estas gotas oftálmicas, aunque tienen concentraciones menores de dos órdenes de magnitud del ingrediente activo, han demostrado la capacidad de proporcionar la misma concentración al humor acuoso que las formulaciones de gotas oftálmicas más tradicionales. Estos resultados indican que esta tecnología de plataforma de formulación de gotas oftálmicas en microemulsión puede aplicarse para aumentar el suministro ocular de otros ingredientes farmacéuticos activos lipófilos.

## Ejemplo 6. Tamaño de las gotitas de la microemulsión

Las microemulsiones representativas se caracterizaron en términos de tamaño de la gotita de las emulsiones. La Figura 4 muestra los resultados de este análisis. La distribución del tamaño se traza con el uso de un diagrama de bigotes, donde los extremos más altos y más bajos representan la distribución de tamaños d90 y d10. D90 y d10 excluyen el 10 % más alto y el 10 % más bajo de la distribución de partículas, respectivamente. Como puede observarse a partir de la Figura 4, existe variabilidad en la distribución d90 a d10. La mayoría de las formulaciones probadas tuvieron una relación d90: d10 de aproximadamente 2. Lo mismo puede decirse para la dispersión en la Figura 5, que es una comparación del tamaño de las formulaciones seleccionadas medidas el día 1 y el día 14.

## Ejemplo 7. Formulaciones de microemulsión de fenofibrato

En este ejemplo, se evaluó la capacidad del fenofibrato para formar microemulsiones en el miristato de isopropilo (IPM). De 45 formulaciones de miristato de isopropilo evaluadas inicialmente, se identificaron 20 que fueron compatibles con fenofibrato al 0,5 %. La Tabla 70 muestra formulaciones representativas preparadas con IPM y Tween 80 (T80) como tensoactivo y propanodiol (P) como cotensoactivo. Para comparación, las formulaciones además se hicieron con Tween 20 (T20) como tensoactivo y Tween 80 (T80) como cotensoactivo. En este último sistema, 6 de 15 formulaciones tamizadas formaron microemulsiones con IPM (Tabla 71).

Tabla 70. Microemulsiones de isopropil miristato (IPM) de fenofibrato al 0,5 %

MEM	Agua	Aceite	Tensoactivo	
		IPM	T80	P
MEM0401	0,592	0,034	0,3000	0,0750
MEM0402	0,617	0,031	0,2820	0,0704
MEM0403	0,642	0,029	0,2620	0,0656
MEM0409	0,592	0,034	0,3125	0,0625
MEM0410	0,617	0,031	0,2933	0,0587
MEM0381	0,492	0,042	0,3500	0,1165
MEM0382	0,517	0,040	0,3320	0,1108
MEM0383	0,542	0,038	0,3150	0,1050
MEM0384	0,567	0,036	0,2980	0,0992
MEM0385	0,592	0,034	0,2810	0,0935
MEM0386	0,617	0,031	0,2630	0,0878
MEM0387	0,642	0,029	0,2460	0,0820
MEM0375	0,492	0,042	0,3110	0,1553
MEM0376	0,517	0,040	0,2950	0,1477
MEM0377	0,542	0,038	0,2800	0,1400

Tabla 71. Microemulsiones adicionales de isopropil miristato (IPM) de fenofibrato al 0,5 %

MEM	Agua	Aceite	Tensoactivo	
		IPM	T20	T80
MEM0042	0,498	0,038	0,232	0,232
MEM0043	0,523	0,036	0,220	0,220
MEM0044	0,548	0,035	0,209	0,209
MEM0045	0,574	0,033	0,197	0,197
MEM0053	0,687	0,025	0,057	0,230
MEM0054	0,713	0,023	0,053	0,211

## Ejemplo 8. Estabilidad de formulaciones de microemulsión de fenofibrato

La Microemulsión MEM0043 que contiene 0,5 % de fenofibrato se preparó como en el Ejemplo 7 y se almacenó a temperatura ambiente durante más de un año. El tamaño de la gotita se evaluó como en el Ejemplo 6 los días 1, 14 y 379. Los resultados se muestran en la Figura 6. El análisis de ANOVA de una vía mostró que no existe diferencia significativa entre los tres grupos ( $p > 0,05$ ).

Ejemplo 9. *Entrega in vivo* de fenofibrato y ácido fenofibrico a ratones

Ratones C57BL/6 se les administraron diversas formulaciones de fenofibrato por diversas vías de administración, y después se determinaron las concentraciones oculares de fenofibrato y ácido fenofibrico con el uso de LC/MS. Durante cinco días consecutivos, las gotas de fenofibrato se dieron QID en tres nanoemulsiones diferentes NEM-001, NEM-002 y NEM-003 (cada una preparada con fenofibrato al 0,5 % y 3,0 %); una administración oral de UID a una concentración de 200 mg/kg; y tres formulaciones en microemulsión (MEM0043, MEM0044 y MEM0045) a fenofibrato al 0,5 %. Se enuclearon después los ojos y se homogeneizó todo el ojo (epitelio pigmentado, córnea, retina, esclerótica, además conocido como PECRS) y se midieron las concentraciones de fenofibrato y ácido fenofibrico. Los resultados de las mediciones de LC/MS indicaron que las tres microemulsiones administraron cantidades similares de ácido fenofibrico, y se midió más fenofibrato con las microemulsiones al 0,5 % en comparación con las tres nanoemulsiones al 0,5 %. Las nanoemulsiones exhibieron cremosidad significativa y no se consideran estables durante más de una semana.

