



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112012007332-0 B1



(22) Data do Depósito: 07/10/2010

(45) Data de Concessão: 13/07/2021

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM MACRÓLIDO IMUNOSSUPRESSOR E SEU MÉTODO DE PREPARO

(51) Int.Cl.: A61K 9/107; A61K 31/436.

(30) Prioridade Unionista: 08/10/2009 EP 09012724.2.

(73) Titular(es): BAY PHARMA GMBH.

(72) Inventor(es): ALEXANDRA SABINE BÄRBEL GÖBEL.

(86) Pedido PCT: PCT EP2010064965 de 07/10/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/042485 de 14/04/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/03/2012

(57) Resumo: NOVA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM MACRÓLIDO IMUNOSSUPRESSOR. A invenção descreve novas composições farmacêuticas de macrólidos imunossupressores. As composições compreendem um componente hidrofílico, um componente lipofílico, e um componente antifílico. De preferência, as composições são formuladas como microemulsões líquidas. Além disso, a invenção proporciona utilizações de tais composições, tais como para o tratamento tópico de doenças inflamatórias e autoimunes. Métodos para preparar as composições são também fornecidos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: “**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM MACRÓLIDO IMUNOSSUPRESSOR E SEU MÉTODO DE PREPARO**”

ÁREA TÉCNICA

[001] A presente invenção refere-se a novas composições farmacêuticas de macrólidos imunossupressores tais como tacrolimus. Também se refere a composições farmacêuticas que são capazes de solubilizar macrólidos imunossupressores pouco solúveis, e que são adequadas para administração tópica. Em modalidades adicionais, a invenção relaciona-se às utilizações terapêuticas de tais composições.

[002] Imunossupressores são compostos farmacêuticos que reduzem a atividade do sistema imunológico. Eles são comumente usados na terapia de doenças autoimunes e na profilaxia e tratamento de transplantes de órgãos. As doenças autoimunes são condições as quais se acredita que ocorre o envolvimento de algum tipo de hipersensibilidade do sistema imunológico, atualmente são conhecidas, por exemplo, a doença de Crohn, esclerose múltipla, artrite reumatoide, colite ulcerativa, doença de Addison e numerosas outras condições. Após um transplante de órgão, o sistema imunológico do receptor quase sempre identifica o novo órgão como material estranho e potencialmente hostil devido a diferenças nos haplótipos de antígenos de leucócitos humanos entre o doador e o receptor, e tenta removê-lo atacando e destruindo seus componentes celulares.

[003] Os imunossupressores têm sido desenvolvidos para uso terapêutico podem ser classificados de acordo com a sua estrutura química e / ou seu mecanismo de ação. Dentre os primeiros agentes imunossupressores, vemos em particular os antimetabolitos, tais como azatioprina (um inibidor da síntese de purina) e metotrexato (um antifolato). Os benefícios terapêuticos significativos para os receptores de transplante foram desencadeados após o advento dos primeiros macrólidos, em especial a ciclosporina, e posteriormente o tacrolimus. Outros compostos imunossupressores com estrutura e atividade relacionadas incluem pimecrolimus,

everolimus, sirolimus, deforolimus, everolimus, temsirolimus e Zotarolimus. Mais recentemente, os anticorpos e proteínas de fusão contra vários alvos celulares e não celulares que estão envolvidos nas respostas imunes, tais como infliximab, etanercept, rituximab, tocilizumab, e abatacept, têm sido desenvolvidos e introduzidos no mercado farmacêutico.

[004] Macrólidos imunossupressores tais como tacrolimus, sirolimus, everolimus e semelhantes, são altamente ativos, uma vez que são absorvidos pelo organismo ou tecido alvo, são compostos difíceis de serem formulados e entregues no local de ação, em particular devido à sua fraca solubilidade e tamanho molecular relativamente grande. Para a terapia sistêmica através das vias de administração oral ou intravenosa, eles são normalmente apresentados como formulações solubilizadas compreendendo quantidades substanciais de excipientes, tais como solubilizantes, surfactantes e solventes orgânicos.

[005] O tacrolimus que é um composto de particular interesse no contexto da presente invenção foi desenvolvido pela primeira vez como um concentrado para infusão intravenosa, após ser diluído, e como uma formulação por via oral em cápsula rígida. Nos concentrados para infusão (atualmente comercializado pela Astellas como, por exemplo, Prograf®), o tacrolimus (5 mg) é solubilizado numa mistura de etanol (638 mg) e macrogolglicerol ricinoleato (200 mg), tais excipientes não são bem tolerados por muitos pacientes, mas ainda são considerados necessários tendo em conta a solubilidade muito baixa deste princípio ativo. Estas formulações sistêmicas são utilizadas na profilaxia e tratamento da rejeição de transplantes de órgãos, mais frequentemente em pacientes que receberam um transplante de fígado, rim ou coração.

[006] Mais recentemente, foi desenvolvido uma pomada de tacrolimus para o tratamento da dermatite atópica. A formulação que é atualmente comercializada (por exemplo, desde 2002 na Alemanha, por Astellas como Protopic®) está disponível em duas dosagens (0,3 mg / g, e 1 mg / g, respectivamente), e contém como excipientes vaselina, parafina líquida, parafina sólida, cera, e carbonato de propileno.

[007] A eficácia terapêutica do tacrolimus no tratamento da dermatite atópica, foi demonstrada em vários estudos clínicos, multicêntricos, controlados com placebo em pacientes adultos nos EUA e Europa (1, 4), bem como com crianças de 3 a 6 anos (23, 25). O tacrolimus tópico também parece ser eficaz no tratamento da dermatite de contato (15, 16). Em contraste, a utilização experimental de tacrolimus tópico no tratamento de psoríase não tem geralmente sido bem sucedido, embora a psoríase seja claramente identificada como uma doença autoimune, possivelmente devido à espessura e estrutura das placas de psoríase que pode representar barreiras de difusão consideráveis para a penetração e absorção do ingrediente ativo (11, 30). Apenas em alguns casos especiais, os resultados relativamente positivos foram obtidos, por exemplo, por aplicação de condições oclusiva (22), utilizando uma formulação lipossomal (8), ou por tratamento da pele facial relativamente fina ou pela administração do medicamento em rugas (10, 14, 17, 18, 26, 28, 29).

[008] Deve ser notado, contudo, que tais casos especiais estão associados com um certo número de inconvenientes. Por exemplo, a oclusão da pele não só é considerada como desagradável pelos pacientes, mas também pouco viável para certas áreas da pele (por exemplo, a face, em dobras, perto das articulações etc), e geralmente inaceitável, no caso de uma grande área afetada ou em múltiplas áreas afetadas. As formulações lipossomais são desvantajosas visto que elas não são facilmente fabricadas de uma forma reprodutível, a uma escala industrial. Além disso, elas são difíceis de esterilizar ou produzir sob condições assépticas, o que poderia ser desejável já que o produto não é utilizado em pele intacta, mas sobre a pele afetada. Tratar apenas certas áreas da pele afetada é, obviamente, associado com a desvantagem de outras áreas afetadas permanecem sem tratamento ou mal tratadas.

