



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 910 085**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2012 E 20188822 (9)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2022 EP 3766489**

⑭ Título: **Composición farmacéutica acuosa semisólida que contiene tapentadol**

⑩ Prioridad:

**04.03.2011 US 201161449329 P
03.05.2011 EP 11003603**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2022

⑬ Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

⑭ Inventor/es:

**REINHOLD, ULRICH;
SCHILLER, MARC;
WULSTEN, EVA CORNELIA;
INGHELBRECHT, SABINE KARINE KATRIEN;
EMBRECHTS, ROGER CAROLUS AUGUSTA y
FEIL, ULRICH**

⑭ Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 910 085 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica acuosa semisólida que contiene tapentadol

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa semisólida que contiene tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo. La composición contiene además un conservante en una cantidad que, en ausencia de tapentadol, no conservaría suficientemente la composición farmacéutica según la Ph. Eur. En lo sucesivo, cualquier definición de composiciones que no contengan un conservante obedece a fines de información. Las composiciones que no contienen un conservante no se reivindican.

10 Tapentadol es un analgésico de acción central con un modo de acción doble, como agonista del receptor de opioides μ y como inhibidor de la recaptación de norepinefrina (véase T.M. Tschentke y col., Drugs of the future, 2006, 12, 1053-1061). Las formulaciones orales sólidas se conocen de la técnica anterior, p. ej., los documentos WO 02/67651, WO 03/035053, WO 2006/002886, WO 2007/128412, WO 2007/128413, WO 2008/110323, WO 2009/092601, WO 15 2009/067703 y US2010-272815. El documento WO 2008/110323 describe una composición para administración parenteral de 20 g de clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-ethyl-2-metilpropil)fenol en 1 L de agua para inyección que ha sido isotonizada mediante adición de NaCl.

20 Sin embargo, las formulaciones orales sólidas que contienen tapentadol no son satisfactorias en todos los aspectos y hay una demanda de formulaciones farmacéuticas que tengan ventajas en comparación con las formulaciones orales sólidas conocidas.

25 Por ejemplo, el dolor puede ser causado por un efecto tópico que no requiere tratamiento sistémico. En este caso, los efectos secundarios sistémicos se pueden evitar cuando se aplica tapentadol tópica y/o localmente. Habitualmente, el fármaco se puede aplicar directamente a la fuente del dolor en una dosis alta, manteniendo de ese modo la carga para todo el organismo en un mínimo. Por consiguiente, hay una demanda de formulaciones farmacéuticas que contengan tapentadol para administración tópica y/o local.

30 La estabilidad del principio activo en el producto final es una cuestión importante para el formulador. En general, las sustancias farmacéuticas son menos estables en medios acuosos que las formulaciones sólidas, y es importante estabilizar y conservar correctamente las formulaciones acuosas líquidas tales como soluciones, suspensiones, y emulsiones. Se pueden producir reacciones ácido-base, catálisis ácidas o básicas, oxidación y reducción en estos productos. Estas reacciones pueden surgir de interacciones de sustancias farmacológicas-ingredientes, ingrediente-ingrediente o interacciones de envase-producto. Para los compuestos sensibles al pH, cualquiera de estas 35 interacciones puede alterar el pH y causar precipitación.

Las sustancias farmacéuticas lábiles oxidativas o vitaminas, aceites esenciales, y prácticamente todas las grasas y aceites se pueden oxidar por autooxidación. Tales reacciones pueden ser iniciadas por el calor, la luz, peróxidos, u otros compuestos lábiles o metales pesados tales como cobre o hierro.

40 El efecto de los oligoelementos metálicos se puede minimizar usando agentes quelantes tales como EDTA. Los antioxidantes pueden retardar o retrasar la oxidación reaccionando rápidamente con los radicales libres a medida que se forman (extinción). Los antioxidantes habituales incluyen propilo, octilo y dodecilésteres de ácido gálico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico, ascorbato de sodio, monotioglicerol, 45 metabisulfito de potasio o sodio, ácido propiónico, galato de propilo, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, y los tocoferoles o vitamina E.

50 Además de la estabilización de los preparados farmacéuticos frente a la degradación química y física, los preparados líquidos y semisólidos, particularmente los preparados de múltiples dosis, normalmente se deben proteger contra la contaminación microbiana. Al contrario que los preparados sólidos, las soluciones acuosas, los jarabes, las emulsiones, y las suspensiones proporcionan a menudo medios de cultivo excelentes para microorganismos tales como mohos, levaduras y bacterias (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*). La contaminación por estos microorganismos se puede producir durante la fabricación o cuando se toma una dosis de una formulación de múltiples dosis. El crecimiento de los microorganismos 55 se produce cuando está presente en la formulación una cantidad suficiente de agua. Los sistemas bifásicos del tipo Ac/Ag son especialmente propensos a ser excelentes caldos de cultivos para microorganismos.

60 Los preparados oftálmicos e inyectables habitualmente se esterilizan en autoclave o por filtración. Sin embargo, muchos de ellos requieren la presencia de un conservante antimicrobiano para mantener condiciones asépticas durante su periodo de validez indicado, específicamente para preparados de múltiples dosis.

65 Cuando se requiere un conservante, su selección se basa en varias consideraciones, en particular el punto de uso, ya sea interno, externo u oftálmico (para conocer más detalles puede remitirse a, p. ej., Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Muchas formulaciones líquidas y semisólidas, particularmente formulaciones de múltiples dosis y/o formulaciones de

Ac/Ag, contienen parabenos como conservantes, p. ej., metilparabeno (metil-4-hidroxibenzoato) y propilparabeno (propil-4-hidroxibenzoato). Por ejemplo, en la República Federal de Alemania, las formulaciones semisólidas que contienen analgésicos tales como ibuprofeno y parabenos se comercializan con las marcas comerciales Dolgit®, Ibutop® y Elacur®.

5

Debido al número de excipientes y aditivos en las formulaciones farmacéuticas, se recomienda que todos los ingredientes se enumeren en el envase para reducir los riesgos que afrontan los pacientes hipersensibles cuando se administran estos productos.

- 10 Otras formulaciones farmacéuticas comercializadas contienen ácido sórbico o su sal de potasio (p. ej., Mobilat®) o cloruro de benzalconio como conservante. Recientemente, se describieron efectos secundarios como consecuencia de lesiones en la mucosa causadas por el cloruro de benzalconio y sorbato de potasio (véase C.Y. Ho y col., Am J Rhinol. 2008, 22(2), 125-9). En lo que respecta a las reacciones de hipersensibilidad de los conservantes en las terapias oftálmicas tópicas, los amonio cuaternarios (cloruro de benzalconio) están habitualmente asociados con 15 reacciones tóxicas irritantes, mientras que los compuestos organomercuriales (timerosal) y los alcoholes (clorobutanol) tienen asociaciones altas, respectivamente, con respuestas alérgicas (véase J. Hong y col., Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009, 9(5), 447-53). Los parabenos han estado implicados en numerosos casos de sensibilidad de contacto asociados con exposición cutánea (véase M.G. Soni y col., Food Chem Toxicol. 2001, 39(6), 513-32) y se ha descrito que ejercen una actividad estrogénica débil (véase S. Oishi, Food Chem Toxicol. 2002, 40(12), 1807-13 y M.G. Soni 20 y col., Food Chem Toxicol. 2005, 43(7), 985-015).

Debido a estos efectos secundarios no deseados de los conservantes conocidos, es deseable proporcionar formulaciones farmacéuticas para administración tópica y/o local que presenten un periodo de validez suficiente en ausencia de conservantes, o al menos en presencia de cantidades comparativamente bajas de los mismos.

25

Un objetivo de la invención es proporcionar formulaciones farmacéuticas de tapentadol que tienen ventajas sobre las formulaciones farmacéuticas de la técnica anterior. Las formulaciones farmacéuticas no deben tener los efectos secundarios de los conservantes anteriores que se observan habitualmente con las formulaciones farmacéuticas que contienen conservantes, tales como reacciones alérgicas, y deben ser adecuadas para la administración tópica y/o 30 local de tapentadol.

Este objetivo ha sido conseguido por la materia de las reivindicaciones de patente.

Sorprendentemente, se ha encontrado que tapentadol como tal presenta propiedades conservantes y, por tanto, 35 cuando se formulan composiciones comparativamente lábiles, particularmente composiciones líquidas o semisólidas acuosas, los conservantes pueden ser omitidos por completo, o al menos necesitan estar presentes en cantidades comparativamente bajas, con el fin de conseguir el periodo de validez indicado.

La Figura 1 representa las curvas de viscosidad de las composiciones inventivas I-1 e I-2 medidas a 25 °C por medio 40 de un viscosímetro rotatorio.

Un primer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa semisólida que contiene tapentadol.

45 El término "composición farmacéutica" incluye cualquier preparado o formulación farmacéutica que está personalizada para ser administrada a un ser humano o un animal.

A los efectos de la memoria descriptiva, el término "tapentadol" incluye la base libre ((1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol), así como cualquier sal fisiológicamente aceptable de la misma, particularmente el clorhidrato 50 (clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol). Por tanto, a menos que se indique expresamente de otro modo, el término "tapentadol" no solo se refiere a la base libre, sino también a cualquier sal fisiológicamente aceptable. Además, a menos que se indique expresamente de otro modo, todas las cantidades, contenidos y concentraciones son equivalentes en lo que se refiere a la base libre de tapentadol.

55 En una realización preferida, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de 0,01 a 50 % en peso, más preferiblemente 0,05 a 45 % en peso, aún más preferiblemente 0,1 a 40 % en peso, incluso más preferiblemente 0,5 a 35 % en peso, lo más preferiblemente 1,0 a 30 % en peso y en particular 5,0 a 25 % en peso, basado en el peso total de la composición.

60 En otra realización preferida, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de 0,0001 a 5,0 % en peso, más preferiblemente 0,0005 a 4,5 % en peso, aún más preferiblemente 0,001 a 4,0 % en peso, incluso más preferiblemente 0,005 a 3,5 % en peso, lo más preferiblemente 0,01 a 3,0 % en peso y en particular 0,05 a 2,5 % en peso, basado en el peso total de la composición. En una realización preferida, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de 0,01 a 3,0 % en peso, más preferiblemente 0,05 a 2,8 % en peso, aún más preferiblemente 0,1 % en peso a 2,6 % en 65 peso, incluso más preferiblemente 0,2 % a 2,4 % en peso, lo más preferiblemente 0,3 a 2,2 % en peso y en particular 0,4 % a 2,0 % en peso, basado en el peso total de la composición.

Preferiblemente, el contenido de tapentadol es igual o inferior a 5,0 % en peso, basado en el peso total de la composición.

5 En una realización preferida, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de $0,4 \pm 0,35$ % en peso, más preferiblemente $0,4 \pm 0,3$ % en peso, aún más preferiblemente $0,4 \pm 0,2$ % en peso, incluso más preferiblemente $0,4 \pm 0,15$ % en peso, lo más preferiblemente $0,4 \pm 0,1$ % en peso y en particular $0,4 \pm 0,05$ % en peso, basado en el peso total de la composición.

10 En otra realización preferida, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de $0,6 \pm 0,5$ % en peso, más preferiblemente $0,6 \pm 0,4$ % en peso, aún más preferiblemente $0,6 \pm 0,3$ % en peso, incluso más preferiblemente $0,6 \pm 0,2$ % en peso, lo más preferiblemente $0,6 \pm 0,1$ % en peso y en particular $0,6 \pm 0,05$ % en peso, basado en el peso total de la composición.