Ejemplo 10. *Entrega in vivo* de fenofibrato y ácido fenofibrico a ratas

Ratas marrón Noruega se les administraron gotas oftálmicas de fenofibrato, ya sea como una nanoemulsión (NEM-001) con fenofibrato al 3 % o como una microemulsión (MEM0043) con fenofibrato al 0,5 %, QID durante 19 días. Los ojos se enuclearon después y la retina se separó del PECS (epitelio pigmentado, córnea y esclerótica) y se midió por separado, al igual que el vítreo. Se homogeneizaron PECS y retina y se midieron las concentraciones de fenofibrato y ácido fenofibrico con el uso de LC/MS. Los resultados (Tabla 72) mostraron que la concentración de fenofibrato tanto en la retina como en el PECS fue significativamente mayor con la nanoemulsión al 3 % que con la microemulsión al 0,5 %. Sin embargo, la concentración de ácido fenofibrico no fue significativamente diferente entre las dos formulaciones, medida con la prueba de T de Student.

Tabla 72. Cuantificación LC/MS de concentraciones oculares de fenofibrato y ácido fenofibrico

ID	Tratamiento	PECS		Retina		Vítreo	
		Fenofibrato (ng/g)	Ácido Fenofibrico (ng/g)	Fenofibrato (ng/g)	Ácido Fenofibrico (ng/g)	Fenofibrato (ng/mL)	Ácido Fenofibrico (ng/L)
1	NEM-001 3,0%	141,6	4,38	0,58	17,60	159,00	2,07
2	NEM-001 3,0%	3368,00	9,12	0,26	8,51	0,40	10,80
3	NEM-001 3,0%	72,8	4,17	0,31	2,93	0,67	0,76
4	NEM-001 3,0%	9,84	4,48	0,09	0,00	0,68	1,00
5	NEM-001 3,0%	3,70	10,56	457,71	3,84	0,39	1,55
6	NEM-001 3,0%	4,19	5,16	99,43	6,46	2,21	4,74
7	NEM-001 3,0%	3,07	4,66	18,11	3,54	0,77	0,71
8	NEM-001 3,0%	259,20	0,00	6,40	2,94	2,00	0,00
9	MEM0043 0,5%	2,21	0,00	2,37	4,37	0,52	2,80
10	MEM0043 0,5%	3,57	10,72	4,28	7,83	0,75	12,80
11	MEM0043 0,5%	4,62	0,00	1,27	7,83	0,70	0,61
12	MEM0043 0,5%	6,29	0,00	0,00	5,16	15,90	3,03
13	MEM0043 0,5%	34,32	0,00	6,51	7,09	0,33	8,99
14	MEM0043 0,5%	10,56	8,64	1,05	5,77	1440,00	6,53
15	MEM0043 0,5%	4,78	11,36	0,00	8,34	24,10	11,00
16	MEM0043 0,5%	6,15	13,68	2,23	8,63	2,06	3,83
17	MEM0043 0,5%	3,76	8,96	1,46	3,66	0,56	4,85
18	MEM0043 0,5%	5,34	4,34	1,14	2,82	0,11	0,50
19	MEM0043 0,5%	5,34	16,80	1,31	10,23	0,97	4,27
20	MEM0043 0,5%	31,60	11,92	0,47	12,29	0,43	1,51

Ejemplo 11. Entrega *in vivo* de fenofibrato y ácido fenofibrato a conejos

5 Conejos pigmentados holandeses se les administraron gotas oftálmicas de fenofibrato durante 5 días. Dos nanoemulsiones (NEM-001 y NEM-002) con fenofibrato al 3 % y dos microemulsiones (MEM0043 y MEM0044) con fenofibrato al 0,5 % se administraron para este estudio. Los ojos se enuclearon después y el tejido se disecó (retina, epitelio pigmentario de la retina (RPE), humor vítreo, humor acuoso, esclerótica, iris, córnea y conjuntiva). Los tejidos se homogeneizaron y las concentraciones de fenofibrato y ácido fenofibrato se midieron con el uso de LC/MS. La Tabla 73 muestra los resultados de estas mediciones de LC/MS, y la Figura 7 muestra las concentraciones de fenofibrato y ácido fenofibrato en la retina y RPE para las cuatro formulaciones. Sorprendentemente, en ambos de estos tejidos posteriores, las microemulsiones al 0,5 % tuvieron una concentración de fármaco mayor que las nanoemulsiones al 3,0 %. En la retina prácticamente no había fenofibrato o ácido fenofibrato en los ojos que se dosificaron con cualquier nanoemulsión. En los ojos que se dosificaron con microemulsión, había cantidades bastante consistentes de fenofibrato pero muy poco ácido fenofibrato en las muestras de retina. En el RPE se pudo observar una concentración mucho mayor de ácido fenofibrato en las cuatro formulaciones, mientras que el fenofibrato no se pudo detectar en absoluto en las nanoemulsiones, y MEM0043 tuvo fenofibrato y ácido fenofibrato más altos que MEM0044. En el tejido corneal anterior se detectaron grandes concentraciones de ácido fenofibrato en las formulaciones de microemulsión, mientras que la concentración de ácido fenofibrato medida en las formulaciones de nanoemulsión fue casi dos órdenes de magnitud menor.

20 Los resultados que se muestran en la Figura 7 son sorprendentes porque muestran disposiciones de fármacos muy diferentes dentro del tejido ocular dependiendo de la formulación, a pesar de la similitud en el tamaño de partícula para las formulaciones en microemulsión ( $137 \pm 40,3$  nm) y las formulaciones en nanoemulsión ( $205 \pm 74,9$  nm).