[009] A eficácia limitada de formulações de pomada convencionais de tacrolimus também ocorre devido ao fato de o produto tópico de tacrolimus atualmente disponível (Protopic®) só ser aprovado para o tratamento da dermatite atópica, não para psoríase.

[010] Outros macrólidos imunossupressores são, como o tacrolimus, moléculas pouco solúveis e relativamente grande que também são difíceis de formular e que são susceptíveis de possuir as mesmas limitações com relação a penetração em placas de psoríase. Nenhum destes compostos tem sido desenvolvidos com sucesso, como formulações tópicas para o tratamento de psoríase.

[011] Consequentemente existe uma necessidade de melhorar as formulações tópicas de compostos macrólidos imunossupressores tais como tacrolimus, que são adequadas para, e eficaz no, tratamento de outras condições além da dermatite atópica. Em particular, existe uma necessidade de medicamentos tópicos para o tratamento da psoríase, usando formulações que não requerem a oclusão, incorporando lipossomas, as quais sejam facilmente fabricadas em larga escala, e / ou que não possuem um ou mais dos inconvenientes das composições que os são atualmente conhecidas.

[012] É um objeto da presente invenção proporcionar tais composições. Outros objetivos são proporcionar utilizações benéficas de composições de compostos macrolídeos imunossupressores e métodos para a preparação de tais composições. Objetos adicionais serão compreendidos à luz da descrição e das reivindicações da patente.

[013] Notadamente o WO 03/053405 A1 descreve emulsões para uso oftalmológico indicada para o tratamento da síndrome do olho seco. As emulsões têm um tamanho de gota de 150 nm a 250 nm (p. 7, linha 13) e são, portanto, emulsões convencionais, que, em contraste com as micro emulsões, não se formam espontaneamente, e são termodinamicamente instáveis e opticamente anisotrópicas. Além disso, as emulsões compreendem mais de 90% de água e um agente tensoativo catiônico. Não há indicação de que estas composições podem ser úteis para a administração na pele.

[014] EP 1 929 996 A2 também descreve tipo emulsões O / A do para uso oftálmico. As emulsões têm um tamanho de partícula preferido de 100 nm a 250 nm (pg. 4, parágrafo [0038]) e são preparados por técnicas convencionais de

emulsificação que requerem o fornecimento de energia (p. 5, n [0043]), que levam a emulsões convenção que são, em contraste com as micro emulsões, termodinamicamente instáveis e opticamente anisotrópicas. O documento não descreve a utilização das emulsões para o tratamento da pele.

[015] WO 2006/062334 A1 descreve o chamado pré-concentrado de microemulsão (também conhecido como sistemas de entrega de drogas auto-microemulsificante ou SMEDDS (sigla em inglês)) que, mediante a adição de uma fase aquosa, formam micro emulsões espontaneamente. O pré-concentrado é preenchido, por exemplo, em cápsulas e são para administração oral. Os inventores do pré-concentrados descobriram que as composições levam a uma maior biodisponibilidade sistêmica do tacrolimus após a ingestão oral.

[016] US 2003/0143250 A1 descreve pré-concentrados de microemulsão compreendendo como ingrediente ativo, a ciclosporina, que alcança uma alta biodisponibilidade sistêmica e baixa variabilidade inter-indivíduos da droga incorporada após administração oral (p. 18, n [0257] a [0259]. O documento não descreve outras drogas diferentes da ciclosporina.

[017] GB 2 315 216 A refere-se a composições auto-microemulsificantes e microemulsão de tacrolimus para administração oral. Novamente, as composições obtidas atingem níveis plasmáticos do princípio ativo incorporado. O documento não ensina outras utilizações que a administração oral.

[018] US 2003/0059470 A1 descreve emulsões O / A que são preparadas por processos convencionais e têm tamanhos de gotas em uma faixa de 100 nm até 10 μ m, de preferência de 200 nm a 500 nm, e são, portanto, termodinamicamente instáveis e opticamente anisotrópica (p. 5, n [0075]).

[019] WO 2006/123354 A2 prevê composições auto-micro emulsificantes livres de água (ou micro emulsões pré-concentradas, ou SMEDDS) de fármacos hidrofóbicos para uso oral que pode formar micro emulsões após a adição de uma fase aquosa. O documento não ensina outras utilizações que a administração oral.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[020] A presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um ingrediente terapeuticamente ativo selecionado a partir do grupo de macrólidos imunossupressores, um componente hidrofílico, um componente lipofílico, e um componente anfifílico. A composição é ainda caracterizada pelo fato de ser formulada como uma microemulsão.

[021] Numa concretização particularmente útil, o invento proporciona uma microemulsão líquida compreendendo o tacrolimus como o ingrediente ativo. Os constituintes dos componentes hidrofílicos, lipofílico e anfifílico são de preferência selecionados a partir de excipientes que são bem tolerados pela pele e / ou mucosa. Em particular, é preferido que a microemulsão de tacrolimus compreende água.

[022] O componente hidrofílico pode compreender água em combinação com um ou mais glicóis líquidos, tais como glicerol, propilenoglicol, pentileno, e / ou polietilenoglicol. O componente lipofílico pode ser composto de um ou mais excipientes oleosos utilizados em preparações cosméticas ou dermatológicas, tais como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, adipato de dibutilo, adipato de diisopropilo, e / ou triglicerídios. O componente anfifílico compreende tipicamente um ou mais agentes surfactantes, tais como fosfolípidos, alquil poliglucosídios, ésteres de sorbitano com ácidos graxo, e / ou mono e diésteres pegilados de glicerol com ácidos graxo.

[023] A invenção proporciona ainda a utilização de composições de microemulsão compreendendo um macrólido imunossupressor para tratamentos tópicos, tais como para a administração à pele, mucosa, ou olho. Além disso, prevê a utilização de tais composições para o tratamento de doenças e condições tais como a dermatite atópica, a psoríase, colagenoses, doenças inflamatórias do intestino, doenças inflamatórias do olho, ou a rejeição de transplantes.

[024] Em ainda outro aspecto, a invenção proporciona um método para a preparação de tais composições. O método é caracterizado pelo fato de os ingredientes da composição serem combinados e misturados sem aplicação de condições elevadas de cisalhamento ou homogeneização por pressão.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[025] De acordo com a presente invenção, são fornecidas composições farmacêuticas as quais compreendem um ingrediente terapeuticamente ativo selecionado a partir do grupo de macrólidos imunossupressores, um componente hidrofílico, um componente lipofílico, e um componente anfifílico. A composição é ainda caracterizada pelo fato de ser formulada como uma microemulsão.

