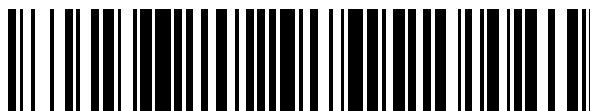


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 070**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01) A61K 47/14	(2007.01)
A61K 31/519	(2006.01) A61K 9/107	(2006.01)
A61K 31/045	(2006.01) A61K 9/14	(2006.01)
A61K 31/4166	(2006.01)	
A61P 17/06	(2006.01)	
A61K 9/06	(2006.01)	
A61K 47/10	(2007.01)	
A61K 47/12	(2006.01)	
A61K 47/26	(2006.01)	
A61K 47/18	(2007.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2013** **PCT/BR2013/000128**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013** **WO13155584**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2013** **E 13778344 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018** **EP 2839833**

54 Título: **Composición farmacéutica tópica, método para producir la composición farmacéutica tópica, uso de la composición farmacéutica tópica y método para el tratamiento tópico de psoriasis, dermatitis atópica o eczema crónico**

30 Prioridad:

20.04.2012 BR 102012009350

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2018

73 Titular/es:

BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA. (100.0%)
Av. Paulo Ayres, 280, Vila Iasi
CEP: 06767-220, Taboão da Serra - SP, BR

72 Inventor/es:

JUNIOR, DANTE ALARIO y
PEREIRA, JOSE ROBERTO DA COSTA

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 689 070 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).

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA TÓPICA, MÉTODO PARA PRODUCIR LA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA TÓPICA, USO DE LA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA TÓPICA Y MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO TÓPICO DE PSORIASIS, DERMATITIS ATÓPICA O ECZEMA CRÓNICO

DESCRIPCIÓN

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica tópica que comprende una combinación de metotrexato, alfa-bisabolol y alantoína; a un procedimiento para producir la misma y al uso de la composición en el tratamiento de psoriasis en placas (psoriasis vulgar), dermatitis atópica y eczema crónico. La composición de la presente invención puede usarse sola o en combinación con otras terapias sistémicas o tópicas. La presente invención describe adicionalmente un procedimiento para producir la composición farmacéutica tópica.

Antecedentes de la invención

La inflamación es la reacción del organismo a una infección o lesión tisular. En un proceso inflamatorio, la región afectada se vuelve enrojecida y caliente debido al aumento del flujo sanguíneo y otros líquidos corporales que migran a la zona inflamada. En la zona inflamada también se produce la acumulación de células del sistema inmunitario (leucocitos, macrófagos y linfocitos). En algunas enfermedades, el proceso inflamatorio puede ser destructivo.

En enfermedades autoinmunitarias y en reacciones alérgicas, la inflamación es un componente principal. Las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por una respuesta inmunitaria del organismo contra sus propios componentes identificados como cuerpos extraños por el sistema inmunitario. Eso da como resultado una reacción inflamatoria que adopta varias características clínicas, según el tejido o sistema afectado.

La psoriasis es una dermatitis autoinmunitaria crónica bastante común, caracterizada por la hiperproliferación de células de la piel. La etiología de la psoriasis se desconoce, y fenómenos emocionales están frecuentemente relacionados con su aparición o empeoramiento, actuando probablemente como factores desencadenantes de una predisposición genética a la enfermedad. Aproximadamente el 30% de las personas que padecen psoriasis presentan antecedentes familiares de esta enfermedad.

La psoriasis es una enfermedad compleja, su evolución o regresión es impredecible, y cada caso tiene su propio desarrollo y gravedad, afectando tanto a hombres como a mujeres en el grupo de edad de entre 20 y 40 años, y puede surgir en cualquier etapa de la vida. Sin embargo, se produce con mucha frecuencia en personas de raza blanca, siendo poco común en las de raza negra, india y asiática, y no existe entre los esquimales.

En la psoriasis se desencadena una respuesta inflamatoria local intensa con formación de placas enrojecidas, en la que diversos mediadores inflamatorios pueden presentar una gran relevancia en el desarrollo y el empeoramiento de la enfermedad, incluyendo las citocinas proinflamatorias (como, por ejemplo, las interleucinas IL-1, IL-8 y TNF-alfa). De acuerdo con el estado de la técnica identificado (Umezawa, Y.; TNF-alpha inhibitors treatments for Psoriasis. Inflammation and Regeneration 2008, vol.28, n.º 01, 27-30) TNF-alfa es una citocina proinflamatoria con un papel importante en la patología de la psoriasis. En lesiones de psoriasis se han observado altos niveles de TNF-alfa, y el exceso de TNF-alfa está directamente relacionado con el desarrollo, la proliferación y el mantenimiento de placas de psoriasis características.

La psoriasis puede presentarse en los siguientes tipos: psoriasis en placas (psoriasis vulgar); psoriasis invertida; psoriasis en gotas; psoriasis palmoplantar; psoriasis pustulosa; psoriasis eritrodérmica y psoriasis artropática. En la mayoría de los casos, sólo la piel se ve afectada, y no se observa ninguna alteración de otros órganos o sistemas. Sin embargo, un pequeño porcentaje puede estar asociado con casos de artritis.

Entre los diversos tipos de clasificación para la psoriasis, la psoriasis en placas (psoriasis vulgar) es la forma más común, observada en el 90% de los pacientes, y se manifiesta por la formación de placas eritemato-escamosas bien definidas y de tamaños variables.

La psoriasis es una enfermedad crónica, y dado que afecta a la piel, un órgano externo y visible, tiene efectos psicológicos no despreciables. Hay disponibles varios tipos de alivios temporales y su eficacia varía entre los pacientes. Actualmente se usan tratamientos tópicos y sistémicos, o una combinación de los mismos, para tratar la psoriasis en placas.

Entre los tratamientos sistémicos, puede mencionarse el uso de productos biológicos administrados por vía parenteral (por ejemplo, Humira®, Remicade®, Enbrel®), y el uso de principios activos, como metotrexato, ciclosporina y acitretina administrados por vía oral. Estos tratamientos no son eficaces para una cura definitiva, observándose sólo una mejora durante el tratamiento.

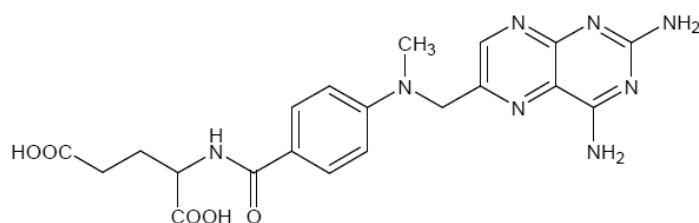
Los productos biológicos disponibles actualmente en el mercado son muy caros e invasivos, cuya aplicación sólo

puede realizarse en un entorno ambulatorio, conduciendo a un tratamiento poco accesible y de bajo cumplimiento.

Los tratamientos por vía oral son principalmente tóxicos para el paciente y sólo muestran mejoras durante el período de tratamiento.

Los tratamientos tópicos más usados son productos que contienen corticosteroides de alta potencia o calcipotriol (derivado sintético de la vitamina D); sin embargo, estos tratamientos sólo son paliativos. El calcipotriol es muy débil y sólo presenta una mejora en casos leves. Además, el uso prolongado o continuo de corticosteroides tópicos en una misma zona provoca un afinamiento de la epidermis y alteraciones en la dermis. En la mayoría de los casos, el proceso es reversible con la interrupción del uso, pero la piel puede tardar meses en volver a su estado normal.