25

30

35

40

45

50

55

60

65



Tabla 73. Cuantificación por LC/MS de concentraciones oculares de Fenofibrato y Ácido fenofibrico

Tipo de tejido			Retina		RPE	
Número del animal	Grupo de Tratamiento	Concentración de Fenofibrato	Fenofibrato (ng/g)	Ác. Fenofibrico (ng/g)	Fenofibrato (ng/g)	Ác.Fenofibrico (ng/g)
1154R	NEM001	3,0%	0,00	0,00	0,00	12,30
1154L	NEM001	3,0%	0,00	0,00	0,00	12,90
1155R	NEM001	3,0%	113,10	0,00	0,00	9,70
1155L	NEM001	3,0%	0,90	0,00	0,00	9,30
1160R	NEM002	3,0%	0,00	0,00	0,00	11,50
1160L	NEM002	3,0%	0,00	0,00	0,00	3,00
1161R	NEM002	3,0%	0,00	0,00	0,00	5,70
1161L	NEM002	3,0%	0,00	0,00	0,00	8,70
1156R	MEM0043	0,5%	8,20	2,80	1960,00	22,10
1156L	MEM0043	0,5%	6,20	8,20	53,80	62,90
1157R	MEM0043	0,5%	6,30	0,00	7,70	25,50
1157L	MEM0043	0,5%	6,10	0,00	9,70	19,20
1158R	MEM0044	0,5%	5,90	0,00	5,30	11,60
1158L	MEM0044	0,5%	5,00	0,00	5,00	8,00
1159R	MEM0044	0,5%	5,60	0,00	6,80	12,90
1159L	MEM0044	0,5%	4,70	0,00	4,80	6,90

Tabla 73 (continuación)

Tipo de tejido			Vítreo		Acuoso	
Número del animal	Grupo de Tratamiento	Concentración de Fenofibrato	Fenofibrato (ng/g)	Ác. Fenofibrico (ng/g)	Fenofibrato (ng/g)	Ác.Fenofibrico (ng/g)
1154R	NEM001	3,0%	0,00	0,00	0,00	5,53
1154L	NEM001	3,0%	40,50	0,00	0,00	2,78
1155R	NEM001	3,0%	0,00	0,00	0,00	2,15
1155L	NEM001	3,0%	0,00	0,00	0,00	1,52
1160R	NEM002	3,0%	0,00	0,00	0,00	5,14
1160L	NEM002	3,0%	0,00	0,62	0,00	6,22
1161R	NEM002	3,0%	0,00	0,00	0,00	3,56
1161L	NEM002	3,0%	0,00	0,00	0,00	26,60
1156R	MEM0043	0,5%	0,67	0,00	0,00	7,41
1156L	MEM0043	0,5%	0,55	0,00	0,66	8,63
1157R	MEM0043	0,5%	0,50	0,00	1,01	7,05
1157L	MEM0043	0,5%	0,71	0,00	0,67	4,33
1158R	MEM0044	0,5%	0,62	0,00	0,55	6,75
1158L	MEM0044	0,5%	0,71	0,00	0,82	3,42
1159R	MEM0044	0,5%	0,68	0,00	0,78	5,10
1159L	MEM0044	0,5%	0,75	0,00	0,78	2,22

Tabla 73 (continuación)

Tipo de tejido			Esclerótica		Iris	
Número del animal	Grupo de Tratamiento	Concentración de Fenofibrato	Fenofibrato (ng/g)	Ác. Fenofibrico (ng/g)	Fenofibrato (ng/g)	Ác.Fenofibrico (ng/g)
1154R	NEM001	3,0%	0,00	36,10	0,00	0,00
1154L	NEM001	3,0%	0,00	19,00	0,00	0,00
1155R	NEM001	3,0%	0,00	9,90	0,00	1,20
1155L	NEM001	3,0%	0,00	21,50	0,00	2,70
1160R	NEM002	3,0%	0,00	20,10	81,10	0,00
1160L	NEM002	3,0%	0,00	25,10	0,00	0,00
1161R	NEM002	3,0%	0,00	14,40	223,40	0,00
1161L	NEM002	3,0%	0,00	9,60	0,00	0,00
1156R	MEM0043	0,5%	35,70	81,70	273,10	164,60
1156L	MEM0043	0,5%	25,90	92,60	13,80	30,30
1157R	MEM0043	0,5%	16,20	73,70	13,70	0,70
1157L	MEM0043	0,5%	41,10	56,90	4,50	2,40
1158R	MEM0044	0,5%	6,90	54,70	4,70	0,40
1158L	MEM0044	0,5%	9,00	54,50	3,40	0,00
1159R	MEM0044	0,5%	21,60	80,60	2,80	1,20
1159L	MEM0044	0,5%	15,50	72,00	3,10	1,20

Tabla 73 (continuación)

