

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 520**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/113 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 31/546 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2015** **E 15460037 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019** **EP 3124016**

54 Título: **Composición de emulsión antipsoriásica que se compone de cefazolina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2020

73 Titular/es:

WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
(100.0%)
Ul. Zwirki i Wigury 61
02-091 Warszawa, PL

72 Inventor/es:

ZEGROCKA-STENDEL, OLIWIA;
HUSZCZA, GRZEGORZ;
PESTA, EDYTA;
SMEDRA, KATARZYNA y
KOZIAK, KATARZYNA

74 Agente/Representante:

DE PABLOS RIBA, Juan Ramón

ES 2 760 520 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 de emulsión antipsoriásica que se compone de cefazolina.

5 Ámbito de la invención

La presente invención guarda relación con una composición de emulsión antipsoriásica que se compone de cefazolina. La composición farmacéutica se presenta en forma de crema para uso tópico en lugares cutáneos para su cornificación y exfoliación profusa,
10 en concreto en lesiones psoriásicas, eccema y cambios inflamatorios atópicos de la piel.

Antecedentes de la invención

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel de etiología desconocida.
15 Tanto la genética como los factores inmunológicos juegan un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad. La psoriasis se caracteriza por la infiltración de neutrófilos y linfocitos dentro de la dermis y por una queratinocitosis deficiente (M.Abe, *Journal of Dermatology* 2006, 2: 108-111). Las placas bien delimitadas eritematosas y escamosas de diferentes tamaños y formas, que frecuentemente vienen acompañadas
20 de un picor concomitante, son los rasgos distintivos de la psoriasis.

La terapia actual de la psoriasis incluye tratamientos tópicos y sistémicos, fototerapia y métodos diversos. Un tratamiento tópico que se utiliza habitualmente incluye medicamentos exfoliantes, tales como pomadas que contienen ácido salicílico o
25 pomadas y cremas basadas en urea, medicamentos que reducen la proliferación epidérmica (principalmente antralinas (Cignolina), alquitrán de madera, así como fármacos citostáticos). La última generación de medicamentos tópicos antipsoriásicos incluye corticosteroides, retinoides y análogos de la vitamina D₃. El tratamiento sistémico incluye retinoides que se administran por vía oral, fármacos
30 inmunomoduladores, tales como la ciclosporina A, o tacrolimus, así como fármacos citostáticos, tales como el metotrexato y la hidroxiurea. La estrategia actual para el tratamiento de la psoriasis y las complicaciones concomitantes de la enfermedad se basa en la aplicación de biológicos que ejerzan una actividad inmunosupresora. Este grupo de medicamentos incluye, por ejemplo, anticuerpos monoclonales (efalizumab e infliximab), alefacept y una proteína receptora recombinante, etanercept, indicada para
35 el tratamiento de la artritis psoriásica.

Algunas de estas terapias han demostrado ser ineficaces o gravosas para los pacientes. En general, el tratamiento sistémico se asocia al riesgo de experimentar efectos
40 adversos graves. Además, no siempre se recomienda llevar a cabo una terapia biológica debido a, por ejemplo, la coexistencia de enfermedades. Estas desventajas imponen el uso de las llamadas clásicas terapias de psoriasis como un tratamiento alternativo o intermitente que podría llevar a reapariciones frecuentes y a una disminución de la calidad de vida del paciente (J.Szepietowski, *Clinical Dermatology* 2009, 11(3)).

45

En la última década, los análogos de la vitamina D₃ se han utilizado tópicamente como el tratamiento de primera línea. Se ha comprobado en ensayos clínicos tanto la eficacia como la seguridad del tacalcitol, así como el hecho de que en dosis terapéuticas no afecta a la homeostasis del calcio (P.C.M. van de Kerkhof, *British Journal of Dermatology*, 2002: 146, 414-422).