15 En otra realización preferida más, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de $0,8 \pm 0,6$ % en peso, más preferiblemente $0,8 \pm 0,5$ % en peso, aún más preferiblemente $0,8 \pm 0,4$ % en peso, incluso más preferiblemente $0,8 \pm 0,3$ % en peso, lo más preferiblemente $0,8 \pm 0,2$ % en peso y en particular $0,8 \pm 0,1$ % en peso, basado en el peso total de la composición.

20 En otra realización preferida más, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de $1,0 \pm 0,9$ % en peso, más preferiblemente $1,0 \pm 0,7$ % en peso, aún más preferiblemente $1,0 \pm 0,5$ % en peso, incluso más preferiblemente $1,0 \pm 0,3$ % en peso, lo más preferiblemente $1,0 \pm 0,2$ % en peso y en particular $1,0 \pm 0,1$ % en peso, basado en el peso total de la composición.

25 En una realización preferida adicional, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de $1,2 \pm 1,0$ % en peso, más preferiblemente $1,2 \pm 0,8$ % en peso, aún más preferiblemente $1,2 \pm 0,6$ % en peso, incluso más preferiblemente $1,2 \pm 0,4$ % en peso, lo más preferiblemente $1,2 \pm 0,2$ % en peso y en particular $1,2 \pm 0,1$ % en peso, basado en el peso total de la composición.

30 En una realización preferida, el contenido de tapentadol asciende a al menos 0,05, al menos 0,10 o al menos 0,15 % en peso, más preferiblemente al menos 0,20, al menos 0,25 o al menos 0,30 % en peso, aún más preferiblemente al menos 0,35, al menos 0,40 o al menos 0,45 % en peso, incluso más preferiblemente al menos 0,50, al menos 0,55 o al menos 0,60 % en peso, lo más preferiblemente al menos 0,65, al menos 0,70 o al menos 0,75 % en peso y en particular al menos 0,80, al menos 0,85 o al menos 0,90 % en peso, basado en el peso total de la composición.

35 Preferiblemente, el tapentadol está homogéneamente distribuido en la composición según la invención. Los contenidos de tapentadol de dos segmentos de la composición que tienen un volumen de 0,1 mL cada uno, se desvían entre sí en preferiblemente no más de ± 10 %, más preferiblemente no más de $\pm 7,5$ %, aún más preferiblemente no más de $\pm 5,0$ %, lo más preferiblemente no más de $\pm 2,5$ % y en particular no más de $\pm 1,0$ %.

40 Preferiblemente, la composición según la invención está caracterizada por una distribución de densidad comparativamente homogénea. Preferiblemente, las densidades de dos segmentos de la composición farmacéutica que tienen un volumen de 0,1 mL cada uno se desvían entre sí en no más de ± 10 %, más preferiblemente no más de $\pm 7,5$ %, aún más preferiblemente no más de $\pm 5,0$ %, lo más preferiblemente no más de $\pm 2,5$ % y en particular no más de $\pm 1,0$ %.

50 La composición según la invención es acuosa. A los efectos de la memoria descriptiva, el término "acuoso/a" significa que su contenido de agua es preferiblemente superior al contenido de agua habitual de las composiciones farmacéuticas sólidas que se humidifican a partir de la atmósfera debido a las propiedades higroscópicas más o menos pronunciadas de sus constituyentes.

55 Preferiblemente, el contenido de agua de la composición es al menos 0,5 % en peso, más preferiblemente al menos 1,0 % en peso, aún más preferiblemente al menos 2,0 % en peso, incluso más preferiblemente al menos 3,0 % en peso, lo más preferiblemente al menos 4,0 % en peso y en particular al menos 5,0 % en peso, basado en el peso total de la composición.

60 En una realización preferida, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 35 ± 30 % en peso, más preferiblemente 35 ± 25 % en peso, aún más preferiblemente 35 ± 20 % en peso, incluso más preferiblemente 35 ± 15 % en peso, lo más preferiblemente 35 ± 10 % en peso y en particular 35 ± 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

65 En otra realización preferida, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 45 ± 30 % en peso, más preferiblemente 45 ± 25 % en peso, aún más preferiblemente 45 ± 20 % en peso, incluso más preferiblemente 45 ± 15 % en peso, lo más preferiblemente 45 ± 10 % en peso y en particular 45 ± 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En otra realización preferida más, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 55 ± 30 % en peso, más preferiblemente 55 ± 25 % en peso, aún más preferiblemente 55 ± 20 % en peso, incluso más preferiblemente 55 ± 15 % en peso, lo más preferiblemente 55 ± 10 % en peso y en particular 55 ± 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

- 5 En otra realización preferida más, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 65 ± 30 % en peso, más preferiblemente 65 ± 25 % en peso, aún más preferiblemente 65 ± 20 % en peso, incluso más preferiblemente 65 ± 15 % en peso, lo más preferiblemente 65 ± 10 % en peso y en particular 65 ± 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.
- 10 10 La composición farmacéutica según la invención es semisólida a temperatura ambiente. Un experto en la materia sabe cómo distinguir las composiciones farmacéuticas semisólidas de las composiciones farmacéuticas sólidas y de las composiciones farmacéuticas líquidas. El término "semisólido/a" está bien aceptado en la técnica. A los efectos de la memoria descriptiva, el término "semisólido/a" tiene preferiblemente el significado como se usa en la Ph. Eur.
- 15 15 Preferiblemente, el preparado semisólido se vuelve líquido a una temperatura de como máximo 100 °C, más preferiblemente de como máximo 95 °C, aún más preferiblemente de como máximo 90 °C, incluso más preferiblemente de como máximo 85 °C, lo más preferiblemente de como máximo 80 °C y en particular de como máximo 75 °C.
- 20 20 Según la Ph. Eur., los preparados semisólidos se pueden dividir sistemáticamente en pomadas (pomadas hidrófobas, hidrófilas y de absorción), cremas (hidrófobas e hidrófilas), geles (hidrófobos e hidrófilos), pastas, cataplasmas y apósitos. Por tanto, la composición según la invención se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en pomadas, cremas, geles, pastas, cataplasmas y apósitos.
- 25 25 Las pomadas son preparados semisólidos a base de lípidos que no contienen necesariamente una fase acuosa y parecen homogéneas. En términos simplificados, se caracterizan como preparados monofásicos, aunque pueden estar dispersas partículas líquidas y/o sólidas en las mismas. Las formulaciones básicas habituales para pomadas hidrófobas contienen parafina dura, parafina blanda, aceites vegetales, grasas animales, aceites hidrogenados, 30 materiales oleosos sintéticos, glicéridos parcialmente sintéticos y/o ceras. Las pomadas hidrófobas solo pueden absorber cantidades pequeñas de agua. Las pomadas hidrófilas y las pomadas de absorción contienen además emulsionantes que aumentan su potencia para absorber agua. Las pomadas hidrófilas están basadas en formulaciones que son solubles en agua. A menudo contienen un polietilenglicol.
- 35 35 Las cremas son sistemas bifásicos o multifásicos que contienen una fase acuosa y una lipídica. A menudo tienen un aspecto opaco en comparación con las pomadas translúcidas. Las cremas contienen al menos un tensioactivo (emulsionante) cuya hidrofilidad determina si la crema es hidrófoba (p. ej., tipo ag/ac), hidrófila (p. ej., tipo ac/ag) o ambifílica. Las características de las fases de una crema a menudo son complejas. Por ejemplo, las cremas pueden contener más fases que solo la fase acuosa y la lipídica, p. ej., una fase acuosa y dos fases lipídicas. O pueden 40 contener además partículas sólidas o la propia fase lipídica puede ser sólida. Por lo tanto, las cremas normalmente no se clasifican como emulsiones. Sin embargo, pueden denominarse emulsoïdes.
- 45 Los geles son sistemas semisólidos en los que un líquido es solidificado por un agente gelificante que forma una red reticulada tridimensional dentro del líquido. El líquido puede ser acuoso (gel hidrófobo, oleogel) o a base de lípidos (gel hidrófilo, hidrogel). Los geles habitualmente no presentan flujo cuando están en estado de equilibrio.
- 50 Las cremas y pomadas también pueden contener agentes espesantes y la clasificación no es en todos y cada uno de los casos inequívoca. Por ejemplo, hay sistemas semisólidos que se pueden clasificar como cremas de tipo ac/ag o hidrogeles y, por tanto, también se denominan geles de emulsión.
- 55 En la jerga habitual, los preparados multifásicos acuosos de flujo libre que son suspensiones de partículas sólidas en disolventes o emulsiones hidrófilos también se denominan lociones.
- 60 Preferiblemente, la composición según la invención se selecciona del grupo que consiste en pomadas, cremas, magmas, geles, emulsiones, suspensiones, lociones, linimentos, pastas, cataplasmas, geles de suspensión y geles de emulsión.
- En una realización preferida, la composición según la invención es un preparado de emulsoide tal como una crema o loción.
- 65 65 El preparado de emulsoide puede ser hidrófilo, hidrófobo o anfifílico.

A los efectos de la memoria descriptiva, el término “preparado de emulsoide hidrófilo” se referirá a cualquier preparado de emulsoide en el que la fase acuosa representa la fase externa, lo que incluye preparados bifásicos del tipo ag/ac y preparados multifásicos del tipo ag/ac/ag.

5 A los efectos de la memoria descriptiva, el término “preparado de emulsoide hidrófobo” se referirá a cualquier preparado de emulsoide bifásico en el que la fase lipídica representa la fase externa, lo que incluye preparados bifásicos del tipo ag/ac.

Preferiblemente, el preparado de emulsoide es hidrófilo. En particular, el preparado de emulsoide es del tipo ac/ag 10 (aceite en agua) o del tipo ag/ac/ag (preparado de emulsoide de ag/ac en agua).

En otra realización preferida, la composición según la invención es un preparado de suspensoide, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en suspensiones de liberación prolongada, geles y magmas, y lociones.

15 En una realización preferida, la composición acuosa según la invención es una formulación monofásica. En otra realización preferida, la composición según la invención es una formulación bifásica o multifásica.

Preferiblemente, la composición contiene al menos una fase acuosa y al menos una fase lipídica.

20 En una realización preferida, la fase acuosa y la fase lipídica forman un sistema bicoherente.

En otra realización preferida, la fase acuosa y la fase lipídica forman un sistema de emulsoide o suspensoide, en el que estas pueden estar presentes independientemente como fase dispersa y/o fase coherente.

25 En caso de que el sistema de emulsoide contenga una fase sólida, pueden estar presentes dos o tres fases coherentes. Por ejemplo, la fase lipídica puede estar dispersa en una fase acuosa y contener una segunda fase acuosa dispersa en la misma (tipo ag/ac/ag).

Preferiblemente, el sistema de emulsoide contiene al menos una fase coherente acuosa.

30 La composición farmacéutica acuosa semisólida según la invención contiene tapentadol.

Preferiblemente, el tapentadol está disperso en la composición. En particular, el tapentadol está disuelto en una fase acuosa, la cual puede representar indistintamente la monofase de la composición o ser parte de un sistema multifásico.

35 En una realización preferida, la fase acuosa de la composición tiene un valor de pH de al menos 5,50, más preferiblemente al menos 5,75, aún más preferiblemente al menos 6,00, incluso más preferiblemente al menos 6,25, todavía más preferiblemente al menos 6,50, lo más preferiblemente al menos 6,75 y en particular al menos 7,00.

40 En una realización preferida, el valor de pH de la fase acuosa de la composición es al menos 5,4, más preferiblemente al menos 5,5, aún más preferiblemente al menos 5,6, incluso más preferiblemente al menos 5,7, lo más preferiblemente al menos 5,8 y en particular al menos 5,9.

45 Preferiblemente, el valor de pH está dentro del intervalo de 5,4 a 6,5, más preferiblemente 5,5 a 6,3, aún más preferiblemente 5,4 a 6,0.