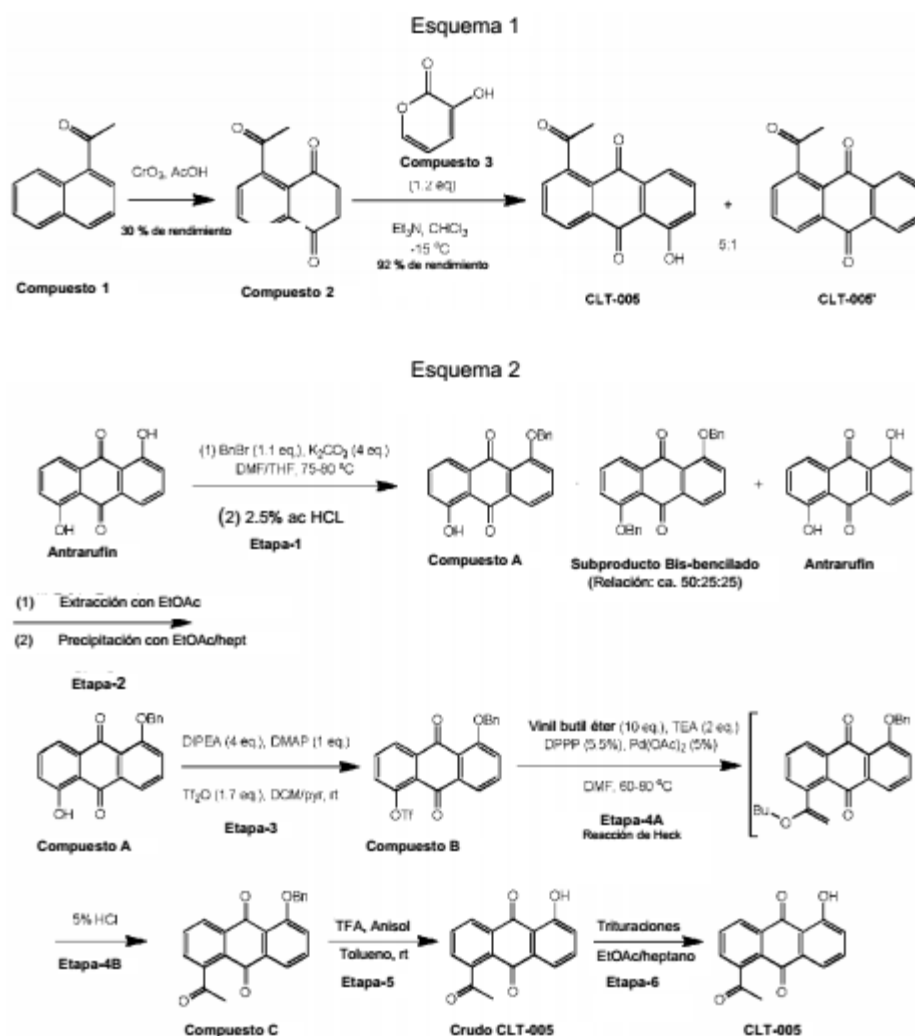
Tipo de tejido			Córnea		Conjuntiva	
Número del animal	Grupo de Tratamiento	Concentración de Fenofibrato	Fenofibrato (ng/g)	Ác. Fenofibrico (ng/g)	Fenofibrato (ng/g)	Ác.Fenofibrico (ng/g)
1154R	NEM001	3,0%	0,00	256,60	0,20	161,10
1154L	NEM001	3,0%	0,00	205,70	0,00	110,90
1155R	NEM001	3,0%	0,00	76,60	0,00	49,10
1155L	NEM001	3,0%	0,00	102,30	0,00	49,90
1160R	NEM002	3,0%	0,00	98,30	0,00	85,10
1160L	NEM002	3,0%	0,00	173,70	0,00	81,10
1161R	NEM002	3,0%	0,00	113,70	0,00	42,30
1161L	NEM002	3,0%	0,00	70,30	1931,40	23,10
1156R	MEM0043	0,5%	5,30	7657,10	4,20	278,30
1156L	MEM0043	0,5%	8,60	8857,10	7,40	282,90
1157R	MEM0043	0,5%	7,80	8628,60	9,10	406,30
1157L	MEM0043	0,5%	5,60	10685,70	4,00	242,90
1158R	MEM0044	0,5%	4,80	10342,90	4,90	407,40
1158L	MEM0044	0,5%	14,00	11714,30	4,30	278,90
1159R	MEM0044	0,5%	12,90	15314,30	3,40	361,70
1159L	MEM0044	0,5%	6,20	13257,10	6,70	258,90

Ejemplo 12. Eficacia *in vivo* de la formulación de microemulsión de fenofibrato

Para demostrar que los niveles de fenofibrato y ácido fenofibrico son terapéuticamente relevantes, usamos un modelo de roedor de neovascularización coroidea inducida por láser. Las ratas usadas en este estudio fueron los mismos animales usados en el Ejemplo 10. El día 1, se crearon 3 lesiones/heridas neovasculares subcoroidales en ambos ojos de ratas hembras marrón Noruega de 8 semanas de edad en las posiciones de las 3 en punto, las 6 en punto y las 9 en punto. En el día 2, los cohortes de 5 ratas se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento y recibieron 25 µL de gotas oftálmicas de 0,0 % (vehículo), MEM0043 al 0,5 % o NEM-001 al 3 % Q.I.D. durante 19 días. En el día 22, se realizó la angiografía con fluoresceína *in vivo* en todas las ratas que utilizaban la administración intraperitoneal de fluoresceína sódica y la imagenología por fundoscopia acopladas con un filtro de paso de banda de 488 nm. Se capturaron imágenes oftalmoscópicas tanto fluorescente como de color para cada ojo, y las áreas de lesión se cuantificaron a mano por observadores enmascarados. **La Figura 8** muestra resultados representativos de la cuantificación de las mediciones de fuga. La fuga tanto en la nanoemulsión como en la microemulsión se redujo significativamente ( $p < 0,001$ ) en comparación con el vehículo.