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria recidivante y crónica, por lo tanto los pacientes necesitan un tratamiento de larga duración, preferiblemente con un bajo potencial de toxicidad acumulativa. Se espera que la terapia óptima proporcione una eficacia de larga duración y que no presente los efectos no deseados de larga duración.

También debe ser bien tolerada y aceptada por los pacientes con el fin de que puedan seguir las recomendaciones de su médico.

Por consiguiente, aún continua la búsqueda de una nueva y mejor terapia antipsoriásica que pueda cumplir los requisitos mencionados anteriormente.

Los hallazgos de las investigaciones de los ensayos de cribado que se divulgan en el PCT de la solicitud de patente con número de publicación WO 2015/044762, revelaron una sustancia que une y bloquea de manera selectiva la subunidad específica del receptor IL-15, IL-15R α , y bloquea simultáneamente las subunidades IL-2R β e IL-2R γ que comparten IL-15 y IL-2, lo cual resulta en la inhibición de la actividad biológica de estas citoquinas.

La interleucina 15 (IL-15) es una citoquina con una actividad pleiotrópica que afecta a las células del sistema inmune, así como a otros tipos de células. Debido a su actividad de amplio espectro, la IL-15 frecuentemente se encuentra en lo más alto de la cascada de citoquinas proinflamatorias. El deterioro de los mecanismos naturales que regulan la expresión de la IL-15, que resulta en la sobreproducción de la citoquina, contribuye directamente al desarrollo de procesos inflamatorios, de respuestas autoinmunes, así como de enfermedades infecciosas y tumores. Se cree que la IL-15 es un factor clave en la etiología de la psoriasis (Villadsen L.S. et al., *J. Clin. Invest.* 112, 1571-80 (2003)).

La influencia importante de la IL-15 en la patogénesis de la psoriasis brinda una oportunidad para la intervención terapéutica al bloquear la actividad biológica de la citoquina. La validez de este planteamiento se ha demostrado experimentalmente. La inhibición de la actividad de la IL-15 utilizando un receptor IL-15R α soluble (Liew F.Y., McInnes I.B., *Ann. Rheum. Dis.* 61 Supl. 2, ii100-2 (2002); Ruchatz H. et al., *J. Immunol.* 160, 5664-60 (1998); Smith X.G. et al., *J. Immunol.* 165, 3444-50 (2000); Wei X et al., *J. Immunol.* 167, 277-82 (2001)), anticuerpos receptores de IL-2/IL-15R β (Morris J.C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 401-6 (2001); Tinubu S.A. et al., *J. Immunol.* 153, 4330-8 (1994)), anticuerpos anti-IL-15 (Villadsen L.S. et al. *J. Clin. Invest.* 112, 1571-80 (2003)) o una molécula IL-15 recombinante con propiedades antagonistas competitivas (Ferrari-Lacraz S. et al., *J. Immunol.* 173, 5818-26 (2004); Kim Y.S. et al., *J. Immunol.* 160, 5742-8 (1998)) resultó en la atenuación de los síntomas de la enfermedad mediados por la IL-15. En las terapias experimentales que utilizaron la psoriasis en un modelo de ratón, se ha observado un alivio de los síntomas psoriásicos (Villadsen L.S. et al. *J. Clin. Invest.* 112, 1571-80 (2003)). Todas las estrategias terapéuticas basadas en la inhibición de la

IL-15 parecen ser igualmente eficaces, pero hasta ahora la gran mayoría de ellas solamente se han utilizado en condiciones de laboratorio.

Tal y como demostramos en el estudio *in vitro*, la sustancia que aparte de su amplio espectro de actividad antibacteriana inhibe eficazmente la IL-15 y las respuestas biológicas inducidas por la IL-2 es la cefazolina ((6*R*,7*R*)-7-[[2-amino-2-fenilacetil]amino]-3-metilo-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-ácido carboxílico), un antibiótico de cefalosporina de primera generación con una eficacia médica demostrada.