[026] Como aqui utilizado, uma composição farmacêutica significa uma composição compreendendo pelo menos um composto farmaceuticamente ativo e pelo menos um excipiente, em que a composição é formulada e processada de modo a ser adequada para administração a um ser humano ou animal. No caso da presente invenção, o ingrediente ativo é um macrólido imunossupressor, isto é, um composto que suprime a atividade do sistema imunológico ou pelo menos um componente do mesmo, compreende um macrólido com estrutura em anel, que é tipicamente definida como um anel macrocíclico de lactona relativamente grande (por exemplo, contendo entre 14 a 16 membros no caso dos macrólidos antibióticos e frequentemente mais de 20 membros no anel, no caso de macrólidos imunossupressores que aqui são de interesse) para que um ou mais resíduos de deoxi açúcar possa ser ligado.

[027] Macrólidos imunossupressores úteis para a realização desta invenção incluem sirolimus, everolimus, tacrolimus, pimecrolimus, ridaforolimus, temsirolimus e zotarolimus. São particularmente preferidos pimecrolimus, sirolimus, everolimus e tacrolimus. Tal como aqui utilizado, estes nomes não-proprietários são compreendidos de forma a incluir quaisquer sais, solvatos, isômeros, conjugados ou outros derivados semelhantes dos respectivos princípios ativos. Em uma das formas de realização específica, o ingrediente ativo é um mono-hidrato de tacrolimus (doravante chamado de "tacrolimus").

[028] O tacrolimus ($C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$, PM 822,05) é uma lactona macrolídea com um ponto de fusão de 127-129° C. Ele apresenta dois valores de PKs $9,97 \pm 0,7$ e $-2,38 \pm 0,7$, respectivamente. A sua solubilidade em água é muito pobre em toda a faixa de pH de 1 a 10, e apenas acima de pH 10, aumenta cerca de duas vezes (24).

É solúvel em metanol, etanol, acetona, clorofórmio, acetato de etilo, e éter dietílico (20). A sua elevada lipofilia reflete também seu coeficiente de partição, $\log P_{\text{octanol / tampão}}$, de $3,96 \pm 0,83$ (24).

[029] O tacrolimus foi primeiro isolado a partir da bactéria *Streptomyces tsukubaensis* em 1984 no Japão. O nome tacrolimus deriva do seu local de descoberta, Tsukuba, sua estrutura química de núcleo, ou seja, macrólido, e sua atividade como imunosupressor. A sua atividade imunossupressora in vitro é 50 a 100 vezes, e in vivo 10 a 20 vezes, maior do que a de ciclosporina (12). Mesmo que tacrolimus e ciclosporina não sejam quimicamente muito estreitamente relacionados, parece que os seus mecanismos de ação são o mesmo ou pelo menos muito semelhantes. De um modo geral, eles bloqueiam a libertação de interleucina-1 a partir de macrófagos e interleucina-2 a partir de células T- auxiliaadoras através da inibição do processo de transcrição com os genes que codificam para as respectivas citocinas.

[030] O teor do composto ativo na composição da invenção é geralmente selecionado pela análise da solubilidade do composto na mistura de excipientes, ou transportador, e sobre a aplicação desejada do produto, tendo, por exemplo, em conta o volume da formulação que deverá ser administrada, a qual pode ser restringida pela natureza do local de administração (por exemplo, o olho). No caso de tacrolimus, o teor ou concentração na composição será geralmente na faixa de cerca de 0,00001 a cerca de 20% em peso. Mais preferivelmente, é selecionada na faixa de cerca de 0,01 a 1% em peso. Em modalidades particulares, a composição compreende cerca de 0,03% em peso, 0,05% em peso, 0,1% em peso, 0,3% em peso, 0,5% em peso e 1,0% em peso, respectivamente.

[031] A composição da invenção é ainda caracterizada pelo fato de ser uma microemulsão. Como aqui utilizado, uma microemulsão é uma mistura clara, termodinamicamente estável, opticamente isotrópica de um componente lipofílico, um componente hidrofílico, e um componente anfifílico. Tipicamente, uma microemulsão se forma espontaneamente quando os componentes são combinados e misturados uns com os outros, sem a necessidade de um alto fornecimento de energia, como é

normalmente exigido para a formação de uma emulsão "normal". As micro emulsões podem ter uma fase coloidal lipofílica dispersa em uma fase hidrófila, ou uma fase hidrofílica coloidalmente dispersa em uma fase lipofílica. O tamanho das fases dispersas é geralmente na faixa de cerca de 5 nm a cerca de 400 nm, e mais frequentemente inferior a cerca de 200 nm. Em uma das formas de realização preferidas da invenção, o tamanho de partícula é de cerca de 5 nm a cerca de 100 nm.

[032] Em termos das suas propriedades reológicas, a microemulsão pode ser na forma de um líquido ou um gel, ou seja, na forma líquida ou semi-sólida. Em uma realização preferida, a microemulsão é na forma líquida.

[033] A composição é ainda caracterizada pelo fato de compreender um componente hidrófilo. Como aqui utilizado, um componente é um excipiente farmacologicamente aceitável ou mistura de excipientes, e meios hidrófilos no presente contexto que o componente é miscível em água, ou pelo menos substancialmente solúvel em água. Mais preferivelmente, o componente hidrofílico é líquido. Por exemplo, o componente hidrofílico pode ser composto de água propriamente dita (incluindo as soluções predominantemente aquosas, tais como tampões, etc), solventes polares líquidos, ou mistura de água e um ou mais de tais solventes polares. Os solventes polares úteis incluem, por exemplo, álcoois tais como etanol e glicóis líquidos. Particularmente preferidos são os glicóis, glicerol, propilenoglicol, polietileno glicóis líquidos, e 1,2-pentano diol (aqui também referido como glicol pentileno).

[034] Os dióis tais como, propilenoglicol e pentileno são os agentes particularmente preferidos neste contexto, pois eles apresentam vários efeitos benéficos. Pois além de servir como constituintes do componente hidrofílico, eles são muito bem tolerados pela pele. Além disso, eles possuem uma região molecular lipofílica relativamente pequena em virtude disto, eles podem também ser considerados como parcialmente anfifílicos, assim reforçando a funcionalidade do componente anfifílico da composição e melhorando a solubilização de ingredientes pouco solúveis em água. Eles têm uma elevada afinidade para a pele e cabelo. Além

disso, eles apresentam propriedades antimicrobianas substanciais de modo que permitem a formulação de composições tópicas aquosas sem quaisquer conservantes adicionais, ou com níveis de conservação reduzida.

[035] Além disso, os componentes hidrofílicos preferidos incluem misturas de (a) água e (b) um glicol líquido, tal como água e propilenoglicol ou água e glicol pentileno. Para tais misturas, a proporção de água e glicol (ou glicóis) pode ser escolhida livremente. Mais preferencialmente, a razão está na faixa de cerca de 1:10 a cerca de 10:1. Noutras formas de realização, a razão está na faixa de 1:3 a 3:1, ou a partir de 1:2 a 2:1, respectivamente. Exemplos de componentes hidrofílicos úteis incluem água e pentileno-glicol (2:1), água e propilenoglicol (1:2).