El metotrexato se desarrolló en la década de 1940 y se describe en la patente estadounidense n.º 5.212.572 (American Cyanamid Company), y presenta la siguiente estructura química:

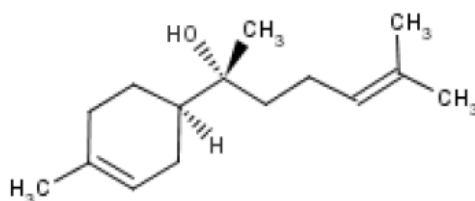


El metotrexato se conoce como antimetabolito y habitualmente se administra por vía oral, pero también puede administrarse por vía intramuscular, por vía intravenosa y por vía intratecal.

La acción del metotrexato consiste en la inhibición de la síntesis de ADN, ARN, timidinato y proteínas, actuando de manera específica en la fase S del ciclo de división celular. Por lo tanto, el crecimiento de las poblaciones de células que proliferan rápidamente (células malignas, células epiteliales en psoriasis) se ve más afectado que el crecimiento de células de la piel y de la mayoría de los tejidos normales. El metotrexato tiene una ligera actividad inmunosupresora y se usa ampliamente en el tratamiento de psoriasis mediante administración oral. Sin embargo, el uso de metotrexato por vía oral sólo presenta mejoras durante el período de tratamiento y es altamente tóxico para el paciente. Los efectos adversos consisten en depresión de la médula ósea y lesión del epitelio del tracto gastrointestinal. Además, cuando se usa en regímenes de dosificación alta, puede producirse nefrotoxicidad. Por lo tanto, se debe someter a los pacientes a evaluaciones hematológicas, hepáticas y renales, y monitorizar los síntomas que pueden diagnosticarse cuando se produce depresión de la médula ósea.

El uso tópico del metotrexato en el tratamiento de psoriasis se ha descrito en el estado de la técnica, por ejemplo, en las patentes GB 1.153.767 (CASSENNE LAB SA) y GB 2.143.433 (PATEL HARIPRASAD MANIBHAL) y en artículos científicos (Fry, L., McMinn, R.M.: Topical methotrexate in psoriasis.; Archives of dermatology, 1967, 96(5), 483-8, Journal code: 0372433; Van Scott, E.J., Reinertson, R.P.; Morphologic and physiologic effects of chemotherapeutic agents in psoriasis.; J Invest Drem 1959, 33:357 y Nurse, D.S.; Effect of Antimetabolites on Epidermal Strutures. Arch Derm 1963, 87:258). M. J. Alvarez-Figueroa *et al.*, International Journal of Pharmaceutics 215 (2000) 57-65 dan a conocer la administración transdérmica de metotrexato a partir de microemulsiones. Sin embargo, los resultados observados y comentados en estos documentos demuestran controversias con respecto a la eficacia del tratamiento (reducción de placas), y se observó que el tipo de formulación usada interfiere en los resultados (Javadzadeh, Y., Hamishehkar, H.: Enhancing percutaneous delivery of methotrexate using different types of surfactants: Colloids and Surfaces B, Biointerfaces 82 2011, 422-426).

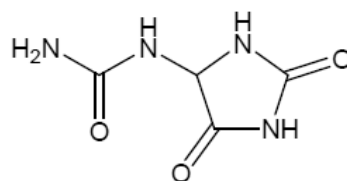
La molécula de alfa-bisabolol es antigua y se conoce ampliamente en el estado de la técnica. El alfa-bisabolol es un alcohol de sesquiterpeno encontrado en el aceite esencial de muchas plantas y tiene propiedades antiinflamatorias y calmantes de la piel. El alfa-bisabolol se conoce por el nombre químico 1-metil-4-(1,5-dimetil-1-hidroxi-4(5)-hexenil)-1-ciclohexeno, tiene la fórmula molecular C₁₅H₂₆O, y presenta la siguiente estructura química:



Según el estado de la técnica, el alfa-bisabolol es una sustancia ampliamente usada en diversos productos cosméticos

o farmacéuticos como pasta de dientes, productos de limpieza de la piel y productos para el cuidado corporal, protectores solares, antitranspirantes, productos para el cuidado del cabello, productos para el tratamiento del acné y cremas hidratantes; aplicado a concentraciones que oscilan generalmente entre el 0,05 y el 0,30%.

- 5 El uso del alfa-bisabolol en el tratamiento y/o la disminución de los trastornos de los pacientes que padecen dermatitis y psoriasis se describió en la patente brasileña BRPI0303932 (NEO BORDER LTDA) y patente rumana R0115938 (MIHAILESCU C. GHEORGHE OFFENBAC), pero no demuestran eficacia. Adicionalmente, no existen otros estudios clínicos que demuestren la eficacia del compuesto alfa-bisabolol en el tratamiento de psoriasis.
- 10 La alantoína es un compuesto químico con la fórmula molecular $C_4H_6N_4O_3$, el nombre químico 2,5-dioxo-4-imidazolidinil-urea, y la siguiente estructura química:



- 15 La alantoína es un compuesto ampliamente usado en productos para el cuidado de la piel y cosméticos, con propiedades reconocidas en la renovación celular, queratolisis y mejora de la humectación e hidratación de la piel. La técnica anterior menciona que la alantoína puede: fomentar la proliferación celular acelerando la regeneración de la piel dañada; proporcionar una rápida epitelización en zonas de la piel dañadas o desgastadas; reducir los estados irritados de la piel y las asperezas; proporcionar una mayor capacidad de retención de humedad; y otras manifestaciones antiestéticas, haciendo que la piel sea lisa y flexible.

- El uso de la alantoína en el tratamiento tópico de la psoriasis se describió en la patente estadounidense n.º 3.043.745 (REED & CARNICK), que describe una loción que contiene el 2% de alantoína y extracto de alquitrán para el tratamiento de psoriasis; sin embargo, esta patente no presenta estudios que demuestren la eficacia del tratamiento. Por otra parte, los datos disponibles de la técnica anterior notifican que los estudios clínicos realizados no demuestran eficacia de la alantoína aislada en el tratamiento de psoriasis (Herdensstam, C.G.: Allantoin in the treatment of psoriasis: a Double blind study: Acta Derm-vener 1959, 39:216; Young, E.: Allantoin in treatment of psoriasis: Dermatologica 1973, 147: 338-341).

- 30 En composiciones de uso tópico, la penetración de principios activos farmacéuticos y cosméticos en la piel a nivel molecular es cada vez más importante para optimizar el sistema de liberación, liberación transdérmica y biodisponibilidad de los principios activos y, en última instancia, ayudar a obtener composiciones farmacéuticas que presentan capacidad de penetración ideal para el uso previsto, es decir, en las que los principios activos en la composición puedan penetrar fácilmente y alcanzar sólo la epidermis (acción tópica) o capas más profundas de la dermis y puedan presentar acción sistémica.

- Debido a dificultades experimentales para detectar la penetración de principios activos a través de la piel, la mayoría de los estudios usan métodos invasivos, como abrasión con esparadrapo y biopsias. La espectroscopía confocal de Raman ha demostrado recientemente ser un método de medición *in vivo* y *ex vivo*, no invasivo, que puede proporcionar información detallada, en tiempo real, sobre la composición de la piel (por ejemplo, factores de hidratación natural (NMF), lípidos, nivel de hidratación) y penetración cutánea, basándose en patrones conocidos y bien establecidos. Esta técnica no requiere ninguna preparación de la muestra y puede proporcionar nuevos datos sobre el procedimiento de administración de moléculas a la piel.