La actividad biológica de la cefazolina se ha respaldado por estudios *in vitro*, cuyos resultados han demostrado la eficacia de la cefazolina al suprimir la proliferación de las células estimuladas con la IL-15 y al reducir la producción provocada por la IL-15 de TNF- α y de IL-17. Se obtuvieron los mismos resultados con las células estimuladas con la IL-2.

Por esta razón, puede que la cefazolina sea eficaz para inhibir la respuesta celular excesiva provocada por la IL-15 y la IL-2 al bloquear el receptor específico de la IL-15, la IL-15R α , así como las subunidades receptoras de IL-2R β e IL-2R γ que comparten estas dos citoquinas.

A pesar de la eficacia de su acción, el uso de la cefazolina en un tratamiento de amplia variedad está limitado debido a algunos inconvenientes que resultan de su pobre absorción a través del tracto digestivo.

En lo que concierne a las enfermedades de la piel tales como la psoriasis, la aplicación tópica de preparados farmacéuticos normalmente es más eficaz que la administración por vía oral, que las inyecciones y que otros métodos sistémicos debido a que existe una mayor biodisponibilidad y a que se producen menos efectos no deseados, tales como el paso de la sustancia activa dentro del torrente sanguíneo.

Las composiciones farmacéuticas diseñadas para uso tópico incluyen pomadas, cremas, lociones, parches transdérmicos, cataplasmas, polvos, aerosoles, etc. Las formas farmacéuticas más apropiadas que se utilizan en el tratamiento de enfermedades de la piel, tales como la psoriasis, son las pomadas y las cremas.

Por consiguiente, se han realizado estudios de fórmulas con el fin de desarrollar una composición farmacéutica que contiene cefazolina para uso tópico en lesiones cutáneas, caracterizada no sólo por su alta actividad terapéutica, sino también por su valor útil.

Solamente existen unas pocas solicitudes de patentes que divulgan composiciones farmacéuticas que contienen cefazolina para uso tópico y en ninguna de estas publicaciones se han revelado datos en lo que respecta a la estabilidad del producto. Un número limitado de dichas publicaciones puede que resulte de las dificultades a la hora de obtener un producto farmacéutico que tenga una estabilidad de larga duración tal y como se requiere para medicamentos farmacéuticos. Este efecto se atribuye a la naturaleza de la cefazolina como tal, la cual es inestable en medios que contienen agua, incluso a un rango de temperatura de 4-5°C.

Los resultados de los estudios sobre la estabilidad de la cefazolina en soluciones acuosas de gotas oftálmicas se han divulgado, entre otras, en J. Clin. Pharm. and Therapy (1998), 23, 41-47 y en Acta Pol. Pharm., vol. 69, 1, 95-105 (2012).

En J. Clin. Pharm. and Therapy, se han divulgado los resultados de la prueba con respecto a la concentración de sal sódica de cefazolina, de pH y de la osmolaridad de la composición de las gotas oftálmicas que contiene un 1% de solución acuosa de la sustancia activa en presencia de un conservante o sin conservantes, tras almacenarse a una temperatura ambiente de 4°C. Las gotas oftálmicas que se almacenaron a 4°C estuvieron estables durante 42 días, mientras que tras su almacenamiento a temperatura ambiente la estabilidad solamente duró unos pocos días, y se observó un aumento tanto del pH como de la osmolaridad. Los autores del artículo Acta Pol. Pharm. examinaron la estabilidad de soluciones acuosas con entre un 1% y un 5% de cefazolina de gotas oftálmicas a 4°C y a 20°C en diferentes tipos de soluciones tampón. En estas pruebas se utilizaron tampón de acetato con un pH de 4,5 y de 4,7, tampón de fosfato con un pH de 7,5, las soluciones de cloruro sódico y de glicerol. Los investigadores encontraron que la estabilidad de la cefazolina en medios acuosos se ve afectada principalmente por el pH y por la temperatura, y la mayor estabilidad de la cefazolina se determinó bajo condiciones de acidez.