[036] Como mencionado, o componente hidrofílico pode compreender água. O teor de água é, de preferência pelo menos cerca de 5% em peso, Em relação ao peso da composição total. Enquanto as micro emulsões livres de água e auto-microemulsificante de determinadas composições de ingredientes farmacêuticos ativos têm sido descritas na arte previa, estas são difíceis de prever para administração tópica. Por exemplo, as limitadas quantidades de água presente na pele ou uma mucosa normalmente não possibilitarão a obtenção da conversão de uma composição auto-micro emulsificante em uma microemulsão. Em qualquer caso, os inventores descobriram que a invenção é particularmente útil na administração tópica de um macrólido imunossupressor quando o componente hidrofílico compreende água propriamente dita, tal como pelo menos cerca de 5% em peso de água, em relação à composição total, ou mesmo, pelo menos, 10% em peso, ou, pelo menos, 20% em peso, respectivamente. De fato, as formulações que exibem excelentes propriedades (tais como a permeação da pele e boa tolerabilidade local) podem conter entre 40% em peso, 45% em peso, 50% em peso, ou mais de água. Por conseguinte, o componente hidrofílico da composição pode representar uma fração substancial em peso da composição total, tal como pelo menos cerca de 20 peso%, ou mesmo, na faixa de cerca de 50 a cerca de 80 peso%.

- [037]** Outro componente essencial da composição é um componente lipofílico. Na microemulsão, o componente lipofílico irá contribuir significativamente para a formação de uma fase lipofílica coloidalmente dispersa. O componente lipofílico pode ser composto de qualquer excipiente lipofílico farmacologicamente aceitável apropriado, ou uma mistura de excipientes que sejam capazes de formar a fase lipofílica. Os excipientes preferidos que podem ser usados sozinhos ou em combinação uns com os outros como componente lipofílico incluem compostos oleosos, que são bem tolerados pela pele e / ou mucosas, tais como óleos de triglicerídeos, parafinas líquidas, ceras líquidas, e os compostos particularmente preferidos são o miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, adipato de dibutilo, e adipato de diisobutilo.
- [038]** Preferencialmente, o componente lipofílico é selecionado para a obtenção de uma fase lipofílica dispersa na microemulsão, de modo que a composição se encontra na forma de uma microemulsão O / A. O tamanho de partícula da fase dispersa lipofílico na microemulsão preferencialmente se encontra na faixa de 5 a 200 nm, e em particular na faixa de 5 a 100 nm.
- [039]** Também preferencialmente o teor do componente lipofílico deve ser mantido em, ou abaixo de cerca de 50% em peso, em relação ao total da composição, a fim de permitir um elevado teor do componente hidrofílico. Noutras formas de realização, o componente lipofílico está presente em uma quantidade de não mais do que cerca de 30% em peso, ou não mais do que cerca de 20% em peso, respectivamente. Por outro lado, a quantidade de fase lipofílica deve ser suficientemente alta para solubilizar grande parte ou todo o ingrediente ativo. No caso do tacrolimus, por exemplo, uma composição estável em microemulsão compreendendo 0,1% de ingrediente ativo e uma quantidade significativa do componente hidrófilo (por exemplo, 50 a 80% em peso) incluindo a água pode ser formulada com, por exemplo, 10% em peso de um componente lipofílico consistindo de adipato de dibutilo.

[040] De acordo com a invenção, a composição compreende um componente anfifílico como uma característica essencial adicional. Na verdade, a presença de um componente anfifílico é um requisito essencial para a formação de uma microemulsão. O componente anfifílico compreende pelo menos um e, opcionalmente, pelo menos dois excipientes anfifílicos, como por exemplo, agentes surfactantes. Numa forma de realização preferida, uma combinação de dois ou mais agentes surfactantes está presente no componente anfifílico.

[041] Como pode ser notado, alguns dos agentes surfactantes vulgarmente utilizados no campo farmacêutico ou cosmético são na verdade misturas de moléculas quimicamente relacionadas. Também pode ser notado que a literatura técnica relacionada às micro emulsões frequentemente refere-se a surfactantes e co-agentes surfactantes, mesmo na ausência de diferenças funcionais entre estes compostos, enquanto que, no contexto, os surfactantes presentes nesta invenção são simplesmente denominado como tal, sem utilizar o termo co-surfactante. Os surfactantes podem também ser referidos como emulsionantes.

[042] Como constituintes do componente anfifílico, qualquer excipiente anfifílico adequado para utilização farmacêutica pode ser selecionado. Preferivelmente, o componente anfifílico é um composto de surfactantes que são fisiologicamente bem tolerados após a administração à pele e / ou uma mucosa. Por exemplo, um ou mais agentes surfactantes podem ser selecionados entre o grupo de fosfolípidos, alquilpoliglicosídeos, ésteres de sorbitano com ácidos gordos, éteres de alcoóis gordos de polialquilenoglicol (por exemplo, álcool laurílico, álcool estearílico, álcool cetílico, ou álcool palmitílico), e / ou mono e diésteres de glicerol peguado com ácidos gordos. Exemplos de surfactantes adequados são especialmente lecitinas, particularmente aquelas que são constituídas predominantemente por fosfolípidos, fosfatidilcolinas purificadas ou sintéticas, e fosfatidilgliceróis, monooleato de sorbitano e monoestearato de polioxietilenoglicol, éteres polioxietilenoglicol de alcoóis gordos tais como o polioxietileno (4) lauril éter, alquilo (poli) glicosídeos, tais como decil glicosídeo.

- [043]** Preferencialmente as misturas de agentes surfactantes incluem (a) lecitina combinada com um alquilpoliglicosídeo, (b) lecitina combinada com um monooleato de sorbitano, e (c) uma lecitina combinada com o monoestearato de polioxietileneglicol.
- [044]** As faixas adequadas entre o primeiro e o segundo tensoativo em misturas binárias são geralmente na faixa de cerca de 1: 10 a cerca de 10: 1, e de preferência na faixa de cerca de 3: 1 a 1: 3.
- [045]** A quantidade do componente anfifílico na composição em microemulsão geralmente deve ser selecionada abaixo de 65% em peso, e mais preferivelmente na faixa de cerca de 15 a cerca de 35% em peso. De fato, uma das vantagens particulares da presente invenção é que os macrólidos fracamente solúveis tais como tacrolimus podem ser formulados para uso tópico em composições bem toleradas compreendendo o ingrediente ativo na forma solubilizada mesmo a um teor de tensoativo relativamente baixo, tal como 25 ou 30 em% em peso.
- [046]** Num outro aspecto, preferivelmente a composição compreende uma maior quantidade do componente hidrofílico do que a do componente anfifílico, isto é, a proporção de componente hidrofílico para anfifílico é, de preferência 1: 1 ou superior, tal como na faixa de cerca de 1: 1 para 3: 1.
- [047]** Foi verificado pelos inventores que esta faixa concilia a necessidade de solubilizar o macrólido imunossupressor na microemulsão com a necessidade de fornecer aos pacientes uma formulação que é bem tolerada pela pele e mucosas, e que ao mesmo tempo é prontamente absorvida pela pele ou mucosa, sem deixar resíduos oleosos.
- [048]** Além dos componentes e excipientes descritos como sendo essenciais para a realização da invenção, a composição pode compreender ingredientes adicionais, conforme necessário. Por exemplo, pode conter um segundo ingrediente ativo, por exemplo, um corticosteróide, um antibiótico, um antimicótico, e / ou um agente antiviral. Além disso, pode compreender um ou mais excipientes adicionais, tais como agentes para o ajustamento do pH (por exemplo ácidos, sais tamponantes,