Ejemplo 13. Síntesis de CLT-005

CLT-005 puede sintetizarse como se muestra en el Esquema 1 o como se muestra en el Esquema 2:



Los ejemplos específicos que no forman parte de la presente invención incluyen:

MEM0078, MEM0080, MEM0081, MEM0082, MEM0083, MEM0084, MEM0096, MEM0111, MEM0127, MEM0375, MEM0381, MEM0405, MEM0578, MEM0579, MEM0034, MEM0603, MEM0886, MEM0905, MEM0907, MEM0022, MEM1039, MEM0147, MEM0153, MEM0155, MEM0160, MEM0166, MEM0170, MEM0181, MEM0202, MEM0223, MEM0433, MEM0439, MEM0041, MEM0470, MEM0623, MEM0035, MEM0036, MEM0038, MEM0656, MEM0689,

ES 2 673 009 T3

MEM0244, MEM0259, MEM0265, MEM0286, MEM0304, MEM0325, MEM0346, MEM0511, MEM0531, MEM0550,  
MEM0722, MEM0740, MEM0765, MEM0800, MEM0835, MEM0947, MEM0966, MEM0981, MEM0995, MEM1003,  
MEM0425, MEM0426, MEM0024, MEM0906, MEM0927, MEM0032, MEM1025, MEM1026, MEM1027, MEM1028,  
MEM1029, MEM1030, MEM1031, MEM1032, MEM1033, MEM1034, MEM1035, MEM1036, MEM1037, MEM1038,  
5 MEM1084, MEM1085, MEM0031, MEM1086, MEM1087, MEM1088, MEM1089, MEM1090, MEM1091, MEM1092,  
MEM1093, MEM1094, MEM1095, MEM1096, MEM1097, MEM1098, MEM1099, MEM1100, MEM0165, MEM0168,  
MEM0201, MEM0222, MEM0243, MEM0438, MEM0454, MEM0455, MEM0456, MEM0490, MEM0491, MEM0492,  
MEM0493, MEM0494, MEM0495, MEM0496, MEM0497, MEM0498, MEM0499, MEM0652, MEM0653, MEM0654,  
MEM0655, MEM0655, MEM0676, MEM0677, MEM0678, MEM0679, MEM0680, MEM0681, MEM0682, MEM0683,  
10 MEM0684, MEM0685, MEM0686, MEM0687, MEM0688, MEM0709, MEM0710, MEM0711, MEM0712, MEM0713,  
MEM0714, MEM0715, MEM0716, MEM0717, MEM0718, MEM0719, MEM0720, MEM0721, MEM0258, MEM0262,  
MEM0263, MEM0264, MEM0271, MEM0272, MEM0273, MEM0274, MEM0276, MEM0277, MEM0278, MEM0279,  
MEM0280, MEM0281, MEM0282, MEM0283, MEM0284, MEM0285, MEM0302, MEM0319, MEM0321, MEM0322,  
MEM0323, MEM0324, MEM0336, MEM0339, MEM0340, MEM0341, MEM0342, MEM0343, MEM0344, MEM0345,  
15 MEM0360, MEM0363, MEM0365, MEM0366, MEM0367, MEM0368, MEM0369, MEM0370, MEM0371, MEM0372,  
MEM0373, MEM0374, MEM0500, MEM0502, MEM0503, MEM0506, MEM0509, MEM0513, MEM0517, MEM0520,  
MEM0523, MEM0526, MEM0529, MEM0533, MEM0537, MEM0539, MEM0542, MEM0545, MEM0548, MEM0552,  
MEM0555, MEM0558, MEM0567, MEM0564, MEM0567, MEM0008, MEM0569, MEM0570, MEM0571, MEM0572,  
MEM0573, MEM0574, MEM0575, MEM0576, MEM0577, MEM0760, MEM0761, MEM0762, MEM0763, MEM0764,  
20 MEM0764, MEM0783, MEM0785, MEM0007, MEM0786, MEM0787, MEM0013, MEM0788, MEM0789, MEM0790,  
MEM0791, MEM0792, MEM0793, MEM0794, MEM0795, MEM0796, MEM0797, MEM0798, MEM0799, MEM0818,  
MEM0039, MEM0820, MEM0821, MEM0822, MEM0823, MEM0840, MEM0824, MEM0825, MEM0826, MEM0827,  
MEM0828, MEM0829, MEM0830, MEM0831, MEM0832, MEM0833, MEM0834, MEM0853, MEM0855, MEM0856,  
MEM0857, MEM0858, MEM0859, MEM0860, MEM0861, MEM0862, MEM0863, MEM0864, MEM0865, MEM0866,  
25 MEM0867, MEM0868, MEM0869, MEM0870, MEM0871, MEM0979, MEM0993, ED-009.