Debido a la baja estabilidad de la cefazolina en soluciones acuosas, las gotas oftálmicas no están disponibles en el mercado, sino que solamente se puedan preparar justo antes de su uso en las unidades oftalmológicas de los hospitales.

En la descripción con número de publicación CA 502542 A, se ha divulgado el proceso para la preparación de una pomada que contiene un antibiótico con una actividad de amplio espectro. El proceso incluye mezclar los agentes dispersantes, lanolina, vaselina, cera, aceite mineral y antibiótico, en tales proporciones que el punto de fusión de la pomada oscila entre 33°C y 44°C. Se ha divulgado la composición de la pomada, la cual contiene de un 1 a un 10% de agentes dispersantes, monoéster de glicerol y ácido graso de cadena larga, o éster de colesterol, de un 5 a un 20% de lanolina, de un 10 a un 30% de petrolato, de un 5 a un 20% de cera seleccionada entre ceresina, parafina y cera de abejas, de un 30 a un 60% de parafina líquida y de un 0,1 a un 10% de antibiótico.

La descripción con número de publicación EP 0043738 B1 divulga una composición para uso tópico que se caracteriza por su absorción transdérmica mejorada, la cual contiene a) de un 0,01% a un 35% en peso de la sustancia activa seleccionada de agentes antibióticos, b) de un 0 a un 70% en peso de etanol o de isopropanol, c) de un 0,01 a un 99% en peso del portador que mejora el paso, el cual consiste en un diol apropiado y en el compuesto de desorden de la capa de la célula seleccionado entre los ésteres de ácidos mirísticos o láuricos.

El documento de patente con número de publicación EP 0103911 A1 divulga una composición que se compone de emoliente para uso tópico. Las reivindicaciones guardan relación con la composición de emulsión que se compone de un 9-89% de petrolato, de un 0,25-10% de emulsionante (monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo o una mezcla de ambos), de un 10-90% de agua y de un 0,01-25% de la sustancia

activa, por ejemplo de antibiótico. Se ha revelado en el ejemplo IV que la cefazolina se puede utilizar como el ingrediente de la composición.

En el documento de patente con número de publicación EP 0455396 B1 se ha divulgado la preparación de una composición acuosa equilibrada osmóticamente, líquida a temperatura ambiente o a baja temperatura, que se convierte en un gel a la temperatura del cuerpo humano, que está diseñada para uso tópico y que se compone, entre otros, del copolímero en bloque de polioxialquileo, de un tensioactivo, de un poliéter y de la sustancia activa. En la descripción de la invención se ha revelado la cefazolina como el ingrediente activo.

En el documento de patente con número de publicación US 5409917 A se ha divulgado una composición de una crema para el tratamiento del acné que contiene un antibiótico seleccionado del grupo de las cefalosporinas, que incluye la cefazolina, alcohol cetosteárico etoxilado, alcohol y un éster de ácido graso, así como la fase acuosa que se compone de un alcohol miscible en agua, por ejemplo etanol, isopropanol, propilenglicol.

La descripción del documento de patente WO 01/01960 A1 revela una composición en forma de crema, por ejemplo, que consiste en triglicéridos, en dos tensioactivos que incluyen uno hidrofílico y la sustancia activa disuelta en los triglicéridos, siempre y cuando las cantidades de triglicéridos y los tensioactivos se ajusten como para formar una dispersión clara cuando se mezcla con el agua.

El documento de patente con número de publicación WO 01/12155 A1 divulga una composición de una absorción hidrofílica mejorada de la sustancia activa, entre otras se encuentra la sal sódica de cefazolina, la cual también se compone de dos tensioactivos que incluyen uno hidrofílico.