En una realización preferida, el valor de pH está dentro del intervalo de $5,7 \pm 0,3$, más preferiblemente $5,7 \pm 0,25$, aún más preferiblemente $5,7 \pm 0,2$, lo más preferiblemente $5,7 \pm 0,15$ y en particular $5,7 \pm 0,1$.

50 En una realización preferida, el valor de pH está dentro del intervalo de $6,0 \pm 0,6$, más preferiblemente $6,0 \pm 0,5$, aún más preferiblemente $6,0 \pm 0,4$, incluso más preferiblemente $6,0 \pm 0,3$, lo más preferiblemente $6,0 \pm 0,2$ y en particular $6,0 \pm 0,1$.

55 En una realización preferida, el valor de pH está dentro del intervalo de $6,5 \pm 1,0$, más preferiblemente $6,5 \pm 0,9$, aún más preferiblemente $6,5 \pm 0,8$, incluso más preferiblemente $6,5 \pm 0,7$, todavía más preferiblemente $6,5 \pm 0,6$ o $6,5 \pm 0,5$, lo más preferiblemente $6,5 \pm 0,4$ o $6,5 \pm 0,3$ y en particular $6,5 \pm 0,2$ o $6,5 \pm 0,1$.

60 En una realización preferida, el valor de pH está dentro del intervalo de $7,0 \pm 1,4$ o $7,0 \pm 1,3$, más preferiblemente $7,0 \pm 1,2$ o $7,0 \pm 1,1$, aún más preferiblemente $7,0 \pm 1,0$ o $7,0 \pm 0,9$, incluso más preferiblemente $7,0 \pm 0,8$ o $7,0 \pm 0,7$, todavía más preferiblemente $7,0 \pm 0,6$ o $7,0 \pm 0,5$, lo más preferiblemente $7,0 \pm 0,4$ o $7,0 \pm 0,3$ y en particular $7,0 \pm 0,2$ o $7,0 \pm 0,1$.

65 En una realización preferida, el valor de pH está dentro del intervalo de $7,5 \pm 1,4$ o $7,5 \pm 1,3$, más preferiblemente $7,5 \pm 1,2$ o $7,5 \pm 1,1$, aún más preferiblemente $7,5 \pm 1,0$ o $7,5 \pm 0,9$, incluso más preferiblemente $7,5 \pm 0,8$ o $7,5 \pm 0,7$, todavía más preferiblemente $7,5 \pm 0,6$ o $7,5 \pm 0,5$, lo más preferiblemente $7,5 \pm 0,4$ o $7,5 \pm 0,3$ y en particular $7,5 \pm 0,2$ o $7,5 \pm 0,1$.

En una realización preferida, el valor de pH está dentro del intervalo de $8,0 \pm 1,4$ o $8,0 \pm 1,3$, más preferiblemente $8,0 \pm 1,2$ o $8,0 \pm 1,1$, aún más preferiblemente $8,0 \pm 1,0$ o $8,0 \pm 0,9$, incluso más preferiblemente $8,0 \pm 0,8$ o $8,0 \pm 0,7$, todavía más preferiblemente $8,0 \pm 0,6$ o $8,0 \pm 0,5$, lo más preferiblemente $8,0 \pm 0,4$ o $8,0 \pm 0,3$ y en particular $8,0 \pm 0,2$

5 o $8,0 \pm 0,1$.

En una realización preferida, el valor de pH está dentro del intervalo de $8,5 \pm 1,4$ o $8,5 \pm 1,3$, más preferiblemente $8,5 \pm 1,2$ o $8,5 \pm 1,1$, aún más preferiblemente $8,5 \pm 1,0$ o $8,5 \pm 0,9$, incluso más preferiblemente $8,5 \pm 0,8$ o $8,5 \pm 0,7$, todavía más preferiblemente $8,5 \pm 0,6$ o $8,5 \pm 0,5$, lo más preferiblemente $8,5 \pm 0,4$ o $8,5 \pm 0,3$ y en particular $8,5 \pm 0,2$

10 o $8,5 \pm 0,1$.

Sorprendentemente, se ha encontrado que tapentadol presenta un efecto antimicrobiano dependiente del pH. Por tanto, el valor de pH de la fase acuosa de la composición según la invención se ajusta preferiblemente a un valor dentro del intervalo fisiológicamente aceptable en el que se maximiza el efecto antimicrobiano de tapentadol.

15

En una realización preferida, la concentración de tapentadol es igual o inferior a 20 mg/mL, basada en el volumen total de todas las fases acuosas en la composición.

En una realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $17,5 \pm 6$ mg/mL, más

20 preferiblemente $17,5 \pm 5$ mg/mL, aún más preferiblemente $17,5 \pm 4$ mg/mL, incluso más preferiblemente $17,5 \pm 3$ mg/mL, lo más preferiblemente $17,5 \pm 2$ mg/mL y en particular $17,5 \pm 1$ mg/mL, basada en el volumen total de todas las fases acuosas en la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 15 ± 6 mg/mL, más

25 preferiblemente 15 ± 5 mg/mL, aún más preferiblemente 15 ± 4 mg/mL, incluso más preferiblemente 15 ± 3 mg/mL, lo más preferiblemente 15 ± 2 mg/mL y en particular 15 ± 1 mg/mL, basada en el volumen total de todas las fases acuosas en la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $12,5 \pm 6$ mg/mL, más

30 preferiblemente $12,5 \pm 5$ mg/mL, aún más preferiblemente $12,5 \pm 4$ mg/mL, incluso más preferiblemente $12,5 \pm 3$ mg/mL, lo más preferiblemente $12,5 \pm 2$ mg/mL y en particular $12,5 \pm 1$ mg/mL, basada en el volumen total de todas las fases acuosas en la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 10 ± 6 mg/mL, más

35 preferiblemente 10 ± 5 mg/mL, aún más preferiblemente 10 ± 4 mg/mL, incluso más preferiblemente 10 ± 3 mg/mL, lo más preferiblemente 10 ± 2 mg/mL y en particular 10 ± 1 mg/mL, basada en el volumen total de todas las fases acuosas en la composición.

En otra realización preferida más, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $7,5 \pm 6$ mg/mL, más

40 preferiblemente $7,5 \pm 5$ mg/mL, aún más preferiblemente $7,5 \pm 4$ mg/mL, incluso más preferiblemente $7,5 \pm 3$ mg/mL, lo más preferiblemente $7,5 \pm 2$ mg/mL y en particular $7,5 \pm 1$ mg/mL, basada en el volumen total de todas las fases acuosas en la composición.

En una realización preferida adicional, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 4 ± 3 mg/mL, más

45 preferiblemente $4 \pm 2,5$ mg/mL, aún más preferiblemente 4 ± 2 mg/mL, incluso más preferiblemente $4 \pm 1,5$ mg/mL, lo más preferiblemente $0,6 \pm 1$ mg/mL y en particular $0,6 \pm 0,05$ mg/mL, basada en el volumen total de todas las fases acuosas en la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol es igual o superior a 20 mg/mL, basada en el volumen

50 total de todas las fases acuosas en la composición.

En una realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $22,5 \pm 6$ mg/mL, más

preferiblemente $22,5 \pm 5$ mg/mL, aún más preferiblemente $22,5 \pm 4$ mg/mL, incluso más preferiblemente $22,5 \pm 3$ mg/mL, lo más preferiblemente $22,5 \pm 2$ mg/mL y en particular $22,5 \pm 1$ mg/mL, basada en el volumen total de todas

55 las fases acuosas en la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 25 ± 6 mg/mL, más

preferiblemente 25 ± 5 mg/mL, aún más preferiblemente 25 ± 4 mg/mL, incluso más preferiblemente 25 ± 3 mg/mL, lo más preferiblemente 25 ± 2 mg/mL y en particular 25 ± 1 mg/mL, basada en el volumen total de todas las fases acuosas

60 en la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $27,5 \pm 6$ mg/mL, más

preferiblemente $27,5 \pm 5$ mg/mL, aún más preferiblemente $27,5 \pm 4$ mg/mL, incluso más preferiblemente $27,5 \pm 3$ mg/mL, lo más preferiblemente $27,5 \pm 2$ mg/mL y en particular $27,5 \pm 1$ mg/mL, basada en el volumen total de todas

65 las fases acuosas en la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 30 ± 6 mg/mL, más preferiblemente 30 ± 5 mg/mL, aún más preferiblemente 30 ± 4 mg/mL, incluso más preferiblemente 30 ± 3 mg/mL, lo más preferiblemente 30 ± 2 mg/mL y en particular 30 ± 1 mg/mL, basada en el volumen total de todas las fases acuosas en la composición.

5 En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $32,5 \pm 6$ mg/mL, más preferiblemente $32,5 \pm 5$ mg/mL, aún más preferiblemente $32,5 \pm 4$ mg/mL, incluso más preferiblemente $32,5 \pm 3$ mg/mL, lo más preferiblemente $32,5 \pm 2$ mg/mL y en particular $32,5 \pm 1$ mg/mL, basada en el volumen total de todas las fases acuosas en la composición.

10 En otra realización preferida más, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 35 ± 6 mg/mL, más preferiblemente 35 ± 5 mg/mL, aún más preferiblemente 35 ± 4 mg/mL, incluso más preferiblemente 35 ± 3 mg/mL, lo más preferiblemente 35 ± 2 mg/mL y en particular 35 ± 1 mg/mL, basada en el volumen total de todas las fases acuosas en la composición.

15 En una realización preferida, la composición no contiene ningún conservante. A los efectos de la memoria descriptiva, un "conservante" se refiere preferiblemente a cualquier sustancia que se añade normalmente a las composiciones farmacéuticas con el fin de conservarlas frente a la degradación microbiana o el crecimiento microbiano. A este respecto, el crecimiento microbiano habitualmente juega un papel esencial, es decir, el conservante actúa con la 20 finalidad principal de evitar la contaminación microbiana. Como aspecto secundario, también puede ser deseable evitar cualquier efecto de los microbios sobre los principios activos y excipientes, respectivamente, es decir, evitar la degradación microbiana.

25 Los ejemplos representativos de conservantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, benzoato de sodio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol, propionato de sodio, timerosal, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno, bencilparabeno, ácido sórbico, y sorbato de potasio.

30 La ausencia completa de conservantes se prefiere cuando el contenido de tapentadol es lo suficientemente alto para que, debido a su propiedad conservante, se pueda conseguir el periodo de validez o la estabilidad en uso deseados por la presencia del propio fármaco. Preferiblemente, en estas circunstancias, la concentración de tapentadol es al menos 10 mg/mL, al menos 12,5 mg/mL, al menos 15 mg/mL o al menos 17,5 mg/mL, basada en el volumen total de la fase acuosa.

35 En los efectos de la memoria descriptiva, se distingue preferiblemente entre periodo de validez y estabilidad en uso. Periodo de validez se refiere preferiblemente a la estabilidad durante el almacenamiento de un envase cerrado de la composición farmacéutica. Estabilidad en uso se refiere preferiblemente al envase de almacenamiento que contiene un preparado de múltiples dosis que ha sido utilizado por primera vez. Habitualmente, el periodo de validez de un 40 preparado de múltiples dosis es muy superior a su estabilidad en uso.

En otra realización preferida, la composición contiene adicionalmente un conservante, que se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, benzoato de sodio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, 45 cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol, propionato de sodio, timerosal, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno, bencilparabeno, ácido sórbico, y sorbato de potasio.

50 Sorprendentemente, se ha encontrado que las composiciones acuosas de tapentadol que contienen benzoato de sodio presentan menos productos de degradación totales en comparación con las composiciones acuosas de tapentadol que contienen parabenos.

Por tanto, el benzoato de sodio es un conservante particularmente preferido según la invención.