- 45 De acuerdo con datos de la técnica anterior, la piel se define como un conjunto de tejidos estratificados que cubren el cuerpo y tienen componentes estructurales y metabolitos que trabajan en sintonía con el entorno para mantener el equilibrio orgánico. Representa del 10 al 12% del peso corporal, y está caracterizada como el órgano más grande del cuerpo humano, con un área de aproximadamente 1,5 m² y un grosor promedio de 3 mm. Está compuesta por dos capas principales de tejido: dermis y epidermis. La dermis es la capa más interna de la piel que contiene numerosas estructuras incorporadas y está altamente vascularizada. La gran vascularización de la dermis permite que los fármacos que llegan a esta capa de la piel alcancen niveles sistémicos deseados o, en algunos casos, niveles no deseados.

- 55 Por encima de la dermis se encuentra la epidermis (capa más externa de la piel) que actúa como barrera que separa el entorno externo de la homeostasis interna. La epidermis está compuesta específicamente por el estrato córneo (SC) con una profundidad que oscila entre 0 y 20 µm y la epidermis viable con una profundidad que oscila entre 21 y 40 µm.

Con respecto al tratamiento de psoriasis, dermatitis atópica o eczema crónico, y enfermedades que afectan a la piel,

es de la mayor importancia que los principios activos, cuando se aplican por vía tópica, presenten mayor concentración en la epidermis y, en algunos casos, como en el uso de principios activos que presentan efectos adversos tóxicos (metotrexato), es muy importante que la penetración sólo sea eficaz a nivel de la epidermis, y no alcance capas más profundas de la dermis. Por lo tanto, según esta invención, los investigadores han desarrollado una composición farmacéutica tópica en forma de emulsión de aceite/agua que contiene la combinación de metotrexato, alfa-bisabolol y alantoína, en la que el metotrexato puede penetrar a través de la piel y alcanzar la epidermis mostrando eficacia, pero prácticamente sin absorción sistémica, eliminando prácticamente todos los efectos adversos observados en su uso sistémico.

Aunque existen documentos que describen el uso de principios activos en composiciones tópicas para el tratamiento de psoriasis, los resultados de estudios clínicos no son concluyentes sobre la eficacia de los tratamientos con estos principios activos solos o en asociaciones específicas.

Frente a la situación anterior, los tratamientos para psoriasis disponibles en el mercado, incluyendo los tópicos, no son eficaces para una cura definitiva, y el uso prolongado de algunos principios activos presenta efectos secundarios no deseados notables. Por tanto, en la búsqueda de nuevos tratamientos eficaces para la psoriasis, dermatitis atópica o eczemas crónicos, los inventores han desarrollado una formulación tópica estable, que presenta un perfil adecuado de seguridad y facilidad de administración, que contiene la combinación triple de metotrexato, alfa-bisabolol y alantoína. La composición desarrollada por los inventores puede reducir el efecto inflamatorio de la piel, incluso en los casos más graves, además de fomentar la hidratación de la piel, sin los efectos no deseados observados mediante absorción de metotrexato y el uso tópico de corticosteroides.

Breve descripción de la invención

La presente invención tiene por objetivo proporcionar una composición farmacéutica tópica que comprenda una combinación de metotrexato, alfa-bisabolol y alantoína; y su uso para tratar procesos inflamatorios de la piel, más específicamente para tratar psoriasis en placas (psoriasis vulgar), dermatitis atópica y eczemas crónicos.

Una primera realización de la invención se refiere a una composición que es una emulsión de aceite/agua a una razón de 10/90 a 45/55 en peso, más preferiblemente a una razón de 15/85 a 35/65, que comprende una combinación de desde el 0,05% hasta el 2% de monohidrato de metotrexato micronizado, desde el 0,1 hasta el 10% de alfa-bisabolol, además de contener desde el 0,1 hasta el 10% de alantoína y otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como: agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, agentes antioxidantes, agentes quelantes, agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes tensioactivos, vehículos acuosos y vehículos oleosos.

De forma particular, dicha realización de la invención se refiere a una composición tópica que comprende al menos: (a) una fase acuosa que consiste en del 0,01 al 0,5% de un agente antioxidante; del 0,01 al 1,0% de un agente quelante; del 1 al 20% de un agente humectante; y del 55 al 90% de vehículo acuoso; en peso total de la composición, y puede contener opcionalmente del 0,5 al 3,0% de agente acidificante; del 0,1 al 2,0% de agente alcalinizante; y del 0,1 al 1,5% de agente conservante; en peso total de la composición, y (b) una fase oleosa que consiste en del 5 al 20% de un agente emulsionante; del 0,5 al 5% de un agente tensioactivo; y del 1,0 al 10,0% de un vehículo oleoso; en peso total de la composición.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a la composición tópica para su uso en el tratamiento de psoriasis, dermatitis atópica y eczemas crónicos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir una composición farmacéutica para su uso tópico que comprende la combinación de metotrexato, alfa-bisabolol y alantoína.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: fragmento de piel obtenido por blefaroplastia.

Figura 2: fragmento de piel con aplicación del producto - prueba.

Figura 3: gráfico del resultado de la evaluación de la penetración de metotrexato a las 2 h, 6 h y 24 h después de la aplicación de la formulación 2 (emulsión 20/80).

Figura 4: gráfico del resultado de la evaluación de la penetración de metotrexato a las 2 h, 6 h y 24 h después de la aplicación de la formulación 1 (emulsión 30/70).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica tópica que comprende una combinación de metotrexato, alfa-bisabolol, alantoína y excipientes farmacéuticamente aceptables.

La alantoína comprendida en la composición de la presente invención puede usarse en un intervalo de desde el 0,1% hasta el 10% del peso total de la composición, estando preferiblemente presente al 1% del peso total de la composición.

5 El alfa-bisabolol comprendido en la composición de la presente invención puede usarse en un intervalo de desde el 0,1% hasta el 10% del peso total de la composición, estando preferiblemente presente al 2% del peso total de la composición.

10 Según la presente invención, el metotrexato comprendido en la composición puede estar en forma de base libre o sales o hidratos farmacéuticamente aceptables de la misma, usándose preferiblemente la forma monohidratada de metotrexato.

15 El metotrexato comprendido en la composición presenta partículas con tamaño definido, preferiblemente micronizado, teniendo el 100% de las partículas del metotrexato un tamaño de partícula con diámetro inferior a 30 μm , y más precisamente partículas con un tamaño de diámetro promedio de desde 2 μm hasta 10 μm .

20 El metotrexato comprendido en la composición puede usarse en un intervalo de desde el 0,05% hasta el 2% del peso total de la composición, estando preferiblemente presente a aproximadamente el 0,26% del peso total de la composición.

25 Los excipientes farmacéuticamente aceptables comprendidos en la composición de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, un agente acidificante, un agente alcalinizante, un agente antioxidante, un agente quelante, un agente conservante, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente tensioactivo, un vehículo acuoso y un vehículo oleoso.

30 Los ejemplos de agentes acidificantes incluyen, pero no se limitan a, ácido láctico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido tartárico y ácido glicólico. El agente acidificante puede estar presente a desde el 0,5% hasta el 3,0% del peso total de la composición. Preferiblemente, el agente acidificante es ácido láctico y está presente a desde el 1% hasta el 2% del peso total de la composición.

35 Los ejemplos de agentes alcalinizantes incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, dietanolamina, trietanolamina y monoetanolamina. El agente alcalinizante puede estar presente a desde el 0,1% hasta el 2,0% del peso total de la composición. Preferiblemente, el agente alcalinizante es hidróxido de sodio y está presente a desde el 0,1% hasta el 1% del peso total de la composición.