## Reivindicaciones

1. Un portador farmacéutico adecuado para la administración tópica en el ojo, que comprende:  
una microemulsión de aceite en agua que comprende  
5 (i) un aceite seleccionado del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y triglicéridos de cadena media;  
(ii) un par de tensoactivos seleccionados del grupo que consiste en dos polisorbatos, un polisorbato y propilenglicol, un polisorbato y glicerol, un polisorbato y 1,2,3-triacetoxipropano, aceite de ricino polietoxilado y 1,2,3-triacetoxipropano, y aceite de ricino polietoxilado y propilenglicol; y  
10 (iii) agua,  
en donde:  
el agua representa del 50 al 95 por ciento (p/p) del portador farmacéutico;  
el aceite y el par de tensoactivos representan esencialmente todo el resto del portador farmacéutico; y  
15 la relación de por ciento (p/p) del par de tensoactivos a por ciento (p/p) de aceite es de al menos 10:1.
2. El portador farmacéutico de conformidad con la reivindicación 1, en donde el aceite es miristato de isopropilo, o en donde el aceite es palmitato de isopropilo, o en donde el aceite es triglicéridos de cadena media.
- 20 3. El portador farmacéutico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el par de tensoactivos son dos polisorbatos, o en donde el par de tensoactivos es un polisorbato y propilenglicol, o en donde el par de tensoactivos es un polisorbato y glicerol, o en donde el par de tensoactivos es un polisorbato y 1,2,3-triacetoxipropano, o  
25 en donde el par de tensoactivos es aceite de ricino polietoxilado y 1,2,3-triacetoxipropano, o en donde el par de tensoactivos es aceite de ricino polietoxilado y propilenglicol.
4. Un método para preparar el portador farmacéutico de cualquier reivindicación precedente, que comprende:  
30 combinar el aceite y el par de tensoactivos, para producir una mezcla de aceite/tensoactivo; y  
combinar la mezcla de aceite/tensoactivo con el agua.
5. Una composición farmacéutica, que comprende un ingrediente farmacéutico lipófilo activo (API) y el portador farmacéutico de cualquier reivindicación anterior, en donde la composición farmacéutica se formula para administración tópica en el ojo, en donde el API lipófilo tiene una solubilidad en agua a temperatura ambiente de  
35 menos igual o igual a 30 mg/ml,  
opcionalmente en donde el API lipófilo se selecciona del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos, agentes antialérgicos, antihistamínicos, agentes antiproliferativos, agentes antiangiogénicos, antioxidantes, agentes antihipertensivos, agentes neuroprotectores, agonistas del receptor celular, antagonistas del receptor celular, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, agentes reductores de la presión  
40 intraocular, agonistas del receptor  $\alpha$ 2-adrenérgico, antagonistas del receptor  $\beta$ 1-adrenérgico, inhibidores de la anhidrasa carbónica, mióticos inhibidores de la colinesterasa, prostaglandinas, agonistas del receptor de prostaglandinas, inhibidores de la desgranulación de los mastocitos, miméticos detromboxano A2, inhibidores de proteína quinasa, derivados de prostaglandina F, antagonistas del receptor de prostaglandina F<sub>2 $\alpha$</sub> , inhibidores de la ciclooxigenasa-2, agentes muscarínicos y cualquiera de sus combinaciones, además opcionalmente  
45 en donde el API lipófilo se selecciona del grupo que consiste en maleato de adaprolol, ciclosporina A, fenofibrato, ácido fenofibrato, indometacina, miconazol, piroxicam y  $\Delta^8$ -THC.
6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, en donde el API lipófilo es fenofibrato, o en donde el API lipófilo es ácido fenofibrato.  
50
7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde la composición farmacéutica se formula como gotas oftálmicas.
8. Un método para preparar la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, que comprende:  
55 combinar el aceite, el par de tensoactivos y el ingrediente farmacéutico lipófilo activo (API), para producir una mezcla de aceite/tensoactivo/API; y  
combinar la mezcla de aceite/tensoactivo/API con el agua.
9. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad del segmento posterior del ojo, el tratamiento que comprende:  
60 administrar tópicamente la composición farmacéutica a un ojo de un sujeto que lo necesita, en donde la composición farmacéutica comprende:  
una microemulsión de aceite en agua que comprende  
65 (i) un aceite seleccionado del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y triglicéridos de cadena media;

(ii) un par de tensoactivos seleccionados del grupo que consiste en dos polisorbatos, un polisorbato y propilenglicol, un polisorbato y glicerol, un polisorbato y 1,2,3-triacetoxipropano, aceite de ricino polietoxilado y 1,2,3-triacetoxipropano, y aceite de ricino polietoxilado y propilenglicol;

(iii) agua; y

(iv) una cantidad con eficacia terapéutica, para tratar una enfermedad del segmento posterior del ojo, de un ingrediente farmacéutico lipófilo activo (API),

en donde:

el API lipófilo tiene una solubilidad en agua a temperatura ambiente de menos o igual a 30 mg/ml;

el API representa 0,01 a 5 por ciento (p/v) de la composición;

el agua representa del 50 al 95 por ciento (p/p) de la composición;

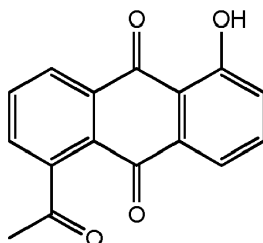
el aceite y el par de tensoactivos representan esencialmente todo el resto de la composición;

la relación de por ciento (p/p) del par de tensoactivos a por ciento (p/p) de aceite es al menos 10:1; y

la composición se formula para la administración tópica en el ojo.

10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el API lipófilo se selecciona del grupo que consiste en maleato de adaprolol, ciclosporina A, fenofibrato, ácido fenofíbrico, indometacina, miconazol, piroxicam y  $\Delta^8$ -THC.

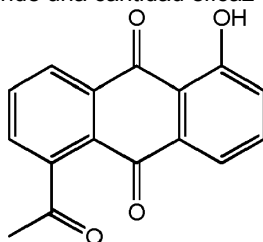
11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde el API lipófilo es fenofibrato, o en donde el API lipófilo es ácido fenofíbrico, o en donde el API lipofílica se representa por



12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9, 10 u 11, en donde la enfermedad del segmento posterior del ojo se caracteriza por la inflamación, la neovascularización, la fuga vascular, la fibrosis o cualquiera de sus combinaciones.

13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9, 10, 11 o 12 en donde la enfermedad del segmento posterior del ojo se selecciona del grupo que consiste en: degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, uveítis posterior, edema retiniano, edema macular y oclusión de la vena retiniana, preferentemente en donde la enfermedad es degeneración macular relacionada con la edad o retinopatía diabética.