55 El conservante está contenido en una cantidad que, en ausencia de tapentadol, no conservaría suficientemente la composición farmacéutica según la Ph. Eur.

Preferiblemente, el contenido del conservante es como máximo 5,0 % en peso, más preferiblemente como máximo 4,0 % en peso, aún más preferiblemente como máximo 3,0 % en peso, incluso más preferiblemente como máximo 60 2,0 % en peso, lo más preferiblemente como máximo 1,0 % en peso y en particular como máximo 0,5 % en peso o como máximo 0,2 % en peso, basado en el peso total de la fase acuosa.

65 Se ha encontrado que el efecto antimicrobiano de tapentadol, su efecto conservante, es función del valor de pH. Por tanto, a un valor de pH determinado, una cierta concentración mínima de tapentadol ya es suficiente con el fin de conseguir el efecto conservante deseado, mientras que a otro valor de pH es necesaria otra concentración mínima de tapentadol con el fin de conseguir el mismo efecto conservante. Esta concentración mínima para un valor de pH

determinado se puede determinar mediante experimentación sistemática.

En una realización preferida, el conservante, preferiblemente ácido benzoico o su sal de sodio, tiene una concentración dentro del intervalo de $1,0 \pm 0,6$ mg/mL, más preferiblemente $1,0 \pm 0,5$ mg/mL, aún más preferiblemente $1,0 \pm 0,4$ mg/mL, incluso más preferiblemente $1,0 \pm 0,3$ mg/mL, lo más preferiblemente $1,0 \pm 0,2$ mg/mL y en particular $1,0 \pm 0,1$ mg/mL, basada en el volumen total de la fase acuosa.

En otra realización preferida, el conservante, preferiblemente ácido benzoico o su sal de sodio, tiene una concentración dentro del intervalo de $1,5 \pm 0,6$ mg/mL, más preferiblemente $1,5 \pm 0,5$ mg/mL, aún más preferiblemente $1,5 \pm 0,4$ mg/mL, incluso más preferiblemente $1,5 \pm 0,3$ mg/mL, lo más preferiblemente $1,5 \pm 0,2$ mg/mL y en particular $1,5 \pm 0,1$ mg/mL, basada en el volumen total de la fase acuosa.

En otra realización preferida más, el conservante, preferiblemente ácido benzoico o su sal de sodio, tiene una concentración dentro del intervalo de $2,0 \pm 0,6$ mg/mL, más preferiblemente $2,0 \pm 0,5$ mg/mL, aún más preferiblemente $2,0 \pm 0,4$ mg/mL, incluso más preferiblemente $2,0 \pm 0,3$ mg/mL, lo más preferiblemente $2,0 \pm 0,2$ mg/mL y en particular $2,0 \pm 0,1$ mg/mL, basada en el volumen total de la fase acuosa.

En otra realización preferida más, el conservante, preferiblemente ácido benzoico o su sal de sodio, tiene una concentración dentro del intervalo de $2,5 \pm 0,6$ mg/mL, más preferiblemente $2,5 \pm 0,5$ mg/mL, aún más preferiblemente $2,5 \pm 0,4$ mg/mL, incluso más preferiblemente $2,5 \pm 0,3$ mg/mL, lo más preferiblemente $2,5 \pm 0,2$ mg/mL y en particular $2,5 \pm 0,1$ mg/mL, basada en el volumen total de la fase acuosa.

Se prefiere la presencia adicional de un conservante en la composición cuando el contenido de tapentadol es demasiado bajo, de manera que, debido a su propiedad conservante, no se puede conseguir el periodo de validez o la estabilidad en uso deseados por la presencia del propio fármaco. Como ya se mencionó anteriormente, la propiedad conservante de tapentadol es función del valor de pH y, por tanto, a un valor de pH podría ser necesaria la adición de otro conservante, mientras que a otro valor de pH se puede omitir por completo. Preferiblemente, en estas circunstancias, la concentración de tapentadol es como máximo 12,5 mg/mL, como máximo 10 mg/mL, como máximo 8,0 mg/mL, como máximo 7,5 mg/mL, como máximo 5,0 mg/mL, como máximo 4,0 mg/mL, como máximo 3,0 mg/mL o como máximo 2,5 mg/mL, basada en el volumen total de la fase acuosa.

En una realización preferida, la relación en peso relativa de tapentadol al conservante está dentro del intervalo de 10:1 a 0,25:1, más preferiblemente 9:1 a 0,33:1, aún más preferiblemente 8:1 a 0,5:1, incluso más preferiblemente 7:1 a 0,66:1, lo más preferiblemente 6:1 a 0,75:1 y en particular 5:1 a 1:1. Preferiblemente, la relación en peso relativa de tapentadol al conservante está dentro del intervalo de 5:1 a 1:1, más preferiblemente 4,5:1 a 1:1, aún más preferiblemente 4:1 a 1:1, incluso más preferiblemente 3,5:1 a 1:1, lo más preferiblemente 3:1 a 1:1 y en particular 2,5:1 a 1:1.

Preferiblemente, la suma de la concentración de tapentadol y la concentración del conservante es inferior a 30 mg/mL, basada en el volumen total de la fase acuosa.

En una realización preferida, la suma de la concentración de tapentadol y la concentración de conservante está dentro del intervalo de 20 ± 15 mg/mL, más preferiblemente $20 \pm 17,5$ mg/mL, aún más preferiblemente 20 ± 15 mg/mL, incluso más preferiblemente 20 ± 10 mg/mL, lo más preferiblemente $20 \pm 7,5$ mg/mL y en particular 20 ± 5 mg/mL, basada en el volumen total de la fase acuosa.

En otra realización preferida, la suma de la concentración de tapentadol y la concentración de conservante está dentro del intervalo de $15 \pm 12,5$ mg/mL, más preferiblemente 15 ± 10 mg/mL, aún más preferiblemente $15 \pm 7,5$ mg/mL, incluso más preferiblemente 15 ± 5 mg/mL, lo más preferiblemente 15 ± 3 mg/mL y en particular 10 ± 1 mg/mL, basada en el volumen total de la fase acuosa.

En otra realización preferida más, la suma de la concentración de tapentadol y la concentración de conservante está dentro del intervalo de 10 ± 8 mg/mL, más preferiblemente 10 ± 6 mg/mL, aún más preferiblemente 10 ± 4 mg/mL, incluso más preferiblemente 10 ± 3 mg/mL, lo más preferiblemente 10 ± 2 mg/mL y en particular 10 ± 1 mg/mL, basada en el volumen total de la fase acuosa.

En una realización preferida, el contenido del conservante es como máximo 90 %, más preferiblemente como máximo 80 %, aún más preferiblemente como máximo 70 %, incluso más preferiblemente como máximo 60 %, lo más preferiblemente como máximo 50 % y en particular como máximo 40 % del contenido que sería necesario según la Ph. Eur. con el fin de conservar suficientemente la composición farmacéutica en ausencia de tapentadol, indistintamente en lo que se refiere a su periodo de validez o, en caso de preparados de múltiples dosis, opcionalmente en lo que se refiere a su estabilidad en uso. Los criterios para la conservación suficiente según la Ph. Eur. se satisfacen si (a) las concentraciones de bacterias viables se reducen a no más de 0,1 % de las concentraciones iniciales en el día catorce y (b) la concentración de cada microorganismo de prueba permanece a, o por debajo de, estos niveles indicados durante el resto del periodo de prueba de 28 días. Estos criterios se definen más específicamente en la sección experimental. Preferiblemente, después de 2 días se consigue una reducción logarítmica de 2, después de 7

días se consigue una reducción logarítmica de 3 y posteriormente no se puede observar ningún aumento.

Preferiblemente, la composición según la invención presenta una potencia antimicrobiana que cumple con los requisitos de la Ph. Eur., preferiblemente en su versión de 2010. Preferiblemente, se consigue potencia antimicrobiana contra *aeruginosa*, *S. spp.*, *C. albicans* y/o *A. niger*, que satisfacen preferiblemente el requisito de reducción logarítmica de 1, preferiblemente 3 después de 14 días y ningún aumento después de 28 días. En una realización particularmente preferida, se consigue potencia antimicrobiana contra bacterias que satisfacen el requisito de reducción logarítmica de 3 después de 14 días y contra mohos y levaduras de reducción logarítmica de 1 después de 14 días.

10 Preferiblemente, la composición según la invención presenta un periodo de validez en condiciones de almacenamiento acelerado de al menos 1 mes, más preferiblemente al menos 2 meses, aún más preferiblemente al menos 3 meses, incluso más preferiblemente al menos 4 meses, lo más preferiblemente al menos 5 meses y en particular al menos 6 meses. Preferiblemente, el periodo de validez se determina según la Ph. Eur., particularmente como se describe en la sección experimental. Las condiciones de almacenamiento acelerado significan preferiblemente $40 \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%$ de 15 HR.

Preferiblemente, la composición según la invención presenta un periodo de validez en condiciones ambientales de al menos 6 meses, más preferiblemente al menos 12 meses, aún más preferiblemente al menos 15 meses, incluso más preferiblemente al menos 18 meses, lo más preferiblemente al menos 21 meses y en particular al menos 24 meses.

20 Preferiblemente, la composición según la invención es un preparado de múltiples dosis que presenta una estabilidad en uso en condiciones ambientales de al menos 1 semana, más preferiblemente al menos 2 semanas, aún más preferiblemente al menos 3 semanas, incluso más preferiblemente al menos 4 semanas, lo más preferiblemente al menos 5 semanas y en particular al menos 6 semanas.

25 Preferiblemente, la composición según la invención contiene además al menos un lípido.

En una realización preferida, la composición contiene un lípido.

30 En otra realización preferida, la composición contiene una mezcla de al menos dos lípidos. En una realización preferida, el lípido se selecciona del grupo que consiste en

- ácidos grasos C₈ a C₁₈ saturados, tales como ácido mirístico y ácido esteárico;
- ácidos grasos C₈ a C₁₈ insaturados y sus ésteres, tales como ácido oleico y oleato de etilo;
- 35 - mezclas de ácido grasos C₈ a C₁₈ saturados e insaturados, lo que incluye aceites vegetales tales como aceite de soja y aceite de cacahuete; aceites hidrogenados como aceite de ricino hidrogenado; y grasas animales; y
- glicéridos de ácidos grasos, lo que incluye monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos y mezclas de los mismos, preferiblemente de ácidos grasos C₆ a C₁₂, más preferiblemente de ácidos grasos C₆ a C₁₀, tal como las mezclas de triglicéridos caprílicos/cápricos, lo más preferiblemente triglicéridos de cadena media según la Ph. Eur. o USP, p. ej., 40 conocidos y comercializados con los nombres comerciales "Captex®" y "Miglyol®";
- ésteres de ácidos grasos de propilenglicol tales como monocaprilato de propilenglicol (conocido y comercializado con el nombre comercial "Capryol®");
- ceras que incluyen cera de lana, cera de carnauba, cera de abejas y mezclas de hidrocarburos C₁₈ a C₃₂ saturados tales como parafina dura y parafina blanda (p. ej., vaselina blanca).

45 Preferiblemente, el lípido es un éster de ácidos grasos C₈-C₁₈ de un monoalcohol (p. ej., alcoholes alquílicos C₁-C₁₂), un éster de diácidos grasos C₈-C₁₈ de un dialcohol (p. ej., etilenglicol o propilenglicol) o éster de triácidos grasos C₈-C₁₈ de un trialcohol (p. ej., glicerol).

50 Los triglicéridos de cadena media son especialmente preferidos según la Ph. Eur. o USP, tal como dichas mezclas de triglicéridos caprílicos/cápricos.