40 Los ejemplos de agentes antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), palmitato de ascorbilo, alfa-tocoferol (vitamina E), y mezclas de los mismos. El agente antioxidante puede estar presente a desde el 0,01% hasta el 0,5% del peso total de la composición. Preferiblemente, el agente oxidante es butilhidroxianisol (BHA) y está presente a desde el 0,01% hasta el 0,03% del peso total de la composición.

45 Los ejemplos de agentes quelantes incluyen, pero no se limitan a, edetato de disodio dihidratado (EDTA de disodio dihidratado), edetato de disodio (EDTA de disodio), ácido edético (EDTA), edetato de disodio y calcio dihidratado, edetato de potasio, edetato de sodio, edetato de trisodio y mezclas de los mismos. El agente quelante puede estar presente a desde el 0,01 hasta el 1,0% del peso total de la composición. Preferiblemente, el agente quelante es edetato de disodio dihidratado (EDTA de disodio dihidratado) y está presente a desde el 0,08% hasta el 0,16% del peso total de la composición.

50 Los ejemplos de agentes conservantes incluyen, pero no se limitan a, fenilpropanol, bronopol, butilparabeno, etilparabeno, imidazolidinil-urea, metilparabeno, fenoxietanol, y mezclas de los mismos. El agente conservante puede estar presente a desde el 0,1% hasta el 1,5% del peso total de la composición. Preferiblemente, el agente conservante es fenilpropanol y está presente en el intervalo de desde el 0,2% hasta el 0,5% del peso total de la composición.

55 Los ejemplos de agente humectante incluyen, pero no se limitan a, glicerol (glicerina), propilenglicol, sorbitol, trehalosa, triacetina, ciclometicona, y mezclas de los mismos. El agente humectante puede estar presente en la composición a desde el 1% hasta el 20% del peso total de la composición. Preferiblemente, el agente humectante es glicerina y está presente a desde el 8% hasta el 12% del peso total de la composición.

60 Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen, sin limitación, alcohol cetoestearílico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, carbómero (polímero de ácido acrílico), poloxaleno (poloxámero), cera autoemulsionante, estearato de polietilenglicol, diestearato de etilenglicol, diestearato de polietilenglicol, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo autoemulsionable, y mezclas de los mismos. El agente emulsionante puede estar presente a desde aproximadamente el 5% hasta
65 aproximadamente el 40% del peso total de la composición. Preferiblemente, el agente emulsionante es la mezcla de alcohol cetoestearílico y estearato de polietilenglicol y está preferiblemente presente en un intervalo de desde el 10

hasta el 20% del peso total de la composición.

Los ejemplos de agentes tensioactivos incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, estearato de sorbitano, diisoestearato de sorbitano, dioleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, sesquiestearato de sorbitano, triisoestearato de sorbitano, trioleato de sorbitano, triestearato de sorbitano, laurilsulfato de sodio, polisorbato, docusato de sodio, y mezclas de los mismos. El agente tensioactivo puede estar presente en el intervalo de desde el 0,5% hasta el 5% del peso total de la composición. Preferiblemente, el agente tensioactivo es la mezcla de monoestearato de sorbitano y polisorbato y está presente en el intervalo de desde el 0,5% hasta el 3% del peso total de la composición.

Los ejemplos de vehículos oleosos incluyen, pero no se limitan a, vaselina líquida (parafina líquida o aceite mineral), aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de canola, polietilenglicol, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, triglicéridos de cadena media, o mezclas de los mismos. El vehículo oleoso puede estar presente en el intervalo de desde el 1% hasta el 10% del peso total de la composición. Preferiblemente, el vehículo oleoso es vaselina líquida y está presente en el intervalo de desde el 1,5% hasta el 3% del peso total de la composición.

Según la presente invención, el vehículo acuoso es agua y puede estar presente en la composición en el intervalo de desde el 45% hasta el 90%, o más específicamente en cantidad suficiente para (csp) completar el 100% del peso total de la composición.

Las composiciones tópicas de la presente invención pueden estar en las formas farmacéuticas de crema, crema-gel o loción.

En otro aspecto de esta invención, la formulación tópica es una emulsión de aceite/agua, a una razón de 10/90 a 45/55 en peso. Preferiblemente, la composición de esta invención es una emulsión de aceite/agua a una razón de 15/85 a 35/65 que comprende del 0,05% al 2% de metotrexato, del 0,1 al 10% de alfa-bisabolol, desde el 0,1 hasta el 10% de alantoína y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Según la presente invención, la composición tópica en forma de emulsión de aceite/agua consiste en una fase oleosa y una fase acuosa.

La fase oleosa de la composición puede estar compuesta por, pero no se limita a, los siguientes excipientes: agente emulsionante, agente tensioactivo y vehículo oleoso.

La fase acuosa de la composición puede estar compuesta por, pero no se limita a, los siguientes excipientes: agente antioxidante, agente quelante, agente humectante y vehículo acuoso, y adicionalmente puede contener un agente acidificante, agentes alcalinizantes y un agente conservante.

En un aspecto más preferido, la fase acuosa de la composición consiste en del 0,01 al 0,5% de un agente antioxidante; del 0,01 al 1,0% de un agente quelante; del 1 al 20% de agente humectante; y del 45 al 90% de vehículo acuoso, en peso total de la composición. Adicionalmente se puede añadir a la fase acuosa del 0,5 al 3,0% de agente acidificante; del 0,1 al 2,0% de agente alcalinizante; y del 0,1 al 1,5% de agente conservante; en peso total de la composición.

En un aspecto más preferido la fase oleosa de la composición consiste en del 5 al 20% de agente emulsionante, del 0,5 al 5% de agente tensioactivo y del 1,0 al 10,0% de vehículo oleoso, en peso total de la composición.

Según esta invención, la composición farmacéutica tópica que comprende una combinación de metotrexato, alfa-bisabolol y alantoína se usa para tratar procesos inflamatorios de la piel, más específicamente para tratar psoriasis en placas (psoriasis vulgar), dermatitis atópica y eczemas crónicos. Esta composición puede usarse sola o en combinación con otras terapias sistémicas o tópicas.

Otra característica importante de la presente invención se refiere al hecho de que el metotrexato presente en la composición tópica presenta una rápida penetración en la piel y, después de 24 horas, ya no se detectan residuos de metotrexato en la piel a las profundidades de interés, tal como se describe en el ejemplo 3.

Otro aspecto importante de la presente invención se refiere al procedimiento para producir una composición tópica en forma de emulsión de aceite/agua tal como se describe en el ejemplo 1, que comprende las etapas de:

(a) preparar la fase oleosa, que comprende:

(i) mezclar los compuestos de la fase oleosa; y

(ii) calentar la mezcla hasta 60-75°C con agitación constante, hasta la completa fusión de los compuestos;

(b) preparar la fase acuosa, que comprende:

(i) mezclar los compuestos de la fase acuosa; y

(ii) calentar la mezcla hasta 60-75°C con agitación constante;

(c) incorporar alfa-bisabolol y alantoína a la fase oleosa;

(d) formación la crema, que comprende:

(i) incorporar la etapa "b" en la etapa "a", y

(ii) enfriar la masa hasta 35-45°C con agitación constante; y

(e) incorporar metotrexato con agitación constante.

Ejemplos

EJEMPLO 1: MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE LA COMPOSICIÓN

La preparación de composiciones de fórmula 1 o fórmula 2 (tabla 1) consiste en la preparación de fases acuosa y oleosa, formación de crema y la incorporación de metotrexato.