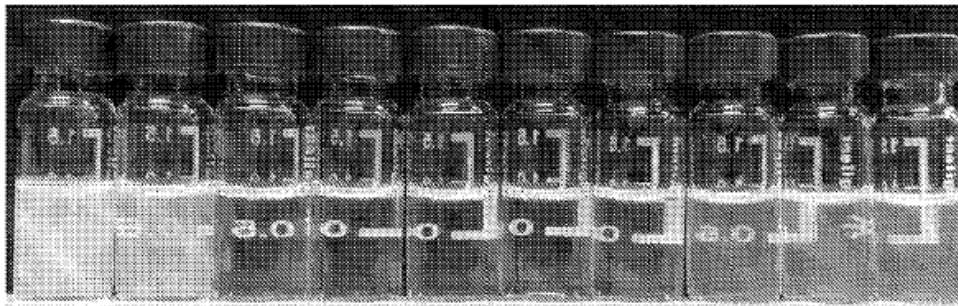
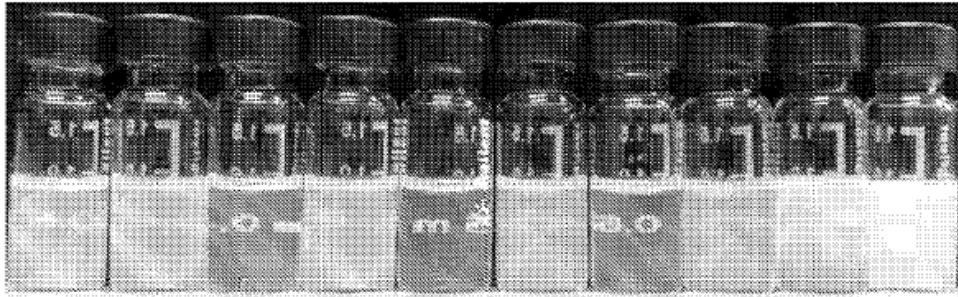
14. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto representado por



y el portador farmacéutico de conformidad con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de una enfermedad del segmento posterior del ojo, en donde la composición farmacéutica se formula para la administración tópica en el ojo.

15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica se formula como gotas oftálmicas.

Figura 1



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>A</b>	500 $\mu$ l 500 $\mu$ l	475 $\mu$ l 525 $\mu$ l	450 $\mu$ l 550 $\mu$ l	425 $\mu$ l 575 $\mu$ l	400 $\mu$ l 600 $\mu$ l	375 $\mu$ l 625 $\mu$ l	350 $\mu$ l 650 $\mu$ l	325 $\mu$ l 675 $\mu$ l	300 $\mu$ l 700 $\mu$ l	275 $\mu$ l 725 $\mu$ l
<b>B</b>	250 $\mu$ l 750 $\mu$ l	225 $\mu$ l 775 $\mu$ l	200 $\mu$ l 800 $\mu$ l	175 $\mu$ l 825 $\mu$ l	150 $\mu$ l 850 $\mu$ l	125 $\mu$ l 875 $\mu$ l	100 $\mu$ l 900 $\mu$ l	75 $\mu$ l 925 $\mu$ l	50 $\mu$ l 950 $\mu$ l	25 $\mu$ l 975 $\mu$ l