Preferiblemente, el contenido del lípido en la composición está dentro del intervalo de 0,1 % en peso a 90 % en peso, preferiblemente de 1 % en peso a 80 % en peso, más preferiblemente de 5 % en peso a 70 % en peso, aún más 55 preferiblemente de 10 % en peso a 50 % en peso, incluso más preferiblemente de 15 % en peso a 45 % en peso y lo más preferiblemente de 20 % en peso a 40 % en peso, basado en el contenido de todos los lípidos contenidos en la composición.

En una realización preferida, el lípido es semisólido o sólido a temperatura ambiente; es decir, el lípido es una cera o 60 una grasa dura.

Preferiblemente, el lípido semisólido o sólido tiene un punto de fusión de como máximo 100 °C, más preferiblemente de como máximo 95 °C, aún más preferiblemente de como máximo 90 °C y lo más preferiblemente de como máximo 85 °C, incluso más preferiblemente de como máximo 80 °C y lo más preferiblemente de como máximo 75 °C.

65 En otra realización preferida, el lípido es líquido a temperatura ambiente; es decir, el lípido es un aceite.

Preferiblemente, el aceite tiene una densidad dentro del intervalo de $0,94 \pm 0,07 \text{ g/cm}^3$, más preferiblemente $0,94 \pm 0,06 \text{ g/cm}^3$, aún más preferiblemente $0,94 \pm 0,05 \text{ g/cm}^3$, incluso más preferiblemente $0,94 \pm 0,04 \text{ g/cm}^3$, todavía más preferiblemente $0,94 \pm 0,03 \text{ g/cm}^3$, lo más preferiblemente $0,94 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$ y en particular $0,94 \pm 0,01 \text{ g/cm}^3$.

5 Preferiblemente, el aceite puro tiene una viscosidad a 20°C , medida según la Ph. Eur. 2.2.8, dentro del intervalo de $30 \pm 9 \text{ mPa}\cdot\text{s}$, más preferiblemente $30 \pm 8 \text{ mPa}\cdot\text{s}$, aún más preferiblemente $30 \pm 7 \text{ mPa}\cdot\text{s}$, incluso más preferiblemente $30 \pm 6 \text{ mPa}\cdot\text{s}$, todavía más preferiblemente $30 \pm 5 \text{ mPa}\cdot\text{s}$, lo más preferiblemente $30 \pm 4 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ y en particular $30 \pm 3 \text{ mPa}\cdot\text{s}$.

10 En una realización especialmente preferida, la composición contiene tanto un aceite como una cera. Por ejemplo, la composición puede contener una mezcla líquida de triglicéridos y parafina blanda.

Preferiblemente, la relación en peso relativa del aceite a la cera está dentro del intervalo de 30:1 a 1:30, más 15 preferiblemente 20:1 a 1:20, aún más preferiblemente 10:1 a 1:15, incluso más preferiblemente 5:1 a 1:10, lo más preferiblemente 1:1 a 1:7.5 y en particular 1:2 a 1:5.

Preferiblemente, la composición según la invención contiene además un tensioactivo.

20 El tensioactivo puede actuar como un emulsionante, humectante, solubilizante y/o detergente.

En una realización preferida, el tensioactivo actúa como un emulsionante de Ac/Ag. En otra realización preferida, el tensioactivo actúa como un emulsionante de Ag/Ac.

25 En una realización preferida, la composición contiene un único tensioactivo. En otra realización preferida, la composición contiene una mezcla de dos o más tensioactivos.

Preferiblemente, los tensioactivos contenidos en la composición tienen un valor de EHL medio ponderado de al menos 10, en particular un valor de EHL entre 11 y 14.

30 El tensioactivo puede ser un tensioactivo iónico, un tensioactivo anfótero o un tensioactivo no iónico.

En una realización preferida, el tensioactivo es iónico, en particular aniónico. Los tensioactivos iónicos aniónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, laurilsulfato de sodio (dodecilsulfato de sodio), cetilestearylulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio (docusato de sodio) y las sales de potasio o calcio correspondientes de los mismos.

35 En otra realización preferida, el tensioactivo es catiónico. Los tensioactivos iónicos catiónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de cetiltrimetilamonio, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, cloruro de dimetildioctadecilamonio y bromuro de dimetildioctadecilamonio; y sales hidrohaluro de aminas, tales como 40 diclorhidrato de octenidina.

En otra realización preferida más, el tensioactivo es anfótero. Los tensioactivos anfóteros adecuados incluyen el grupo de los fosfolípidos, p. ej., lecitina.

45 En otra realización preferida más, el tensioactivo es no iónico. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a

- ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, p. ej., ésteres mono- y tri- laurílicos, palmíticos, estearílicos y oleílicos, tales como el tipo conocido con el nombre "polisorbato" y comercializado con el nombre comercial "Tween®", 50 que incluye los tensioactivos tween 20 [monolaurato de polioxietilen(20)sorbitán], tween 40 [monopalmitato de polioxietilen(20)sorbitán], tween 60 [monoestearato de polioxietilen(20)sorbitán], tween 65 [triestearato de polioxietilen(20)sorbitán], tween 80 [monooleato de polioxietilen(20)sorbitán], tween 85 [trioleato de polioxietilen(20)sorbitán], tween 21 [monolaurato de polioxietilen(4)sorbitán] y tween 81 [monooleato de polioxietilen(5)sorbitán];

55 - ésteres de ácidos grasos de polioxietilenglicerol, p. ej., ésteres mono- y tri- laurílicos, palmíticos, estearílicos y oleílicos, tales como el tipo conocido y comercializado con el nombre comercial "Tagat®".

- ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, teniendo el ácido graso preferiblemente de aproximadamente 8 a 58 aproximadamente 18 átomos de carbono, tales como estearato de diglicol, estearato de glicol, diestearato de glicol y mezclas de ésteres de polioxietileno de ácido 12-hidroxisteárico, tales como el tipo conocido y comercializado con el 60 nombre comercial "Solutol®";

- ésteres de polioxietileno de succinato de alfa-tocoferilo, p. ej., succinato de D-alfa-tocoferil-PEG-1000 (TPGS); - glicéridos poliglicolizados, tales como los tipos conocidos y comercializados con los nombres comerciales "Gelucire®" y "Labrasol®";

- productos de la reacción de un aceite de ricino natural o hidrogenado y óxido de etileno tales como los diversos 65 tensioactivos líquidos conocidos y comercializados con el nombre comercial "Cremophor®";

- ésteres de ácidos grasos de glicerol, p. ej., ésteres mono- y tri- laurílicos, palmíticos, estearílicos y oleílicos, que

incluyen estearato de diglicol, monoestearato de glicerol, monopalmitato de glicerol y trioleato de glicerol;
 - alcoholes o esteroles grasos, que incluyen alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetilestearílico y colesterol.

En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica según la invención comprende un 5 tensioactivo o una mezcla de diferentes tensioactivos que se puede obtener esterificando ácidos grasos C₁₂-C₁₈ saturados o insaturados, que opcionalmente llevan un grupo hidroxilo, con glicerol y, opcionalmente, un polietilenglicol; donde el polietilenglicol comprende preferiblemente 10 a 40 unidades de óxido de etileno (-CH₂CH₂O-).

Los tensioactivos especialmente preferidos que están contenidos en la composición según la invención son 10 tensioactivos no iónicos que tienen un equilibrio hidrófilo-lipofílico (EHL) de al menos 10, en particular tensioactivos no iónicos que tienen un valor de EHL de al menos 12, más en particular tensioactivos no iónicos que tienen un valor de EHL entre 14 y 16. Los ejemplos de este tipo de tensioactivos son los tensioactivos "Tween® 80", "Solutol® HS 15" y "Tagat® S2".

15 En otra realización preferida, la composición farmacéutica según la invención contiene al menos un tensioactivo que tiene un valor de EHL de al menos 10 (tensioactivo hidrófilo) y al menos un tensioactivo que tiene un valor de EHL inferior a 10 (tensioactivo lipófilo). Por ejemplo, la composición puede contener macrogol-20-glicerol hidroxiestearato 40 (p. ej., Tagat® S2) y/o alcohol cetílico como componente tensioactivo hidrófilo y monoestearato de glicerol como componente tensioactivo lipófilo.

20 Preferiblemente, el tensioactivo hidrófilo se selecciona

- del grupo que consiste en hidroxiestearato de macrogol, hidroxiestearato de macrogolglicerilo y laurato de macrogolglicerilo, donde el resto macrogol comprende preferiblemente 15 a 45 unidades de óxido de etileno; y/o 25 - el grupo que consiste en alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol cetilestearílico.

Preferiblemente, el tensioactivo lipófilo se selecciona del grupo que consiste en monoestearato de glicerol, monopalmitato de glicerol y trioleato de glicerol.

30 Preferiblemente, la relación en peso relativa del tensioactivo que tiene un valor de EHL de al menos 10 (tensioactivo hidrófilo) y el tensioactivo que tiene un valor de EHL inferior a 10 (tensioactivo lipófilo) es igual o superior a 1.

Preferiblemente, la relación en peso relativa del tensioactivo que tiene un valor de EHL de al menos 10 (tensioactivo hidrófilo) y el tensioactivo que tiene un valor de EHL inferior a 10 (tensioactivo lipófilo) está dentro del intervalo de 20:1 35 a 1:15, más preferiblemente 15:1 a 1:10, aún más preferiblemente 12:1 a 1:8, incluso más preferiblemente 10:1 a 1:6, todavía más preferiblemente 7:1 a 1:5, lo más preferiblemente 5:1 a 1:2 y en particular 4:1 a 1:1.

En una realización preferida, el contenido del tensioactivo es al menos 0,1 % en peso, más preferiblemente al menos 40 1 % en peso, aún más preferiblemente al menos 2 % en peso, o al menos 3 % en peso, incluso más preferiblemente al menos 5 % en peso, o al menos 7 % en peso, lo más preferiblemente al menos 10 % en peso, o al menos 12 % en peso y en particular al menos 14 % en peso, o al menos 15 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En una realización preferida, el contenido del tensioactivo varía preferiblemente de 0,1 % en peso a 95 % en peso, más preferiblemente de 1 % en peso a 80 % en peso, aún más preferiblemente de 2,5 % en peso a 70 % en peso, 45 incluso más preferiblemente de 5 % en peso a 50 % en peso, lo más preferiblemente de 7,5 % en peso a 30 % en peso y en particular de 10 % en peso a 25 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En una realización preferida, la relación en peso relativa del tensioactivo al lípido está dentro del intervalo de 20:1 a 1:20, más preferiblemente 10:1 a 1:10, aún más preferiblemente 7,5:1 a 1:5, incluso más preferiblemente 6:1 a 1:2, lo 50 más preferiblemente 5:1 a 1:1 y en particular 3,5:1 a 1,5:1.

La composición según la invención puede contener además un disolvente hidrófilo.

El disolvente adicional se puede seleccionar del grupo que consiste en propilenglicol, etanol, poli(etilenglicol) o PEG, 55 carbonato de propileno, dietilenglicol monoetil éter, poloxámero, glicofurol, glicerol y mezclas de los mismos.

La composición según la invención puede estar tamponada, es decir, contiene uno o más tampones y sistemas de tampón (es decir, pares de ácido-base conjugados), respectivamente. Los sistemas de tampón preferidos se obtienen a partir de los ácidos siguientes: ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido 60 fumárico, ácido malónico, ácido málico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido tártico; o ácidos inorgánicos tales como ácido fosfórico, o bases orgánicas tales como trometamol. Los sistemas de tampón obtenidos a partir de ácido cítrico, ácido fosfórico o trometamol son particularmente preferidos. Cuando los sistemas de tampón se obtienen a partir de cualquiera de los ácidos anteriores, el sistema de tampón está constituido por dicho ácido y su base conjugada.