Tabla 1: Formulación

Componentes	Fórmula 1: O/W (30/70)	Fórmula 2: O/W (20/80)
Principios activos		
Alfa-bisabolol	2,00%	2,00%
Metotrexato monohidratado micronizado	0,26%	0,26%
Alantoína	1,00%	1,00%
Fase oleosa		
Componentes	Fórmula 1: O/W (30/70)	Fórmula 2: O/W (20/80)
Alcohol cetosteárilico	18,52%	11,64%
Estearato de PEG 40 (polietilenglicol)	1,35%	0,85%
Span 60 (monoestearato de sorbitano)	1,35%	0,85%
Polisorbato 80	2,70%	1,70%
Parafina líquida	2,70%	1,70%
Fase acuosa		
Ácido láctico	1,40%	1,60%
Hidróxido de sodio	0,40%	0,46%
Butilhidroxianisol	0,02%	0,02%
EDTA de disodio dihidratado (edetato de disodio dihidratado)	0,10%	0,11%
Fenilpropanol	0,40%	0,40%
Glicerina	9,00%	10,30%
Agua	csp 100%	csp 100%

(a) Preparación de la fase acuosa:

En recipiente apropiado:

- Mezclar agua con hidróxido de sodio y agitar cuidadosamente hasta la total disolución;

- Añadir ácido láctico y agitar hasta la total homogeneización;

- Añadir BHA y EDTA y agitar hasta la total disolución;

- Añadir glicerina y fenilpropanol, y agitar hasta la total homogeneización;

- Calentar la mezcla hasta 70°C; y

- Conservar.

(b) Preparación de la fase oleosa:

- Añadir los excipientes de la fase oleosa en un recipiente apropiado;

5 - Calentar la mezcla hasta 60-70°C, con agitación constante, hasta la completa homogeneización de los componentes; y

- Mantener la mezcla de la fase oleosa a una temperatura de 70°C, con agitación constante; y

10 - Conservar.

(c) Incorporación del alfa-bisabolol y de la alantoína:

- Añadir alantoína a la fase oleosa, con agitación constante, hasta la completa homogeneización;

15 - Posteriormente, añadir alfa-bisabolol a la fase oleosa, con agitación constante, hasta la completa homogeneización.

(d) Formación de crema:

20 - Incorporar la fase acuosa en la fase oleosa con agitación constante, a 70°C, hasta su completa homogeneización;

- Enfriar la mezcla hasta 40°C, con agitación constante, hasta que se forma la emulsión;

25 (e) Incorporación del metotrexato:

- Separar una parte de la crema previamente formada y conservar;

- Añadir lentamente metotrexato al resto de la crema previamente formada, hasta su completa incorporación;

30 - Añadir la crema que contiene metotrexato, el resto de la crema previamente formada, con agitación constante, hasta su completa homogeneización; y

- Enfriar la mezcla final hasta temperatura ambiente, con agitación constante.

35 EJEMPLO 2: EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA E INMUNOMODULADORA *IN VITRO*

En este estudio se evaluó el efecto de la formulación 1 (descrita en el ejemplo 1) en la síntesis de mediadores inflamatorios: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, prostaglandina E₂ (PGE₂), leucotrieno B₄ (LBT₄), interferón gama (IFN-gama) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) en cultivo de queratinocitos humanos en condición basal y estimulados con lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, a fin de simular la respuesta inflamatoria.

Se sembraron queratinocitos humanos (Cascade Biologics, EE.UU.) en frascos de 75 cm² (Corning Inc, EE.UU.), se cultivaron y se expandieron en un incubador húmedo hasta 37°C en presencia de CO₂, usando un medio de cultivo específico. Al alcanzar la confluencia, se sembraron las células en placas de 24 pocillos (Nunc, EE.UU.) para su incubación adicional con diluciones no tóxicas de la formulación 1, descrita en el ejemplo 1, y evaluación de los mediadores propuestos.

Se incubaron los cultivos celulares con diversas concentraciones no citotóxicas de la formulación 1, descritas en el ejemplo 1 (composiciones que contenían la combinación de metotrexato, alfa-bisabolol y alantoína) y con formulaciones de control que contenían la misma base usada para la formulación 1, pero, en este caso, cada composición de control sólo contenía un principio activo aislado (metotrexato o alfa-bisabolol). Las concentraciones evaluadas fueron del 0,0002; el 0,0001; y el 0,000025 y el 0,00005% (p/v).

Se mantuvieron las células en contacto con las diluciones de las formulaciones y LPS (Sigma, EE.UU.) durante 48 horas para recogida adicional del sobrenadante y del lisado celular. Como control positivo de la producción de mediadores, se mantuvieron las células en contacto sólo con LPS (Sigma, EE.UU.) en la misma cantidad administrada junto con las formulaciones (muestras), y como control basal se usaron células solas, sin la presencia de LPS o de las formulaciones.

Se realizó la cuantificación de mediadores inflamatorios (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN-gama y TNF-alfa) usando un kit de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA de tipo sándwich) disponible comercialmente. Y se realizó la cuantificación de mediadores PGE₂ y LBT₄ mediante un ensayo de unión de competencia de tipo ELISA. Los resultados se expresaron en pg/ml, calculados a partir de los valores de referencia obtenidos con una curva patrón construida con concentraciones conocidas de los mediadores de interés (tabla 2).

Tabla 2: Producción de mediadores inflamatorios

IL-1			
Basal	191,69 ± 23,66		
LPS	665,60 ± 57,17		
		Dilución: 0,0002	Dilución: 0,00005
Alfa-bisabolol		354,74 ± 37,03	313,43 ± 33,30
Metotrexato		187,35 ± 26,22	291,69 ± 34,42
Formulación 1		106,91 ± 8,90	102,56 ± 18,03
TNF- alfa			
Basal	13,23 ± 1,93		
LPS	22,54 ± 0,96		
		Dilución: 0,0002	Dilución: 0,00005
Alfa-bisabolol		8,00 ± 1,61	6,64 ± 0,32
Metotrexato		4,82 ± 0,32	17,09 ± 1,61
Formulación 1		2,77 ± 1,29	6,64 ± 0,96
IL-8			
Basal	23,26 ± 9,81		
LPS	102,13 ± 10,03		
		Dilución: 0,0002	Dilución: 0,00005
Alfa-bisabolol		28,90 ± 9,58	64,23 ± 13,00
Metotrexato		19,39 ± 8,00	39,07 ± 7,53
Formulación 1		18,58 ± 4,56	38,42 ± 6,16
IL-12			
Basal	779,50 ± 35,35		
LPS	1214,00 ± 88,39		
		Dilución: 0,0002	Dilución: 0,00005
Alfa-bisabolol		954,50 ± 70,71	979,50 ± 35,35
Metotrexato		1004,50 ± 70,71	1042,00 ± 53,03
Formulación 1		967,00 ± 53,03	954,50 ± 35,35
IL-10			
Basal	28,11 ± 4,35		
LPS	24,65 ± 1,08		
		Dilución: 0,0002	Dilución: 0,00005
Alfa-bisabolol		28,30 ± 1,36	27,15 ± 2,99
Metotrexato		23,11 ± 1,08	29,08 ± 1,36
Formulación 1		30,62 ± 2,45	24,46 ± 3,54
LTB4			
Basal	638,62 ± 119,40		
LPS	1361,59 ± 98,84		
		Dilución: 0,0002	Dilución: 0,00005
Alfa-bisabolol		648,55 ± 11,09	1083,83 ± 115,59
Metotrexato		543,82 ± 78,75	1282,15 ± 174,81
Formulación 1		597,07 ± 106,60	510,06 ± 142,00

Nota: Valores expresados en pg/ml y representan la media ± desviación estándar.