bases), antioxidantes (por exemplo, ácido ascórbico, a vitamina E e seus derivados, BHT, BHA, EDTA dissódico, etc) , conservantes (por exemplo, agentes surfactantes catiônicos tais como cloreto de benzalcônio, álcool benzílico, ácido sórbico, etc), intensificadores de permeação (DMSO, Transcutol®, mentol, ácido oléico, n-alcanóis, 1-alkuil-2-pirrolidonas, N, N- dimetilalcanamidas, e 1,2 - alcanodíóis, etc), e semelhantes.

[049] A composição desta invenção, é sob a forma de uma microemulsão, é facilmente fabricada e dimensionada para a produção em escala industrial. É preparada conforme os ingredientes são combinados e misturados entre si, mesmo na ausência de condições elevadas de cisalhamento ou homogeneização por pressão. Portanto, a composição pode ser preparada usando qualquer equipamento padrão de mistura, que é adequado para a preparação de formulações farmacêuticas líquidas à escala apropriada. Opcionalmente, o tratamento de ultra-som dos ingredientes combinados pode ser utilizado para acelerar a formação de uma microemulsão homogênea.

[050] Num outro aspecto, a invenção proporciona a utilização das composições acima descritas como medicamentos. É particularmente benéfico a utilização no tratamento tópico que também envolve a administração tópica, isto é, administração na a pele ou em uma mucosa, tal como a mucosa da cavidade oral ou nasal, do olho, ou do intestino delgado ou grosso. Em uma das formas específicas de realização, a composição é utilizada na administração à pele.

[051] Preferencialmente, o uso tópico não implica em condições oclusivas. De fato, foi verificado pelo inventor que a oclusão não é obrigatória para a composição entregar seu ingrediente ativo de forma eficiente para as camadas alvo da pele, em particular a derme. Isto é um benefício importante e inesperado da presente invenção e, potencialmente, permite o tratamento de áreas maiores de pele, as quais os pacientes normalmente não toleram devido às condições oclusivas.

[052] As doenças e condições em que o uso terapêutico da composição pode ser benéfico incluem as condições particulares que envolvem processos inflamatórios e /

ou auto-imunes, tais como dermatite atópica, psoríase, colagenoses, doenças inflamatórias do intestino, doenças inflamatórias do olho, e / ou rejeição a transplante. Em contraste com as composições da arte anterior de macrólidos supressores, as composições têm propriedades que permitem o tratamento eficaz da psoríase, e esta utilização terapêutica constitui uma das formas de realização preferidas da invenção. Outros usos potenciais incluem feridas crônicas e queimaduras. Como aqui utilizado, uma utilização terapêutica é entendida como incluindo tanto métodos de tratamento curativos como profiláticos.

[053] Outras formas de realização irão tornar-se evidente a partir dos exemplos seguintes que ilustram a invenção em alguns dos seus aspectos principais, sem limitar o seu âmbito.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Preparação de micro emulsões de tacrolimus contendo água

[054] Quatro diferentes composições micro emulsionadas de acordo com a invenção foram formuladas e preparadas por combinação e mistura dos respectivos ingredientes. As composições são mostrados nas tabelas 1 a 7. As micro emulsões transparentes ou ligeiramente opacas se formadas espontaneamente por mistura. Após três meses de armazenamento à temperatura ambiente, as amostras das três micro emulsões foram inspecionadas visualmente. Nenhuma indicação de instabilidade física foi encontrada.

Tabela 1

Composição A		
Componente		% em peso
Ingrediente ativo	tacrolimus	0,1
Componente hidrofílico	Água	39,9
	Pentileno glicol	20,0
Componente lipofílico	adipato de dibutilo (Cetiol® B)	10,0
Componente anfifílico	Lecitina A (Phospholipon® 90G)	10,0
	Glucoside decil (Plantacare® 2000 UP)	20,0
Outro	Nenhum	
Total		100,0

Tabela 2

Composição B		
Componente		% em peso
Ingrediente ativo	tacrolimus	0,1
Componente hidrofílico	Água	21,63
	Propilenoglicol	43,27
Componente lipofílico	adipato de dibutilo (Cetiol® B)	10,0
Componente anfifílico	Lecitina A (Phospholipon® 90G)	6,3
	PEG-20-glicerol monoestearato (Tagat® S2)	18,8
Outro	Nenhum	
Total		100,0

Tabela 3

Composição C		
Componente		% em peso
Ingrediente ativo	tacrolimus	0,1
Componente hidrofílico	Água	44,9
	Pentilenoglicol	20,0
Componente lipofílico	adipato de dibutilo (Cetiol® B)	10,0
Componente anfifílico	Lecitina A (Phospholipon® 90G)	15,0
	Monooleato de sorbitano (Span® 80)	10,0
Outro	Nenhum	
Total		100,0

Tabela 4

Composição D		
Componente		% em peso
Ingrediente ativo	tacrolimus	0,1
Componente hidrofílico	Água	21,63
	Propilenoglicol	43,27
Componente lipofílico	Isopropilmiristato	10,0
Componente anfifílico	Lecitina A (Phospholipon® 90G)	6,3
	PEG-20-glicerol monoestearato (Tagat® S2)	18,8
Outro	Nenhum	

Total	100,0
-------	-------

Tabela 5

Composição E		
Componente		[g]
Ingrediente ativo	tacrolimus	0,1
Componente hidrofílico	Água	22,0
	Propilenoglicol	43,2
Componente lipofílico	Isopropilmiristato	10,1
Componente anfifílico	Lecitina A (Phospholipon® 90G)	6,0
	PEG-20-glicerol monoestearato (Tagat® S2)	19,0
Outro	Solução aquosa de ácido tartárico 10% em peso, ajustando o pH para $4,0 \pm 0,2$	q.s.
Total		100,4