65 Un experto en la materia es plenamente consciente de que los ácidos multiprotónicos pueden formar más de un único sistema de tampón. Por ejemplo, el ácido cítrico es un ácido triprotónico, de manera que forma los pares de ácido-

base conjugados ácido cítrico-dihidrogenocitrato, dihidrogenocitrato-hidrogenocitrato e hidrogenocitrato-citrato. En otras palabras, cualquiera de ácido cítrico, dihidrogenocitrato e hidrogenocitrato puede ser el ácido de un sistema de tampón con la base conjugada. A los efectos de la memoria descriptiva, la expresión "tampón y sistema de tampón, respectivamente" se refiere preferiblemente a la cantidad de ambos, el ácido y su base conjugada. Además, un experto

5 en la materia es plenamente consciente de que se puede crear un sistema de tampón, p. ej., el sistema conjugado ácido cítrico/dihidrogenocitrato de sodio, añadiendo indistintamente ácido cítrico y una cantidad apropiada de hidróxido de sodio o ácido cítrico y dihidrogenocitrato de sodio como tal.

Las composiciones líquidas y semisólidas se pueden caracterizar por su viscosidad y comportamiento de flujo y 10 clasificar como se indica a continuación.

Los fluidos newtonianos presentan características de flujo ideales; es decir, la relación entre esfuerzo cortante y velocidad de deformación es lineal y, por tanto, su viscosidad no depende de la velocidad de deformación. Los líquidos puros normalmente presentan características de fluidos newtonianos.

15 La mayoría de las composiciones semisólidas, sin embargo, presentan una relación no lineal entre esfuerzo cortante y velocidad de deformación. Estos se denominan fluidos no newtonianos o fluidos estructuralmente viscosos. Según sus diferentes interrelaciones entre el esfuerzo cortante y la velocidad de deformación, se clasifican como pseudoplástico, fluido dilatante, plástico de Bingham o plástico de Casson.

20 Los fluidos pseudoplásticos presentan una viscosidad decreciente a medida que aumenta la velocidad de deformación aplicada. Los ejemplos son las cremas que contienen partículas sólidas anisométricas.

Los fluidos dilatantes presentan una viscosidad creciente a medida que aumenta la velocidad de deformación aplicada. 25 Los ejemplos de este tipo son las pastas que tienen un contenido alto de material sólido.

Los fluidos plásticos no son capaces de fluir a esfuerzos cortantes bajos. Sin embargo, después de que se ha alcanzado un cierto valor de esfuerzo cortante, el denominado esfuerzo de fluencia, pueden presentar un comportamiento de flujo plástico ideal (fluido plástico de Bingham) o un comportamiento de flujo no ideal (fluido plástico 30 de Casson). Los ejemplos son los geles en los que la estructura polimérica formada por el agente gelificante debe ser rota mediante una cierta cantidad de esfuerzo cortante antes de que se produzca la fluencia. Una vez que la estructura se ha roto y el esfuerzo cortante sigue aumentando, el fluido puede, por ejemplo, comportarse como un líquido y presentar características newtonianas. Una vez que se retira el esfuerzo cortante, el fluido normalmente recupera sus características de flujo plástico, sin embargo, la mayoría de las veces con un periodo de retardo (fluido tixotrópico).

35 Los fluidos también pueden presentar una combinación de las características de flujo antes mencionadas. Por ejemplo, un fluido puede presentar un comportamiento de fluido newtoniano a esfuerzos cortantes bajos y un comportamiento de fluido pseudoplástico a esfuerzos cortantes altos.

40 La viscosidad y el comportamiento de flujo de una composición líquida o semisólida se pueden determinar experimentalmente por medio de un viscosímetro rotatorio.

Preferiblemente, la composición según la invención presenta una viscosidad de como máximo 10^{12} mPa·s, más 45 preferiblemente de como máximo 10^{10} mPa·s, aún más preferiblemente de como máximo 10^9 mPa·s, incluso más preferiblemente de como máximo 10^8 , lo más preferiblemente de como máximo 10^7 mPa·s y en particular de 10^6 mPa·s. En una realización preferida, la viscosidad está dentro del intervalo de 1 a 100 Pa·s, más preferiblemente 5 a 20 Pa·s, cuando se mide según la Ph. Eur.

50 En una realización preferida, la composición según la invención presenta características de fluido newtoniano. En otra realización preferida, la composición presenta características de fluido no newtoniano.

55 Preferiblemente, la composición semisólida se selecciona del grupo de fluidos pseudoplásticos, fluidos dilatantes y fluidos plásticos. En una realización preferida, la composición semisólida presenta las características de fluido de un fluido dilatante.

En otra realización preferida, la composición semisólida presenta las características de fluido de un fluido plástico. El fluido plástico puede ser un fluido plástico de Bingham o un fluido plástico de Casson.

60 Preferiblemente, el fluido plástico también presenta propiedades viscoelásticas.

En otra realización preferida más, la composición semisólida presenta las características de fluido de un fluido pseudoplástico.

65 Preferiblemente, la curva de viscosidad del fluido pseudoplástico se asemeja a la de uno newtoniano a esfuerzos

cortantes bajos y/o a esfuerzos cortantes altos.

Preferiblemente, a esfuerzos cortantes bajos de como máximo 50 Pa y 25 °C, la viscosidad no cambia en como máximo 40 %, más preferiblemente como máximo 30 %, aún más preferiblemente como máximo 20 %, lo más 5 preferiblemente como máximo 10 %.

Preferiblemente, a esfuerzos cortantes bajos de como máximo 100 Pa y 25 °C, la viscosidad no cambia en como máximo 40 %, más preferiblemente como máximo 30 %, aún más preferiblemente como máximo 20 %, lo más preferiblemente como máximo 10 %.

10 Preferiblemente, a una velocidad de deformación de 40 s⁻¹ y 25 °C, la composición presenta una viscosidad dentro del intervalo de 1 mPa·s a 1·10¹² mPa·s, más preferiblemente dentro del intervalo de 2 mPa·s a 1·10¹¹ mPa·s, aún más preferiblemente dentro del intervalo de 5 mPa·s a 1·10¹⁰ mPa·s, incluso más preferiblemente dentro del intervalo de 10 mPa·s a 1·10⁹ mPa·s, lo más preferiblemente dentro del intervalo de 50 mPa·s a 1·10⁶ mPa·s y en particular en 15 el intervalo de 10² mPa·s a 1·10⁴ mPa·s.

Preferiblemente, a una velocidad de deformación de 80 s⁻¹ y 25 °C, la composición presenta una viscosidad dentro del intervalo de 1 mPa·s a 1·10¹² mPa·s, más preferiblemente dentro del intervalo de 2 mPa·s a 1·10¹¹ mPa·s, aún más preferiblemente dentro del intervalo de 5 mPa·s a 1·10¹⁰ mPa·s, incluso más preferiblemente dentro del intervalo 20 de 10 mPa·s a 1·10⁹ mPa·s, lo más preferiblemente dentro del intervalo de 50 mPa·s a 1·10⁶ mPa·s y en particular en el intervalo de 10² mPa·s a 1·10⁴ mPa·s.

Preferiblemente, a una velocidad de deformación de 120 s⁻¹ y 25 °C, la composición presenta una viscosidad dentro del intervalo de 1 mPa·s a 1·10¹² mPa·s, más preferiblemente dentro del intervalo de 2 mPa·s a 1·10¹¹ mPa·s, aún 25 más preferiblemente dentro del intervalo de 5 mPa·s a 1·10¹⁰ mPa·s, incluso más preferiblemente dentro del intervalo de 10 mPa·s a 1·10⁹ mPa·s, lo más preferiblemente dentro del intervalo de 50 mPa·s a 1·10⁶ mPa·s y en particular en el intervalo de 10² mPa·s a 1·10⁴ mPa·s.

Preferiblemente, a una velocidad de deformación de 160 s⁻¹ y 25 °C, la composición presenta una viscosidad dentro 30 del intervalo de 1 mPa·s a 1·10¹² mPa·s, más preferiblemente dentro del intervalo de 2 mPa·s a 1·10¹¹ mPa·s, aún más preferiblemente dentro del intervalo de 5 mPa·s a 1·10¹⁰ mPa·s, incluso más preferiblemente dentro del intervalo de 10 mPa·s a 1·10⁹ mPa·s, lo más preferiblemente dentro del intervalo de 50 mPa·s a 1·10⁶ mPa·s y en particular en el intervalo de 10² mPa·s a 1·10⁴ mPa·s.

35 En una realización preferida, a una velocidad de deformación de 40 s⁻¹ y 25 °C, la composición presenta una viscosidad de preferiblemente al menos 4850 mPa·s, más preferiblemente de al menos 4900 mPa·s, aún más preferiblemente de al menos 4950 mPa·s, incluso más preferiblemente de al menos 5000 mPa·s, lo más preferiblemente de al menos 5100 mPa·s y en particular de al menos 5200 mPa·s.

40 En una realización preferida, a una velocidad de deformación de 80 s⁻¹ y 25 °C, la composición presenta preferiblemente una viscosidad de al menos 2250 mPa·s, más preferiblemente de al menos 2300 mPa·s, aún más preferiblemente de al menos 2350 mPa·s, incluso más preferiblemente de al menos 2400 mPa·s, lo más preferiblemente de al menos 2450 mPa·s y en particular de al menos 2500 mPa·s.

45 En una realización preferida, a una velocidad de deformación de 120 s⁻¹ y 25 °C, la composición presenta una viscosidad de preferiblemente al menos 1600 mPa·s, más preferiblemente de al menos 1650 mPa·s, aún más preferiblemente de al menos 1700 mPa·s, incluso más preferiblemente de al menos 1750 mPa·s, lo más preferiblemente de al menos 1800 mPa·s y en particular de al menos 1850 mPa·s.

50 En una realización preferida, a una velocidad de deformación de 160 s⁻¹ y 25 °C, la composición presenta una viscosidad de preferiblemente al menos 1300 mPa·s, más preferiblemente de al menos 1350 mPa·s, aún más preferiblemente de al menos 1400 mPa·s, incluso más preferiblemente de al menos 1450 mPa·s y lo más preferiblemente de al menos 1500 mPa·s.

55 La composición según la invención puede ser transparente, translúcida u opaca.

En una realización preferida, la composición es translúcida y tiene una transmisión de luz visible de al menos 10 %, más preferiblemente de al menos 20 %, aún más preferiblemente de al menos 30 %, incluso más preferiblemente de al menos 50 %, todavía más preferiblemente de al menos 70 %, lo más preferiblemente de al menos 80 % y en 60 particular de al menos 90 %.

En una realización preferida, la composición es translúcida y tiene una transmisión de luz visible de como máximo 90 %, más preferiblemente de como máximo 80 %, aún más preferiblemente de como máximo 70 %, incluso más preferiblemente de como máximo 50 %, todavía más preferiblemente de como máximo 30, lo más preferiblemente de 65 como máximo 20 % y en particular de como máximo 10 %.

Las composiciones pueden incluir uno o más excipientes adicionales seleccionados del grupo que consiste en agentes espesantes, agentes gelificantes, antioxidantes, fragancias, agentes quelantes y mejoradores de la penetración.