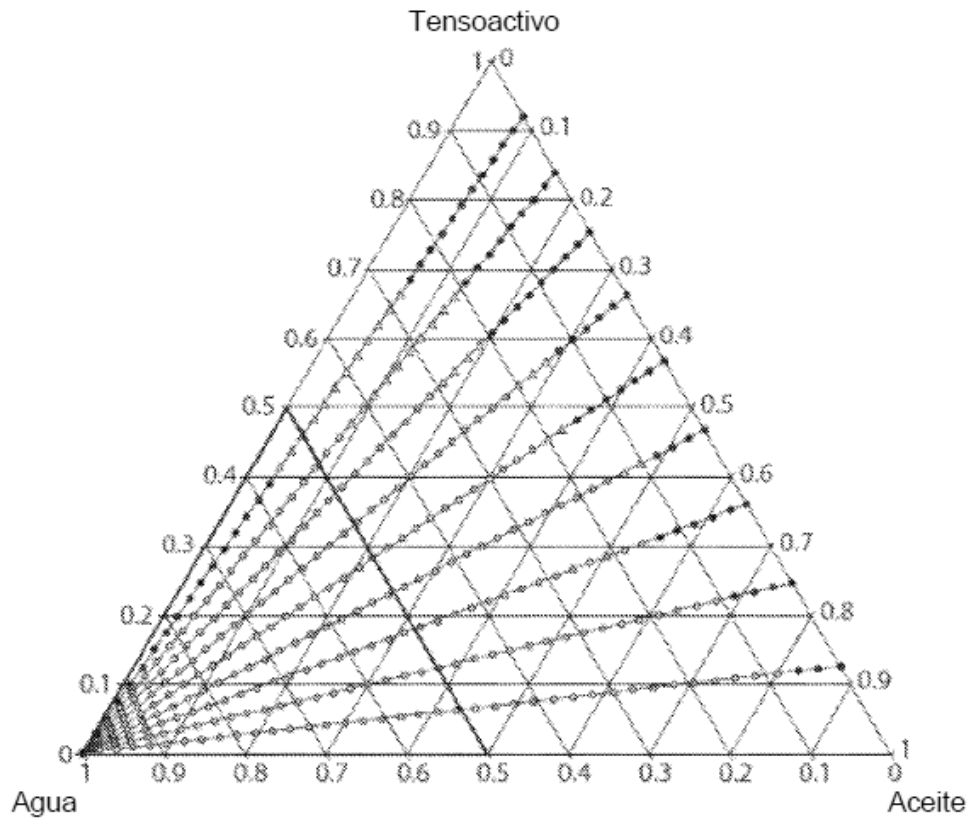


Figura 2

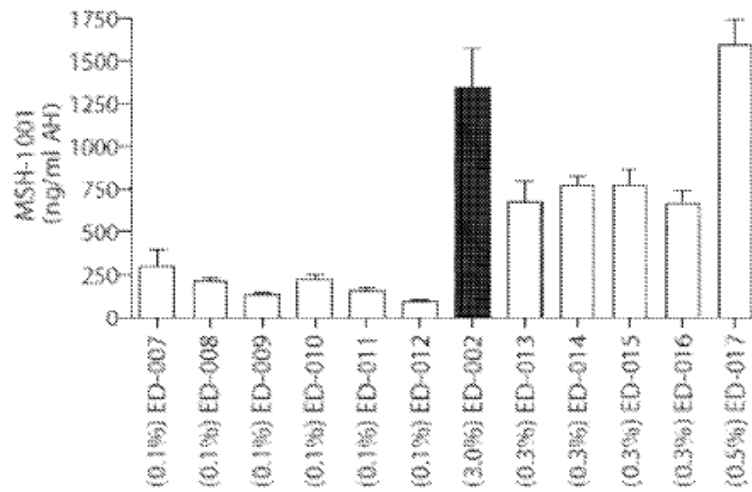


Figura 3



Figura 4

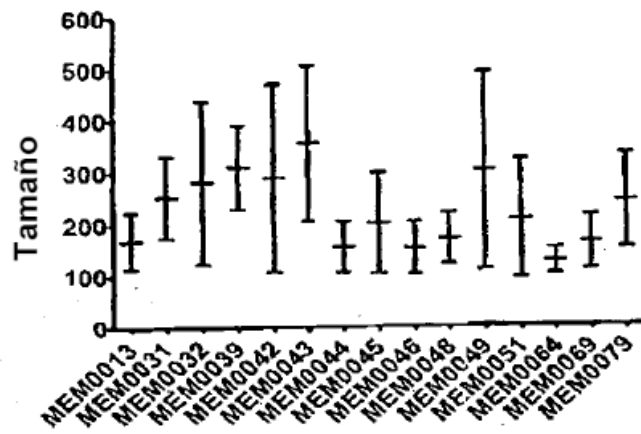


Figura 5

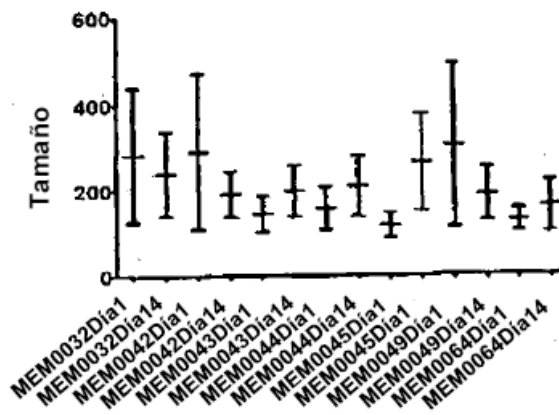


Figura 6

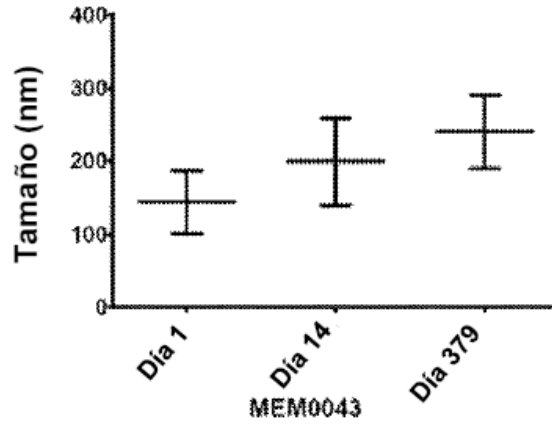


Figura 7

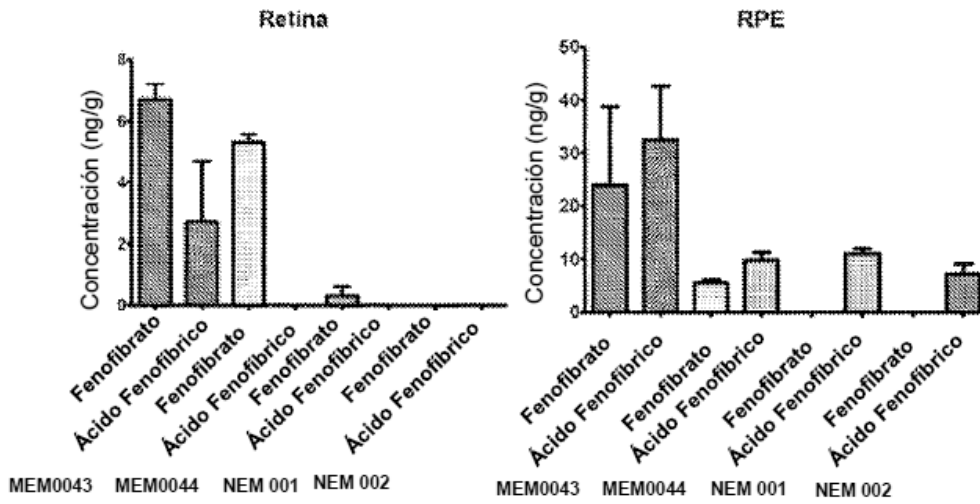


Figura 8