Tabela 6

Composição F		
Componente		[g]
Ingrediente ativo	tacrolimus	0,1
Componente hidrofílico	Água	45,0
	Pentileno glicol	19,9
Componente lipofílico	Isopropilmiristato	10,1
Componente anfifílico	Lecitina A (Phospholipon® 90G)	15,0
	Monooleato de sorbitano (Span® 80)	10,0
Outro	Solução aquosa de ácido tartárico 10% em peso, ajustando o pH para $4,0 \pm 0,2$	q.s.
Total		100,1

Tabela 7

Composição G		
Componente		[g]
Ingrediente ativo	tacrolimus	0,1
Componente hidrofílico	Água	40,1
	Pentileno glicol	20,1
Componente lipofílico	Isopropilmiristato	10,3
Componente anfifílico	Lecitina A (Phospholipon® 90G)	10,1

	Polioxietileno (4) lauril éter (Brij [®] 30)	20,0
Outro	Solução aquosa de ácido tartárico 10% em peso, ajustando o pH para $4,0 \pm 0,2$	q.s.
Total		100,6

Exemplo 2: Os testes de toxicidade da pele e mucosa

[055] As três formulações A, B e C preparadas de acordo com o exemplo 1, mas sem ingrediente ativo, foram testadas quanto ao seu potencial de produção de efeitos tecidulares tóxicos sobre a pele e mucosas, usando o método HET CAM ("teste de ovo de galinha - cório alantóide membrana"). Esta membrana é utilizada entre 8 a 10 dias após a fertilização quando já possui uma vasculatura funcional, mas não possui tecido nervoso. As formulações placebo foram utilizadas a fim de determinar o potencial de irritação do transportador, ao invés do ingrediente ativo.

[056] O modelo HET CAM é uma alternativa internacionalmente aceita aos modelos animais e produz resultados semelhantes, sem causar qualquer dor. No modelo HET CAM, a presença de irritação é indicada por alterações na vasculatura, incluindo a hipervascularização da CAM e um aumento da perfusão vascular (27). O fluxo Laser Doppler (LDF) foi utilizado para quantificar a perfusão após intervalos de tempo definidos se aproximadamente 30 minutos após a aplicação das formulações, como a irritação induzida pelo aumento da perfusão pode ser estimada pelo aumento resultante na LDF.

[057] Para os presentes testes, os ovos de galinhas New Hampshire naturalmente inseminadas foram utilizados. Os ovos foram mantidos durante 8 dias a 37 °C e 55% umidade relativa e virados a cada 12 horas. Depois disso, os ovos foram transferidos para uma caixa de fluxo laminar para a manipulação da microcirurgia. No pólo do ovo tendo o raio maior (isto é, a mais fraca convexidade), uma abertura circular de 1,5 cm de diâmetro na casca foi cortada, e o CAM foi dissecado. Em cada CAM, 100 µl da solução teste foi aplicada. O tampão fosfato foi usado como controle negativo, a solução de dodecil sulfato de sódio como controle positivo. A CAM foi então iluminada com laser hélio-neon monocromático de baixa energia (632,8 nm). Após 30 minutos, os ovos foram submetidos a testes de LDF. Como resultado,

nenhuma das formulações exibiram aumentos significativos na perfusão vascular, mas apenas ligeiras diminuições, indicando assim a ausência de qualquer potencial de irritação.

Exemplo 3: penetração do tacrolimus na pele

[058] As três micro emulsões de tacrolimus A, B e C preparadas de acordo com o exemplo 1 foram testadas em ensaios de permeação da pele usando excisado de pele de mama humano e células de difusão de Franz (Crown Glass Company, Somerville, NY, EUA). O tampão fosfato pH 7,4 foi usado como fluido acceptor. As amostras de pele foram fixadas em um filtro usando um grampo de metal. Uma tampa de vidro foi utilizada para cobrir as células de Franz para evitar as perdas por evaporação durante as experiências. Pele de três doadores foi utilizada na série de testes.

[059] Para cada experiência de difusão, aprox. 20 μ l, da microemulsão respectiva foi aplicada à amostra de pele. Subsequentemente, a amostra foi colocada sobre o filtro da célula de Franz e apertados. A célula de difusão foi mantida a 32 °C durante 30, 300 ou 1.000 minutos. Após o período de teste, os resíduos da microemulsão foram removidos da superfície da pele usando um esfregaço, e três biópsias circulares de 6 mm de diâmetro do perfurador foram perfuradas para fora a partir de cada amostra de pele, utilizando um cortador de matriz Kromayer (Stiefel Laboratorium, Offenbach, Alemanha). As biópsias foram então congeladas e microtomizadas. As fatias horizontais que foram obtidas estão listadas na tabela 5.

[060] Os esfregaços utilizados para a remoção de resíduos da microemulsão foram extraídos com metanol (5 ml) durante 12 horas. As fatias de pele foram extraídas durante 1 hora usando 0,3 a 0,5 ml de metanol, dependendo da quantidade esperada de substância ativa do fármaco. O tacrolimus foi então quantificado por HPLC com detecção-MS utilizando mofetil micofenolato como padrão interno.

Tabela 8

Camada da pele	Fatia do micrótomo (espessura)
Estrato córneo (SC)	10 μ m

Epiderme viva (EP)	4 fatias de 20 $\square$ m
Derme 1 (adjacente à epiderme) (DR1)	5 fatias de 40 $\square$ m
Derme 2 (DR2)	5 fatias de 40 $\square$ m
Derme 3 (DR3)	5 fatias de 40 $\square$ m
Derme 4 (DR4)	5 fatias de 40 $\square$ m
Derme 5 (DR5)	5 fatias de 40 $\square$ m

[061] Como resultado, verificou-se que as formulações A e C entregam o tacrolimus rápida e eficientemente à pele, em particular na derme, que, devido à linfócitos que residem na mesma, representa um alvo importante para o ingrediente ativo. O aumento rápido nos níveis de tacrolimus após 30 e 300 minutos é mais pronunciado para estas formulações que para a formulação B. No entanto, depois de 1.000 minutos, a formulação B entrega quase tanto tacrolimus para dentro da derme como as outras duas formulações, e a quantidade de droga do fluido acceptor que é entregue é mais elevada para todas as três formulações. A descrição detalhada dos resultados está representada nas figuras 1 a 7.

[062] As Figuras 1 a 4 mostram as frações de dose do tacrolimus encontrados nas várias camadas da pele (Figura 1: estrato córneo; figura 2: epiderme viável; figura 3: derme) e do meio acceptor (figura 4) 30, 300 e 1.000 minutos após a aplicação de formulações A, B e C (aqui designadas como ME TCL A, ME TCL B, C e ME TCL, respectivamente), em relação à dose aplicada ($n = 9$; $\bar{x} \pm SD$; * $p < 0,01$ ME TCL A versus ME TCL B, # $p < 0,01$ ME TCL A versus ME TCL C, + $p < 0,01$ ME TCL B versus ME TCL C).