De acuerdo con los resultados obtenidos y descritos en la tabla 2, los inventores observaron que se produjo una acentuada reducción en la producción de IL-1, IL-8, TNF-alfa y LTB4 en comparación con la producción obtenida mediante estimulación con LPS. Es importante resaltar que la producción de estos mediadores fue inferior a la producción basal (células sin estímulos), lo cual puede conducir a la conclusión de que la formulación 1 presenta gran actividad inhibitoria de la producción de IL-1, IL-8, TNF-alfa y LTB4. Otro hecho importante observado fue un aumento en la producción de IL-10, una importante citocina antiinflamatoria.

Por tanto, basándose en los datos obtenidos y la actividad de los mediadores sometidos a prueba, los inventores concluyeron que la reducción acentuada observada para la producción de IL-1, IL-8 y principalmente de TNF-alfa, en asociación con el aumento de la producción de la citocina antiinflamatoria IL-10, puede ser una fuerte indicación de la eficacia de la composición en el tratamiento de psoriasis.

EJEMPLO 3: EVALUACIÓN EX-VIVO DE PENETRACIÓN CUTÁNEA POR EL MÉTODO DE RAMAN

Este estudio tenía como objetivo evaluar la penetración cutánea de metotrexato presente en la composición de esta invención, más específicamente de las formulaciones 1 y 2 descritas en el ejemplo 1.

La evaluación de la penetración de metotrexato se realizó mediante el método de Raman. El experimento consiste

en las etapas de:

- Obtener el fragmento de piel humana por blefaroplastia (figura 1);
- 5 • Higienizar el fragmento de piel con alcohol al 70% dos veces, seguido por un baño en un medio de cultivo específico, dos veces, para retirar cualquier alcohol al 70% residual;
- Aplicar el producto de prueba (formulaciones 1 y 2, ejemplo 1): 2 mg/cm² = 6 mg de muestra en un área de 3 cm². La aplicación se realiza sobre la superficie del estrato córneo (figura 2). Se sometieron a prueba las dos formulaciones descritas en el ejemplo 1;
- 10 • El fragmento de piel que contenía la composición permaneció en reposo durante 2 h, y luego se retiró el exceso de producto de prueba, de forma mecánica con ayuda de pinzas y gasas;
- 15 • Se realizaron lecturas después de 2 h, 6 h y 24 h desde la aplicación. A los intervalos de las lecturas, se mantuvo el fragmento de piel en un incubador de CO₂ (5%) a 37°C, sumergido en medio de cultivo. Parámetros de lectura evaluados: profundidad de hasta 40 µm (a partir de la detección de la superficie de la piel); lecturas cada 2 µm, después de la detección de la superficie de la piel.

20 De acuerdo con los resultados obtenidos (figura 3), se puede observar que, para la formulación 2, después de las primeras 2 horas de una única aplicación, se visualiza la presencia de metotrexato a diversas profundidades, entre 1 y 40 µm, lo que demuestra una rápida penetración de metotrexato, ya en los primeros minutos de aplicación. Este aumento inicial, dentro de la profundidad considerada, identifica la presencia significativa del producto en el estrato córneo (SC) y la epidermis viable. Después de las dos primeras horas de aplicación (T2h), los puntos más prominentes con respecto a la cantidad penetrada fueron: 2 µm (9,63%), 33 µm (12,43%) y 37 µm (10,02%). Otro dato interesante que se puede observar en este período (T2h) es que de la cantidad total de metotrexato aplicada a la piel (100%), sólo se encontró aproximadamente el 49,5% en el intervalo de profundidad evaluado (de 1 a 40 µm).

30 Después de 6 horas (T6h), como se esperaba, teniendo en cuenta los resultados obtenidos después de 2 horas (T2h), los niveles de metotrexato se redujeron en relación con el primer período en las capas superiores, pero comenzó a aumentar en capas más profundas, indicando una mayor penetración con el tiempo de contacto. Se detectó de manera significativa metotrexato entre las profundidades de 19 y 39 µm, lo que indica el final del estrato córneo (0-20 µm) hasta la epidermis viable (21-40 µm). Se observó un pico de metotrexato a 39 µm (17,30%). Esta profundidad corresponde a la epidermis viable, lo que destaca que el metotrexato alcanza capas más profundas de la epidermis, en las que debe estar necesariamente para realizar el efecto biológico esperado, es decir, evitar la proliferación celular descontrolada, común en pacientes que padecen psoriasis. En este caso, es importante resaltar que en este período de evaluación (T6h), más del 99% de la cantidad aplicada sobre la piel se encontró distribuido a lo largo de la profundidad medida en este estudio (de 1 a 40 µm). Esto indica que, después de un período de 6 horas, prácticamente todo el metotrexato aplicado sobre la piel había penetrado alcanzando sólo la epidermis, del cual aproximadamente el 92% estaba distribuido en el intervalo de la epidermis viable.

45 Para la formulación 1 descrita en el ejemplo 1, de acuerdo con los resultados obtenidos (figura 4), se puede observar que después de las primeras 2 horas de una única aplicación, se observa la presencia de metotrexato (marcador para la formulación denominada formulación 1) a diversas profundidades, entre 2 y 40 µm, lo que demuestra una rápida penetración de metotrexato en los primeros minutos tras la aplicación. Este aumento inicial, dentro de la profundidad considerada, identifica la presencia del producto en la epidermis viable. Después de las dos primeras horas de aplicación (T2h), los puntos más prominentes con respecto a la cantidad penetrada fueron: 26 µm (2,79%), 30 µm (8,00%) y 38 µm (7,09%). En este período (T2h), de la cantidad total de metotrexato aplicada a la piel (100%), sólo se encontró aproximadamente el 17,9% en el intervalo de profundidad evaluado (de 1 a 40 µm).

50 Después de 6 horas (T6h), los niveles de metotrexato aumentan, teniendo en cuenta los resultados obtenidos después de 2 h (T2h) en las capas más profundas, lo que indica una mayor penetración a medida que aumenta el tiempo de contacto. Se detectó metotrexato de manera significativa entre las profundidades de 20 y 40 µm, lo que indica el final del estrato córneo (de 0 a 20 µm) hasta la epidermis viable (de 21 a 40 µm). El pico de metotrexato se observó a 40 µm (15,73%). Esta profundidad corresponde a la epidermis viable, lo que destaca que, en la formulación 30/70, el metotrexato también alcanza capas más profundas de la epidermis, en las que debe estar necesariamente para realizar el efecto biológico esperado. Es importante resaltar que en este período de evaluación (T6h), aproximadamente el 47% de la cantidad total aplicada sobre la piel se distribuyó a lo largo de la profundidad medida en este estudio (de 1 a 40 µm). Esto indica que, después de un período de 6 h, menos del 50,0% del metotrexato total aplicado sobre la piel había penetrado, distribuyéndose en el intervalo de la epidermis viable.

60 Con el fin de evaluar el tiempo de residencia del metotrexato en la piel, se realizó una evaluación de los niveles de metotrexato después de 24 horas desde una única aplicación de las formulaciones 1 ó 2. De acuerdo con los resultados obtenidos, se puede observar que, para la formulación 2, después de 24 horas de la aplicación, sólo se

detectó un nivel residual de metotrexato en las capas superficiales de la piel, 1 μm (1,72%) (SC), y en la capa más profunda de la piel, 39 μm (0,62%) (epidermis viable). Por lo demás, para la formulación 1 no se identificó ningún nivel residual de metotrexato después de 24 horas. Estos resultados demuestran que, después de 24 horas desde una única aplicación de la formulación 1 ó 2 de metotrexato, ya no se encontraron porcentajes significativos de metotrexato en la piel, entre 1 y 40 μm de profundidad.