Se puede incluir un agente espesante, un agente mejorador de la viscosidad o un agente gelificante para espesar en 5 términos generales la composición líquida. Aunque se puede incluir cualquier agente espesante adecuado en las composiciones de la presente invención, un agente espesante preferido, cuando se usa, incluye uno o más de acacia, bentonita de ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio o sodio, alcohol cetoestearílico, metilcelulosa, etilcelulosa, glicerina, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, goma de algarroba, maltodextrina, pectina, ácido poliacrílico y sus derivados (carbómeros), alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, 10 povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, glicolato de almidón y sodio, almidón, dióxido de silicio altamente dispersado, tragacanto, goma de tragacanto y xantana, y cualquier combinación de los mismos. Los agentes espesantes más preferidos son carbómero, derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio y metilcelulosa, galactomananos tales como goma guar y goma de algarroba, alginato 15 de sodio y cualquier combinación de los mismos. Tal agente espesante, si está presente, constituirá habitualmente aproximadamente 0,1 % en peso a 20 % en peso, preferiblemente aproximadamente 0,3 % en peso a aproximadamente 15 % en peso y más preferiblemente aproximadamente 0,5 % en peso a 4 % en peso, del peso total de la composición.

Los ejemplos de un componente antioxidante adecuado, si se usa, incluyen uno o más de los siguientes: sulfitos; ácido 20 ascórbico; ascorbatos, tales como ascorbato de sodio, ascorbato de calcio o ascorbato de potasio; palmitato de ascorbilo; ácido fumárico; ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o sus sales de sodio o calcio; tocoferol; galatos, tales como galato de propilo, galato de octilo o galato de dodecilo; vitamina E; hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT) y mezclas de los mismos. La adición del componente antioxidante puede ayudar a mejorar y garantizar 25 la estabilidad de la composición y hace que la composición sea estable incluso después de seis meses a 40 °C. Una cantidad adecuada del componente antioxidante, si está presente, es aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 3 % en peso, preferiblemente aproximadamente 0,05 % en peso a aproximadamente 2 % en peso, del peso total de la composición.

La composición según la invención puede contener además una fragancia. Las fragancias adecuadas incluyen aceite 30 de lavanda, aceite de rosa, aceite de limón y aceite de almendra.

Los ejemplos de un agente quelante adecuado, si se usa, incluyen ácido cítrico, ácido maleico y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sus sales de sodio o calcio.

35 La composición según la invención puede contener un mejorador de la penetración que mejora la administración transdérmica del fármaco. Los mejoradores de la penetración adecuados incluyen ciclodextrinas, etanol, ácido oleico, lecítina, propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol (p. ej., dipelargonato de propilenglicol), polietilenglicol y terpenos tales como nerolidol, geraniol, carvacrol, eucaliptol, mentol, limoneno, linalool y cineol.

40 Preferiblemente, la composición farmacéutica es para el tratamiento del dolor agudo y crónico.

En una realización preferida, el dolor está relacionado con heridas, quemaduras, úlceras o abscesos de la piel y/o las membranas mucosas.

45 En otra realización preferida, el dolor está relacionado con trastornos óseos, trastornos articulares y/o trastornos musculares.

50 Preferiblemente, el dolor está relacionado con trastornos reumáticos, trastornos artríticos, articulaciones dolorosas, problemas posoperatorios, cirugía dental, inflamación cutánea (dermatitis), lesiones cutáneas, cáncer de piel, llagas en la boca y/o lesiones deportivas.

En una realización preferida, la administración de la composición se lleva a cabo por vía tópica y/o local. A este respecto, la administración tópica y/o local incluye cada administración de la composición a un punto que es idéntico al punto de dolor y/o al menos está ubicado cerca. En particular, la administración tópica y/o local tiene el propósito 55 de administrar tapentadol directamente al punto de acción deseado, evitando de ese modo efectos secundarios sistémicos.

60 Preferiblemente, la concentración sistémica de tapentadol se mantiene en una concentración subterapéutica; es decir, durante el tratamiento, la concentración sistémica de tapentadol nunca alcanza el nivel que se requiere para que presente un efecto terapéutico cuando el fármaco sólo se aplica sistémicamente.

La composición se puede aplicar tópicamente a la piel, córnea, tejido rectal, mucosa nasal, vagina, tejido bucal, membrana uretral y/o al revestimiento del oído externo.

65 En otra realización preferida, la administración de la composición tiene el propósito de inducir un modo de acción sistémico.

Preferiblemente, la composición según la invención está adaptada para administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, seis veces al día o incluso más frecuentemente.

- 5 En una realización preferida, la composición según la invención está adaptada para administración a pacientes pediátricos, geriátricos y/o embarazadas.
 A los efectos de la memoria descriptiva, pacientes pediátricos abarca preferiblemente lactantes, niños y adolescentes. Preferiblemente, el límite de edad superior de tales pacientes es de 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21.
- 10 A los efectos de la memoria descriptiva, pacientes geriátricos abarca preferiblemente pacientes con un límite de edad inferior de 60, preferiblemente 62, más preferiblemente 64, aún más preferiblemente 66, incluso más preferiblemente 68 y en particular 70.

A este respecto, las sorprendentes propiedades conservantes de tapentadol son aún más beneficiosas, ya que las 15 autoridades de homologación de fármacos han recomendado normas más estrictas en cuanto a la presencia de conservante en medicamentos para pacientes pediátricos. Además, como tapentadol es adecuado para el tratamiento del dolor en pacientes que padecen enfermedades graves, p. ej., para tratar el dolor como consecuencia del cáncer, tales pacientes, que incluyen pacientes pediátricos, normalmente son tratados simultáneamente con otros medicamentos, p. ej., quimioterápicos, que tienen efectos secundarios graves. En estas circunstancias, es aún más 20 deseable no exponer a tales pacientes pediátricos a conservantes, si se puede evitar.

A este respecto, el tratamiento tópico y/o local del dolor también es beneficioso, ya que la concentración sistémica de tapentadol se puede mantener a un nivel subterapéutico y se pueden evitar los efectos secundarios sistémicos que afectan a todo el organismo. Mantener la concentración sistémica de un fármaco a un nivel bajo es especialmente 25 crucial en el tratamiento de pacientes particularmente pediátricos, geriátricos y/o embarazadas.

Preferiblemente, la composición es una formulación de múltiples dosis, es decir, adaptada para más de una única administración.

- 30 A los efectos de la memoria descriptiva, "de múltiples dosis" significa preferiblemente que la composición abarca más de una única dosis unitaria.

Por ejemplo, cuando la composición es una crema de múltiples dosis, su volumen total es mayor que el volumen que se debe administrar habitualmente de una sola vez. En su lugar, la crema de múltiples dosis está adaptada para ser 35 dividida en multitud de dosis unitarias que se deben administrar a lo largo un intervalo de tratamiento que abarca habitualmente varios días. Por ejemplo, cuando la composición de múltiples dosis que está contenida en un envase de almacenamiento tiene un volumen total de 20 mL y la dosis unitaria prescrita es aprox. 2 mL una vez al día, en el día 1 del intervalo de tratamiento, el paciente toma 2 mL, de manera que quedan 18 mL en el envase de almacenamiento; en el día 2 del intervalo de tratamiento, el paciente toma otros 2 mL, de manera que queden 16 mL 40 en el recipiente de almacenamiento; y así sucesivamente, hasta que en el día 10, el paciente ha tomado la cantidad completa.

En una realización preferida, la composición acuosa semisólida según la invención está lista para usar, es decir, no requiere etapas de tratamiento particulares tales como dispersión en un medio líquido antes de que se pueda 45 administrar al paciente.

Un experto en la materia reconoce que la composición acuosa semisólida según la invención se puede comercializar alternativamente como un precursor en forma de un polvo seco que se debe dispersar en una cantidad apropiada de agua antes del primer uso.

50 Un aspecto adicional de la invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica según la invención. Todas las realizaciones preferidas que se describieron anteriormente en relación con la composición según la invención también se aplican a la formulación farmacéutica según la invención.

55 Un aspecto adicional más de la invención se refiere al uso de tapentadol para la fabricación de la composición farmacéutica según la invención como se describió anteriormente o de la formulación farmacéutica según la invención como se ha descrito anteriormente para el tratamiento del dolor.

En una realización preferida, la composición se fabrica fundiendo sus ingredientes semisólidos y/o sólidos, 60 opcionalmente en presencia de otros ingredientes, y mezclándolos con los ingredientes restantes para formar una mezcla homogénea.

En otra realización preferida, la composición se fabrica preparando independientemente

- 65 - la fase acuosa que contiene el tapentadol, agua y preferiblemente un tensioactivo y
 - la fase lipídica que contiene el lípido y, opcionalmente, otros ingredientes tales como tensioactivos, ceras y/o

lubricantes;

y mezclando posteriormente las dos fases, preferiblemente a una temperatura elevada a la que ambas fases son líquidas.

5

En otra realización preferida más, la composición se prepara triturando dos o más de los ingredientes.

En otra realización preferida más, la composición se prepara por medio de molino para pomadas.

10 Un aspecto adicional más de la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento del dolor que comprende la administración tópica y/o local de la composición farmacéutica según la invención como se describió anteriormente o de la formulación farmacéutica según la invención como se describió anteriormente a un sujeto con necesidad del mismo.

15 En una realización preferida particular, la composición según la invención,

- donde el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de 0,01 a 50 % en peso; y/o
- donde el contenido de agua es al menos 0,5 % en peso; y/o
- que contiene un tensioactivo que tiene un valor de EHL de al menos 10; y/o

20 - que contiene un lípido, preferiblemente un triglicérido; y/o

- que contiene una cera seleccionada de entre cera de lana, cera de carnauba, cera de abejas, parafina dura, parafina blanda y vaselina blanca;
- que no contiene ningún conservante; y/o
- que es un sistema bifásico o multifásico que contiene al menos una fase acuosa y al menos una fase lipídica, y la

25 fase acuosa es preferiblemente una fase coherente; y/o

- que es un fluido no newtoniano; y/o
- que presenta las características de fluido de un fluido pseudoplástico; y/o
- que está adaptada para administración tópica y/o local; y/o
- que está adaptada para administración a pacientes pediátricos, geriátricos y/o embarazadas.

30 - cuya preparación incluye la fusión de ingredientes semisólidos y/o sólidos.

EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención, pero no se deben interpretar como limitantes de su 35 alcance.

Ejemplo 1:

Se formularon cremas según las composiciones siguientes.

40

Tabla 1:

Ingredientes [% en peso]	C-1	I-1	I-2
<i>Fase acuosa</i>			
Clorhidrato de tapentadol	0,0	0,6	1,25
macrogol-20-glicerol-monoestearato (Tagat S2)	7,0	7,0	7,0
Agua purificada	50,0	49,4	48,75
<i>Fase lipídica</i>			
Monoestearato de glicerol	4,0	4,0	4,0
Alcohol cetílico	6,0	6,0	6,0
Miglyol® 812	7,5	7,5	7,5
Vaselina blanca	25,5	25,5	25,5

En las cremas, la fase acuosa representaba la fase coherente (tipo ac/ag), de manera que la formulación debería ser principalmente sensible a la contaminación microbiana. Las formulaciones se almacenaron en envase de vidrio ámbar.

45

Suponiendo que el clorhidrato de tapentadol solo está presente en la fase acuosa, su concentración en la misma asciende a 12,0 mg/mL (10,3 mg/mL de tapentadol) para la formulación inventiva I-1 y 25,0 mg/mL (21,46 mg/mL de tapentadol) para la formulación inventiva I-2.

Las formulaciones se enriquecieron con *Staphylococcus aureus* (*Staph. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*), *Aspergillus niger* (*Asp. niger*) y *Candida albicans* y se evaluó su eficacia de conservación antimicrobiana 50

según la prueba “Eficacia de conservación microbiana” como recomienda la Ph. Eur.

Los criterios de aceptación de la prueba para los preparados según la Ph. Eur. se presentan en las Tablas 2 y 3. Los criterios A expresan la eficacia recomendada que se debe conseguir. En casos justificados en los que no se pueden 5 lograr los criterios A, por ejemplo, por razones de un riesgo elevado de reacción adversa, se deben satisfacer los criterios B.