[063] As Figuras 5 a 7 mostram a concentração do tacrolimus de acordo com a profundidade de pele 30, 300 e 1.000 minutos após a aplicação das formulações A (figura 5), B (Figura 6) e C (figura 7) ($n = 9$; $\bar{x} \pm SD$; estrato córneo não mostrado).

[064] Em conclusão, todas as três formulações exemplares demonstram que as micro emulsões de acordo com a invenção são capazes de fornecer macrólidos imunossupressores tais como tacrolimus em toda a barreira maior de penetração e de

permeação representada pelo estrato córneo. Além disso, eles são capazes de fornecer frações significativas do fármaco administrado na pele sem a necessidade de oclusão.

Referências bibliográficas:

1. Alaiti S, Kang SW, Fiedler VC, et al. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: A phase I study in adults and children. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998; 38.

2. Alany RG, Rades T, Nicoll J, Tucker IG, Davies NM. W/O microemulsions for ocular delivery:

Evaluation of ocular irritation and precorneal retention. *Journal of Controlled Release* 2006; 111.

3. Billich A, Aschauer H, Aszodi A, Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *International Journal of Pharmaceutics* 2004; 269.

4. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, et al. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998; 102.

5. Bonina FP, Montenegro L, Scrofani N, et al. Effects of Phospholipid Based Formulations on in-Vitro and in-Vivo Percutaneous-Absorption of Methyl Nicotinate. *Journal of Controlled Release* 1995; 34.

6. Changez M, Chander J, Dinda AK. Transdermal permeation of tetracaine hydrochloride by lecithin microemulsion: In vivo. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces* 2006; 48.

7. Changez M, Varshney M, Chander J, Dinda AK. Effect of the composition of lecithin/n- propanol/isopropyl myristate/water microemulsions on barrier properties of mice skin for transdermal permeation of tetracaine hydrochloride: In vitro. *Colloids and Surfaces B- Biointerfaces* 2006; 50.

8. Erdogan M, Wright JR, McAlister VC. Liposomal tacrolimus lotion as a novel topical agent for treatment of immune-mediated skin disorders: experimental studies in a murine model. *British Journal of Dermatology* 2002; 146.

9. Franz TJ. Percutaneous Absorption - Relevance of Invitro Data. *Journal of Investigative Dermatology* 1975; 64.

10. Freeman AK, Linowski GJ, Brady C, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 48.

11. Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2002; 16.

12. Honbo T, Kobayashi M, Hane K, Hata T, Ueda Y. The oral dosage form of FK-506. *Transplantation Proceedings* 1987; 19.

13. Koszegi D, Nothhelfer B, Leimbeck R. Der HET-CAM-Test (Hühner-Ei-Test- Chorioallantoismembran). *Euro Cosmetics* 6 1999.

14. Kroft EBM, Erceg A, Maimets K, Vissers W, van der Valk PGM, van de Kerkhof PCM. Tacrolimus ointment for the treatment of severe facial plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2005; 19.

15. Lauerma AI, Maibach HI, Granlund H, Erkkö P, Kartamaa M, Stubb S. Inhibition of Contact Allergy Reactions by Topical Fk506. *Lancet* 1992; 340.

16. Lauerma AI, Stein BD, Homey B, Lee CH, Bloom E, Maibach HI. Topical Fk506 - Suppression of Allergic and Irritant Contact-Dermatitis in the Guinea-Pig. *Archives of Dermatological Research* 1994; 286.

17. Lebwohl M, Freeman A, Chapman MS, Feldman S, Hartle J, Henning A. Proven efficacy of tacrolimus for facial and intertriginous psoriasis. *Archives of Dermatology* 2005; 141.

18. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 51.

19. Meingassner JG, Aschauer H, Stuetz A, Billich A. Pimecrolimus permeates less than tacrolimus through normal, inflamed, or corticosteroid-pretreated skin. *Experimental Dermatology* 2005; 14.
20. Merck Index - an encyclopaedia of chemicals, drugs and biologicals. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck Research Laboratories, Division of Merck & Co., INC., 2001.
21. Pillai R, Schmaus G, Lange S, Roeding J. 1,2-Pentanediol - a multifunctional ingredient for personal care applications. *SOFW Journal* 2005; 131.
22. Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, Granlund H, Lauerma AI. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *British Journal of Dermatology* 1999; 141.
23. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine* 1997; 337.
24. SciFinderScholar. Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V8.14 for Solaris,, TM 2007.
25. Singalavanija S, Noppakun N, Limpongsanuruk W, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment in pediatric Patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 2006; 89.
26. Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 53.
27. Wohlrab J. Der Einfluss von L-Arginin auf die Regulation der epidermalen Arginase / : Aachen : Shaker, L2 - <http://worldcat.org/oclc/50052467>, 2001.
28. Yamamoto T, Nishioka K. Topical tacrolimus is effective for facial lesions of psoriasis. *Acta Dermato-Venereologica* 2000; 80.

29. Yamamoto T, Nishioka K. Successful treatment with topical tacrolimus for oral psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2006; 20.

30. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis - A pilot study. Archives of Dermatology 1998; 134.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica tópica **caracterizada por** compreender:

- um ingrediente terapeuticamente ativo selecionado a partir do grupo que consiste em sirolimus, everolimus, tacrolimus, pimecrolimus, ridaforolimus, temsirolimus e zotarolimus,
- um componente hidrofílico;
- um componente liofílico; e
- um componente anfifílico,

em que a composição é formulada como uma microemulsão; em que o componente hidrofílico compreende uma combinação de água e um glicol líquido que é, de preferência, selecionado a partir de glicerol, propilenoglicol, 1,2-pentileno-glicol e polietilenoglicol; e em que a razão entre água e o glicol líquido está na faixa de ~~cerca de 1: 10 a cerca de 10: 1~~.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** compreender tacrolimus, ou um sal ou derivado do mesmo, em que essencialmente todo o tacrolimus está em forma solubilizada.

3. Composição farmacêutica, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizada por** a microemulsão estar em forma líquida.

4. Composição farmacêutica, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada por** o componente hidrofílico estar presente em uma quantidade de pelo menos ~~cerca de 20 %~~ em peso, em relação ao peso da composição.

5. Composição farmacêutica, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizada por** a razão de peso entre o componente hidrofílico e o componente anfifílico ser 1: 1 ou maior.

6. Composição farmacêutica, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizada por** o componente liofílico compreender pelo menos um excipiente selecionado a partir de miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, adipato de dibutilo, adipato de diisopropilo e triglicéridos.

7. Composição farmacêutica, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizada por** o componente anfifílico compreender pelo menos um surfactante selecionado a partir de fosfolipídeos, alquilpoliglicosídeos, ésteres de sorbitano com ácidos gordos, éteres polialquilenoglicol de álcoois gordos e mono-pegilado e diésteres de glicerol com ácidos gordos.

8. Composição farmacêutica, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada por** o componente anfifílico compreender pelo menos dois surfactantes.

9. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizada por** ser para uso como um medicamento para administração tópica, de preferência, para administração à pele, uma mucosa ou um olho.

10. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizada por** ser para uso como um medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de dermatite atópica, psoríase, colagenoses ou doenças inflamatórias do olho.

11. Método para preparar uma composição farmacêutica tópica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado por** os ingredientes da composição serem combinados e misturados sem aplicação de condições de cisalhamento elevadas ou homogeneização por pressão.

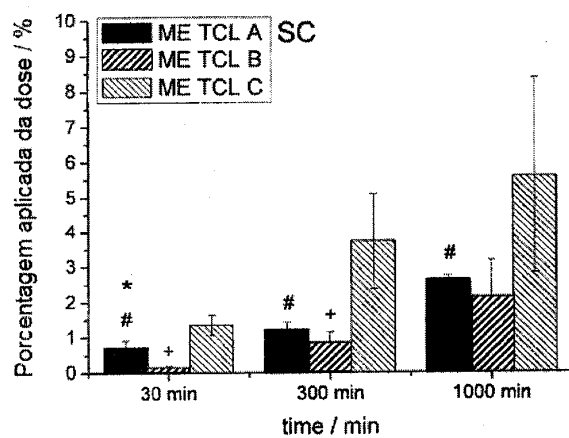


Fig. 1

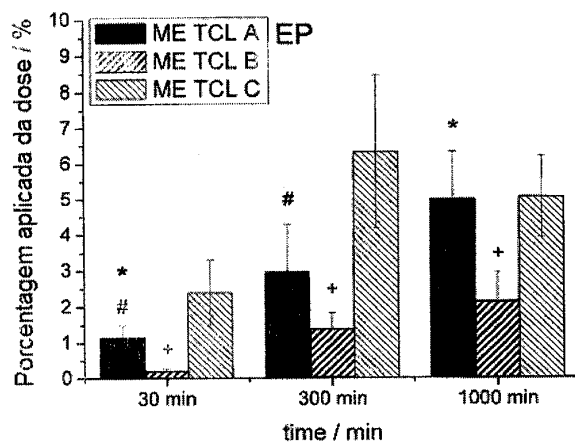


Fig. 2

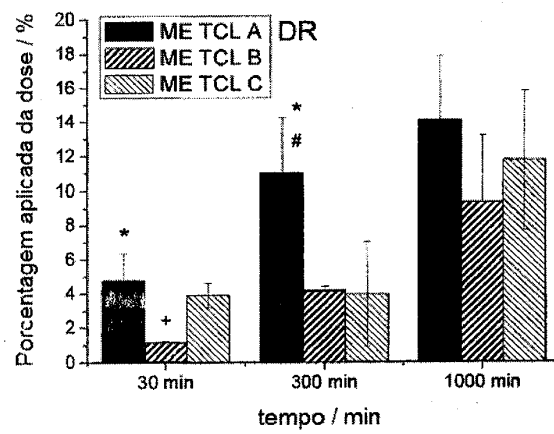


Fig. 3

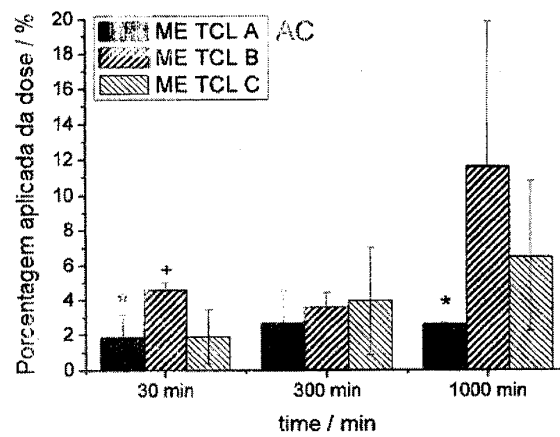


Fig. 4

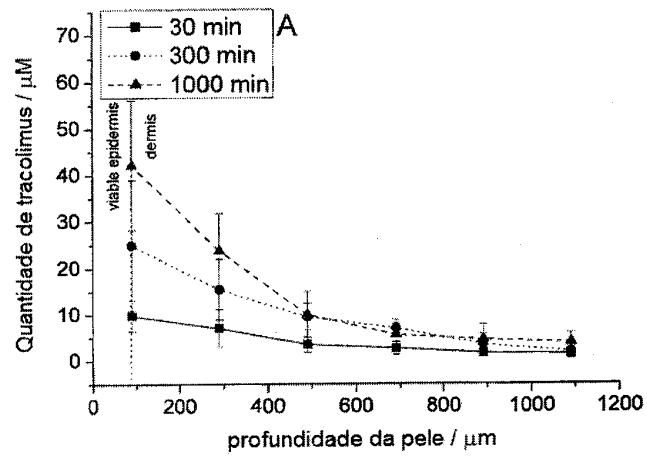


Fig. 5

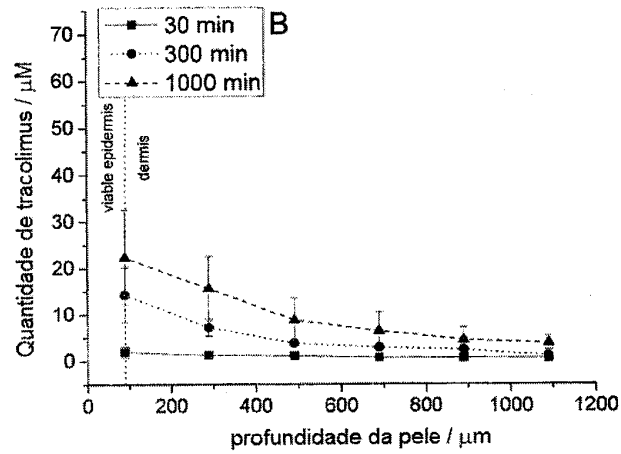


Fig.6

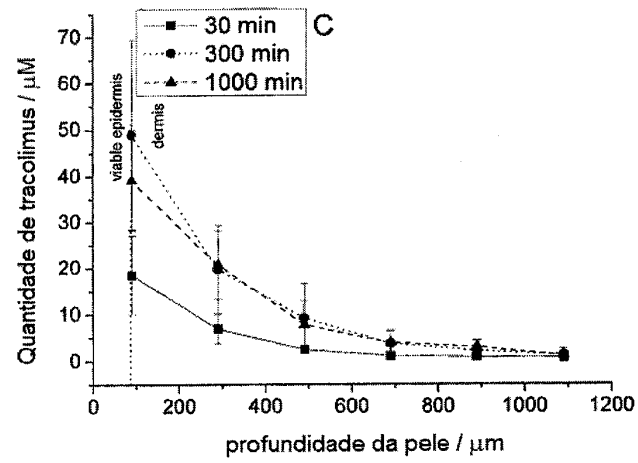


Fig. 7