Basándose en estos resultados, se puede concluir que ambas formulaciones presentan penetración de metotrexato hasta capas de la epidermis, preferiblemente hasta la profundidad correspondiente a la epidermis viable, lo que demuestra que el metotrexato alcanza capas más profundas de la epidermis, en las que debe estar necesariamente para realizar el efecto biológico esperado, es decir, evitar la proliferación celular descontrolada, que es común en pacientes que padecen psoriasis.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica tópica caracterizada porque es una emulsión de aceite/agua a una razón de 10/90 a 45/55 en peso que comprende una combinación de:
 - (a) monohidrato de metotrexato micronizado desde el 0,05% hasta el 2% en peso total de la composición;
 - (b) alfa-bisabolol desde el 0,1 hasta el 10% en peso total de la composición;
 - (c) alantoína desde el 0,1 hasta el 10% en peso total de la composición; y
 - (d) excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. Composición farmacéutica tópica, según la reivindicación 1, caracterizada porque el metotrexato está en una forma micronizada con el 100% de las partículas teniendo un diámetro inferior a 30 μm .
3. Composición farmacéutica tópica, según la reivindicación 2, caracterizada porque el metotrexato está en una forma micronizada, con un diámetro promedio de las partículas con un tamaño preferido en el intervalo de desde 2 μm hasta 10 μm .
4. Composición farmacéutica tópica, según la reivindicación 1, caracterizada porque el metotrexato está a una concentración de desde el 0,1 hasta el 0,5% en peso total de la composición; el alfa-bisabolol está a una concentración de desde el 1 hasta el 4% en peso total de la composición y la alantoína está a una concentración de desde el 0,5 hasta el 3,0% en peso total de la composición.
5. Composición farmacéutica tópica, según la reivindicación 1, caracterizada porque los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en: agente acidificante, agente alcalinizante, agente antioxidante, agente quelante, agente conservante, agente humectante, agente emulsionante, agente tensioactivo, vehículo acuoso y vehículo oleoso.
6. Composición farmacéutica tópica, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque comprende al menos:
 - (a) una fase acuosa que consiste en un agente antioxidante, un agente quelante, un agente humectante y un vehículo acuoso, y que contiene opcionalmente un agente acidificante, un agente alcalinizante y un agente conservante; y
 - (b) una fase oleosa que consiste en un agente emulsionante, un agente tensioactivo y un vehículo oleoso.
7. Composición farmacéutica tópica, según la reivindicación 6, caracterizada porque comprende al menos:
 - (a) una fase acuosa que consiste en del 0,01 al 0,5% de agente antioxidante; del 0,01 al 1,0% de agente quelante; del 1 al 20% de agente humectante; y del 45 al 80% de un vehículo acuoso, en peso total de la composición, contiene opcionalmente: del 0,5 al 3,0% de agente acidificante; del 0,1 al 2,0% de agente alcalinizante; y del 0,1 al 1,5% de agente conservante; en peso total de la composición; y
 - (b) una fase oleosa que consiste en del 5 al 20% de agente emulsionante; del 0,5 al 5% de agente tensioactivo; y del 1,0 al 10,0% de vehículo oleoso; en peso total de la composición.
8. Composición farmacéutica tópica, según las reivindicaciones 6 y 7, caracterizada porque:
 - (a) el agente antioxidante se selecciona del grupo que consiste en: butilhidroxianisol (BHA), butilidroxitolueno (BHT), palmitato de ascorbilo, alfa-tocoferol (vitamina E) y mezclas de los mismos;
 - (b) el agente quelante se selecciona del grupo que consiste en edetato de disodio dihidratado (EDTA de disodio dihidratado), edetato de disodio (EDTA de disodio), ácido edético (EDTA), edetato de disodio y calcio dihidratado, edetato de potasio, edetato de sodio, edetato de trisodio y mezclas de los mismos;
 - (c) el agente humectante se selecciona del grupo que consiste en: glicerol, propilenglicol, sorbitol, trehalosa, triacetina, ciclometicona y mezclas de los mismos;
 - (d) el agente acidificante se selecciona del grupo que consiste en ácido láctico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido tartárico y ácido glicólico;
 - (e) el agente alcalinizante se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, dietanolamina, trietanolamina y monoetanolamina;

(f) el agente conservante se selecciona del grupo que consiste en: fenilpropanol, bronopol, butilparabeno, etilparabeno, imidazolidinil-urea, metilparabeno, fenoxietanol y mezclas de los mismos;

(g) el agente emulsionante se selecciona del grupo que consiste en: alcohol cetosteárilico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, carbómero (polímero del ácido acrílico), poloxaleno (poloxámero), cera auto-emulsionante, estearato de polietilenglicol, diestearato de etilenglicol, diestearato de polietilenglicol, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo auto-emulsionable, monoestearato de propilenglicol y mezclas de los mismos;

(h) el agente tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en: monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, estearato de sorbitano, diisoestearato de sorbitano, dioleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, sesquiesterato de sorbitano, triisoestearato de sorbitano, trioleato de sorbitano, laurilsulfato de sodio, polisorbato, docusato de sodio y mezclas de los mismos;

(i) el vehículo acuoso es agua; y

(j) el vehículo oleoso se selecciona del grupo que consiste en: vaselina líquida (parafina líquida o aceite mineral), aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de canola, polietilenglicol, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, triglicéridos de cadena media o mezclas de los mismos.

9. Composición farmacéutica tópica, según las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque está en la forma farmacéutica de crema, crema-gel o loción.

10. Composición farmacéutica tópica, según la reivindicación 7, caracterizada porque comprende al menos:

(a) una fase acuosa que consiste en del 0,01 al 0,5% de butilhidroxianisol (BHA); del 0,01 al 1,0% de edetato de disodio dihidratado (EDTA de disodio dihidratado); del 1 al 20% de glicerol; y del 45 al 80% de agua; en peso total de la composición, y contiene opcionalmente del 0,5 al 3,0% de ácido láctico; del 0,1 al 2,0% de hidróxido de sodio; y del 0,1 al 1,5% de fenilpropanol; en peso total de la composición, y

(b) una fase oleosa que consiste en del 5 al 20% de alcohol cetosteárilico y estearato de polietilenglicol; del 0,5 al 5% de monoestearato de sorbitano y polisorbato; y del 1,0 al 10,0% de vaselina líquida (parafina líquida o aceite mineral); en peso total de la composición.

11. Procedimiento para producir una composición farmacéutica tópica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende las etapas de:

(a) preparación de la fase oleosa que consiste en: (i) mezclar los compuestos de la fase oleosa; y (ii) calentar la mezcla hasta 60-75°C con agitación constante, hasta la completa fusión de los compuestos;

(b) preparación de la fase acuosa que consiste en: (i) mezclar los compuestos de la fase acuosa; y (ii) calentar la mezcla hasta 60-75°C con agitación constante;

(c) incorporación de alantoína y alfa-bisabolol a la fase oleosa;

(d) formación de una crema que consiste en (i) incorporación de la fase acuosa, de la etapa "b", en la fase oleosa, de la etapa "a", y (ii) enfriar la masa hasta 35-45°C, con agitación constante; y

(e) incorporación de metotrexato.

12. Procedimiento para producir una composición farmacéutica tópica, según la reivindicación 11, caracterizado porque la etapa de incorporación de metotrexato comprende las siguientes etapas:

(i) en una parte de crema previamente formada, añadir lentamente el metotrexato y agitar hasta la total incorporación del metotrexato;

(ii) añadir la parte de la crema que contiene el metotrexato al resto de la crema; y

(iii) enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente mediante agitación.

13. Composición farmacéutica tópica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de psoriasis, dermatitis atópica o eczemas crónicos.