Tabla 2 Criterios de aceptación para preparados tópicos (prueba de “Eficacia de conservación antimicrobiana”, Ph. Eur.)

	Criterios de prueba	Reducción logarítmica			
		2 d	7 d	14 d	28 d
Bacterias	A	2	3	-	SA
	B	-	-	3	SA
Hongos	A	-	-	2	SA
	B	-	-	1	SA

(SA = sin aumento, SR = sin recuperación)

10

Tabla 3 Criterios de aceptación para preparados parenterales (prueba de “Eficacia de conservación antimicrobiana”, Ph. Eur.)

	Criterios de prueba	Reducción logarítmica				
		6 h	24 h	7 d	14 d	28 d
Bacterias	A	2	3	-	-	SR
	B	-	1	3	-	SA
Hongos	A	-	-	2	-	SA
	B	-	-	-	1	SA

(SA = sin aumento, SR = sin recuperación)

Las pruebas de “eficacia de conservación antimicrobiana” revelaron que la crema placebo no presentó ningún efecto 15 conservante de la propia formulación. El efecto antimicrobiano de la formulación que contiene clorhidrato de tapentadol es, por tanto, una consecuencia de la presencia de tapentadol. Asimismo, se demostró que la eficacia de conservación antimicrobiana depende de la cantidad de tapentadol; la formulación inventiva I-1 que contenía 10,3 mg de tapentadol por mL de la fase acuosa fue conservada por tapentadol en cierta medida, pero *Staph. aureus* (crit. A y B) y *Asp. niger* (crit. A) no se redujeron suficientemente durante el tiempo de prueba según los parámetros de prueba. La formulación 20 inventiva I-2 (21,6 mg de tapentadol por mL de la fase acuosa), sin embargo, fue suficientemente conservada por tapentadol, incluso para todas las bacterias/hongos probados.

Conclusión:

25 Los experimentos usando diferentes concentraciones de tapentadol en la crema demuestran que la concentración en la que comienza el efecto conservante de tapentadol es entre 12 y 25 mg de clorhidrato de tapentadol en 100 mL de la fase acuosa. Por tanto, en una concentración adecuada, tapentadol se puede usar como conservante para cremas.

Ejemplo 2:

30

Las curvas de viscosidad de los ejemplos inventivos I-1 e I-2 se determinaron como se indica a continuación:

Los experimentos se realizaron por medio de un dispositivo Haake RotoVisco RV1 (sensor C60/1° junto con controlador térmico DC30, Haake) a $25,0 \pm 0,1$ °C. El material (1,0 mL) se colocó entre el estator y el rotor, cuya 35 distancia de separación se ajustó a 0,052 mm. El material se atemperó a 25,0 °C antes de iniciar el experimento. La curva de viscosidad se determinó con el software RheoWin 3 y se tomaron los valores de viscosidad ($n = 4$) a diferentes esfuerzos cortantes ($\Delta = 40$ s⁻¹) para caracterizar las muestras inventivas.

La curva de viscosidad se representa en la Figura 1 y los valores de viscosidad calculados en la tabla siguiente.

40

Tabla 4:

velocidad de deformación [1/s]	viscosidad [mPa·s]		esfuerzo cortante [Pa]		t [s]	
	I-1	I-2	I-1	I-2	I-1	I-2
40,000	4790,6	5457,8	191,59	218,26	161,80	122,39
80,000	2189,0	2722,7	175,11	217,80	197,81	158,39
120,00	1532,3	1917,9	183,87	230,14	233,81	194,39
160,00	1219,2	1533,4	195,07	245,34	269,79	230,38

En ambos casos, la viscosidad disminuyó al aumentar la velocidad de deformación, es decir, ambos fluidos presentaron un comportamiento de flujo pseudoplástico.

5 Ejemplo 3:

Efecto antimicrobiano de tapentadol a pH 3 y pH 8

- Se preparó una solución de tapentadol con una concentración de 15 mg/mL de tapentadol (base libre). El valor del pH se ajustó al valor objetivo de 3 u 8 usando ácido cítrico y solución de NaOH 1 N, respectivamente. No se añadió ningún sistema de tampón adicional. Para garantizar que la propia solución de placebo no presenta ningún efecto antimicrobiano, se preparó una solución de placebo con pH 8, prestando atención a mantener el mismo valor de pH, incluso aunque se usara una cantidad diferente de solución de NaOH 1 N para el ajuste del pH.
- 15 Se prepararon las formulaciones, se llenaron en botellas de vidrio y se esterilizaron en un autoclave durante 30 min a 121 °C y 2 bar. Las botellas de vidrio esterilizadas se enriquecieron con *Staphylococcus aureus* (*Staph. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*), *Aspergillus niger* (*Asp. niger*) y *Candida albicans* para la prueba "Eficacia de conservación antimicrobiana" en base a la Ph Eur. 6.6, monografía 5.1.3.
- 20 Los criterios de aceptación de la prueba de la Ph. Eur. para los preparados parenterales se presentan en la Tabla 1 (SA = sin aumento, SR = sin recuperación). Los criterios A expresan la eficacia recomendada que se debe conseguir, en casos justificados en los que los criterios A no se pueden lograr, por ejemplo, por razones de un riesgo elevado de reacción adversa, se deben satisfacer los criterios B. Para reducir la cantidad de experimentos para esta primera puesta en marcha de experimentos del valor de pH, los puntos de prueba a las 6 y 24 horas fueron reemplazados con 25 un punto de prueba a los 30 min (tabla 5).

Tabla 5 Criterios de aceptación para preparados parenterales para la prueba "Eficacia de conservación antimicrobiana" (Ph. Eur.)

Reducción logarítmica						
	Criterios de prueba	6 h	24 h	7 d	14 d	28 d
Bacterias	A	2	3	-	-	SR
	B	-	1	3	-	SA
Hongos	A	-	-	2	-	SA
	B	-	-	-	1	SA

- 30 Los resultados para las pruebas microbianas de las soluciones se presentan para cada bacteria/hongo en las Tablas 6 a 9.

Tabla 6 Crecimiento microbiano de *Staph. aureus*

Recuento microbiano	Placebo con pH 8	Tapentadol con pH 8	Tapentadol con pH 3
Cantidad enriquecida de bacterias/hongos	$7,4 \times 10^5$	$1,7 \times 10^6$	$1,6 \times 10^6$
30 min	$8,3 \times 10^5$	8×10^5	$2,5 \times 10^6$
7 días	$2,8 \times 10^5$	$< x 10^2$	$2,3 \times 10^3$
14 días	sin ensayar	$< x 10^2$	$< x 10^2$
28 días	sin ensayar	$< x 10^2$	$< x 10^1$
Criterios de prueba A	fallido	aprobado	aprobado
Criterios de prueba B	fallido	aprobado	aprobado

Tabla 7 Crecimiento microbiano de *Ps. aeruginosa*

Recuento microbiano	Placebo con pH 8	Tapentadol con pH 8	Tapentadol con pH 3
Cantidad enriquecida de bacterias/hongos	$1,4 \times 10^6$	$1,7 \times 10^6$	$1,6 \times 10^6$
30 min	$1,6 \times 10^6$	$< x 10^4$	$4,5 \times 10^5$
7 días	$8,8 \times 10^6$	$< x 10^2$	2×10^3
14 días	sin ensayar	$< x 10^2$	$< x 10^2$
28 días	sin ensayar	$< x 10^2$	$< x 10^2$
Criterios de prueba A	fallido	aprobado	aprobado
Criterios de prueba B	fallido	aprobado	aprobado

Tabla 8 Crecimiento microbiano de *Asp. niger*

Recuento microbiano	Placebo con pH 8	Tapentadol con pH 8	Tapentadol con pH 3
Cantidad enriquecida de bacterias/hongos	$4,2 \times 10^5$	$5,4 \times 10^5$	$3,9 \times 10^5$
30 min	$4,3 \times 10^5$	6×10^5	$4,5 \times 10^5$
7 días	$6,3 \times 10^5$	$4,5 \times 10^2$	8×10^4
14 días	sin ensayar	$0,3 \times 10^2$	$4,1 \times 10^5$
28 días	sin ensayar	$1,8 \times 10^1$	$4,5 \times 10^5$
Criterios de prueba A	fallido	aprobado	fallido
Criterios de prueba B	fallido	aprobado	fallido

5

Tabla 9 Crecimiento microbiano de *Candida albicans*

Recuento microbiano	Placebo con pH 8	Tapentadol con pH 8	Tapentadol con pH 3
Cantidad enriquecida de bacterias/hongos	2×10^5	$1,7 \times 10^5$	$2,4 \times 10^5$
30 min	$2,5 \times 10^5$	$< x 10^4$	2×10^5
7 días	$3,4 \times 10^6$	$< x 10^2$	$1,3 \times 10^3$
14 días	sin ensayar	$< x 10^2$	$1,8 \times 10^3$
28 días	sin ensayar	$< x 10^2$	$2,5 \times 10^3$
Criterios de prueba A	fallido	aprobado	fallido
Criterios de prueba B	fallido	aprobado	fallido

En ausencia de conservantes adicionales, la solución de tapentadol con pH 3 no está suficientemente conservada según la Ph. Eur. (crit. A y B) para *Asp. niger* y *Cand. albicans*, mientras que la solución de tapentadol con pH 8 aprobó los crit. A y B para todas las bacterias y hongos probados. La solución de placebo con pH 8 no presenta ningún efecto conservante de la propia solución, de manera que el efecto antimicrobiano de la formulación que contiene clorhidrato de tapentadol es una consecuencia de la cantidad añadida de clorhidrato de tapentadol. Teniendo en cuenta estos resultados, se pudo demostrar una clara dependencia entre el valor de pH y el efecto conservante de la solución de clorhidrato de tapentadol.

15

La solución de clorhidrato de tapentadol con un valor de pH superior de 8 tiene un efecto antimicrobiano mejorado en comparación con la solución de pH 3, por lo que se encontró una clara dependencia entre el valor de pH de la solución y el efecto conservante de tapentadol.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica acuosa semisólida que contiene tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, que además contiene un conservante en una cantidad tal que en ausencia de tapentadol no conservaría suficientemente la composición farmacéutica según la Ph. Eur.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que está adaptada para administración tópica y/o local.
- 10 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, donde el valor de pH de la fase acuosa de la composición es al menos 5,5.
4. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento del dolor crónico o agudo.
- 15 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, donde el dolor está relacionado con trastornos reumáticos, trastornos artríticos, articulaciones dolorosas, problemas posoperatorios, cirugía dental, inflamación cutánea (dermatitis), lesiones cutáneas, cáncer de piel, llagas en la boca y/o lesiones deportivas.
- 20 6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se selecciona del grupo que consiste en pomadas, cremas, magmas, geles, emulsiones, suspensiones, lociones, linimentos, pastas, cataplasmas, geles de suspensión y geles de emulsión.
7. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una formulación bifásica o una formulación multifásica.
- 25 8. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el contenido de tapentadol asciende a al menos 0,55 % en peso, basado en el peso total de la composición.
- 30 9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el contenido de conservante es como máximo el 5,0 % basado en el peso total de la composición.
10. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene además un lípido y/o un tensioactivo.
- 35 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, donde el lípido se selecciona del grupo que consiste en monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos; y mezclas de los mismos.
12. La composición farmacéutica según la reivindicación 10 u 11, donde el tensioactivo tiene un valor de EHL de al menos 12.
- 40 13. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que presenta características de fluido de un fluido pseudoplástico.
- 45 14. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que presenta un periodo de validez en condiciones de almacenamiento acelerado de al menos 3 meses.

Figura 1