FIGURA 1

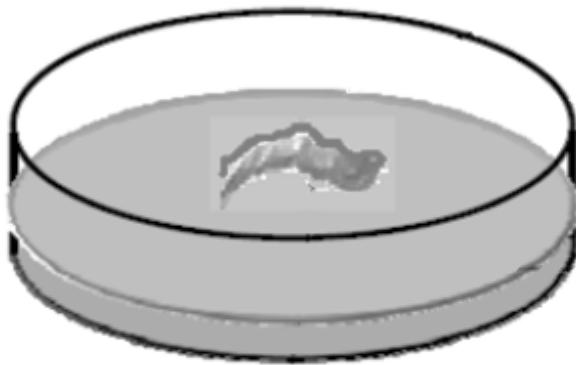


FIGURA 2

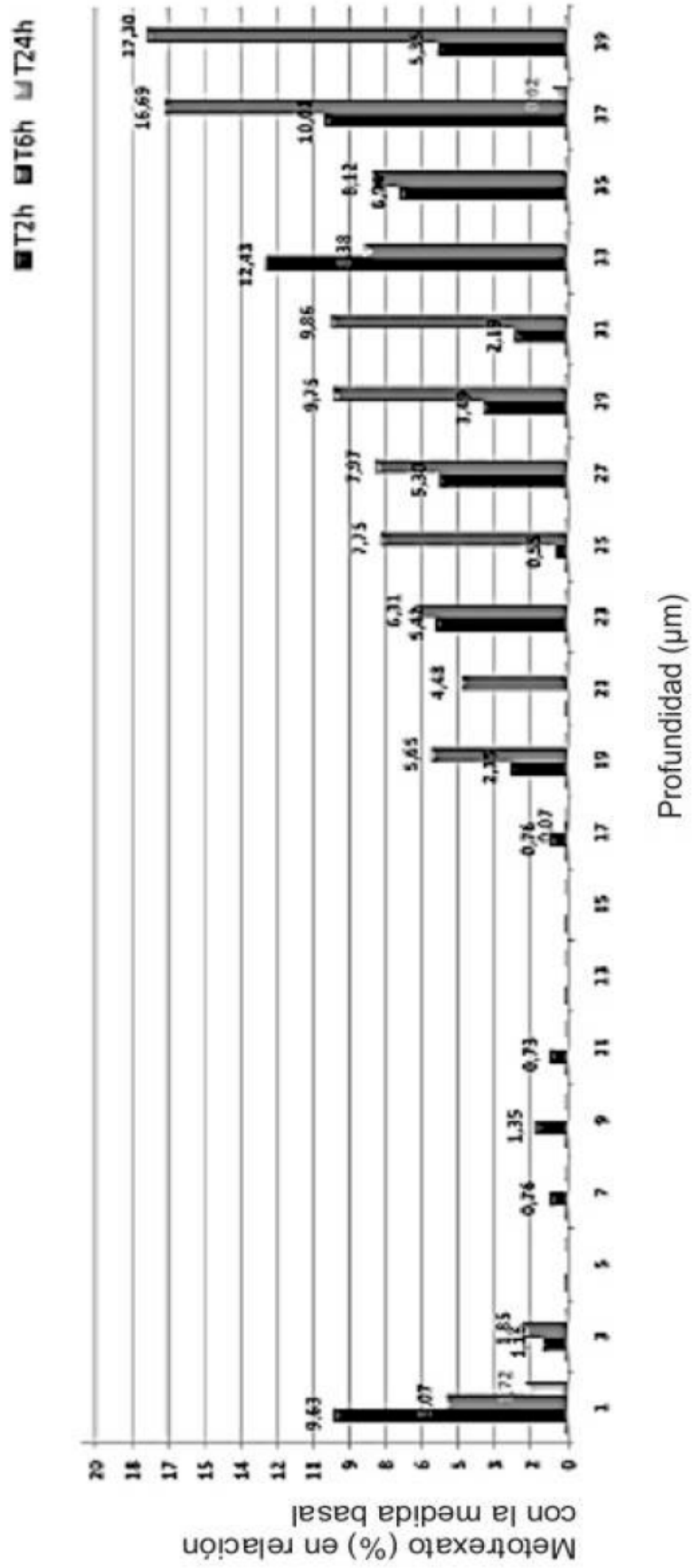


FIGURA 3

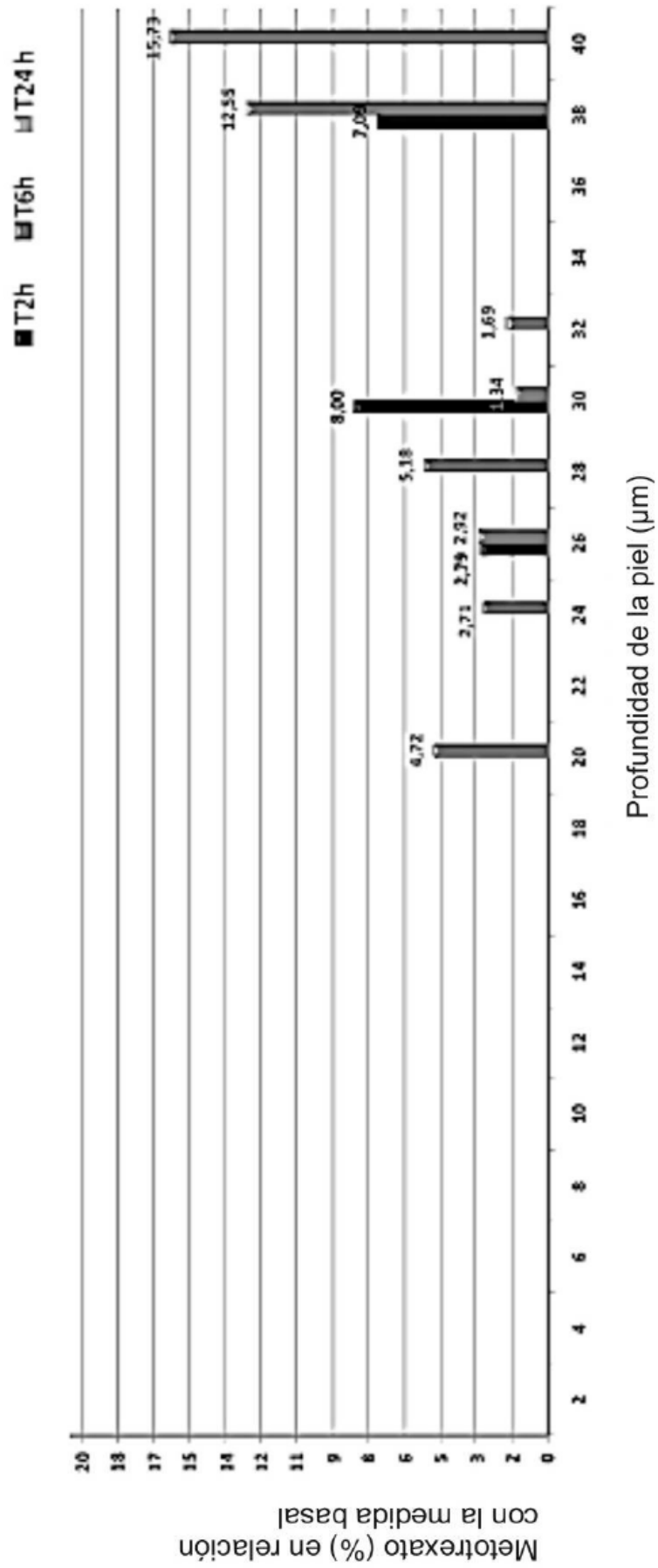


FIGURA 4