El documento de patente con número de publicación WO 2007/103555 divulga una composición para uso tópico con un pH en el rango de 3,0 a 7,4, que consiste en dos sustancias penetrantes en la piel con una actividad sinérgica seleccionada entre, por ejemplo, dioles de alquilo de cadena corta, ácidos grasos C₁₀-C₂₀ y ésteres de estos, alcoholes C₄-C₂₀ de sustitución o no, y compuestos similares, así como la sustancia activa, por ejemplo, la cefazolina.

El documento de patente con número de publicación US 2013/184242 A1 guarda relación con una composición farmacéutica para, entre otras cosas, uso tópico, que muestra propiedades reológicas que confieren la forma semisólida en un estado estable y la forma líquida cuando se aplica bajo la influencia de fuerzas transversales. La composición consiste en el medio que contiene de un 75 a un 99% de un disolvente hidrofóbico, por ejemplo aceite de oliva, aceite de colza, aceite de soja, o un aceite similar, así como hasta un 25% de alcohol graso a modo de solidificador y un ingrediente activo biológicamente, por ejemplo un antibiótico.

El documento de patente con número de publicación WO 2013/163734 A1 divulga una fórmula no exfoliante, no acuosa y tópica que incluye un disolvente orgánico eficaz que penetra en el tejido, por ejemplo sulfóxido de alquilo C₁-C₁₀, un codisolvente orgánico,

por ejemplo glicol, poliglicol o alcohol, un agente filmógeno y la sustancia activa, por ejemplo un antibiótico, que incluye cefazolina.

Para la preparación de las fórmulas de crema para uso farmacéutico, se utilizan normalmente emulsiones de tipo agua en aceite (W/O) o aceite en agua (O/W) que consisten en un ingrediente de hidrocarbano o graso, de agua y de un emulsionante con el fin de obtener una emulsión de las características requeridas y una alta estabilidad. Las bases de emulsión estándar contienen componentes grasos, tales como parafina blanca blanda, parafina líquida y/o aceites líquidos como las mezclas de triglicéridos, que emulsionan en la fase acuosa que se compone de tampones solubles en agua, agentes quelantes y conservantes.

Las emulsiones también pueden contener agentes hidratantes, potenciadores de la absorción y de la penetración en la piel, agentes suavizantes, antioxidantes, así como agentes que regulan la viscosidad y estabilizadores de emulsión.

Las fórmulas tópicas que se utilizan en el tratamiento de la psoriasis, aparte de la actividad farmacológica y de la seguridad que se han demostrado cuando se aplican en las lesiones cutáneas, por ejemplo en el cuero cabelludo de un paciente, también se espera que demuestren una estabilidad apropiada cuando se almacenan y se utilizan. Es igualmente importante que las composiciones, particularmente aquellas en forma de una emulsión líquida o de una crema semisólida, se caractericen por una apariencia y una utilidad apropiadas. Es esencial que se puedan aplicar fácilmente, que no se adhieran al cabello y que tengan una textura apropiada que evite que se escurran rápidamente.

La estabilidad fisicoquímica es un problema importante cuando se preparan estas fórmulas farmacéuticas, debido al hecho de que las emulsiones son susceptibles a los cambios de temperatura y a los factores mecánicos. Incluso pequeñas modificaciones en las proporciones de los ingredientes o la incorporación de un componente no compatible pueden resultar en la descomposición de la estructura de la emulsión, como en la separación de la fase o en el cambio de textura durante su fabricación o almacenamiento.

En sus esfuerzos por obtener una emulsión de cefazolina estable, los autores de la presente invención se enfrentaron a los problemas mencionados anteriormente que resultan de la inestabilidad del ingrediente activo en la fase acuosa. A pesar de añadir varias soluciones de tampón, las cuales se divulgan en el ejemplo 1, en un corto período de tiempo, la fase acuosa que contiene cefazolina se volvió amarilla, y este cambio de color es un signo visible de la descomposición de la sustancia activa.

Para superar el problema de la baja estabilidad de la cefazolina, los autores de la presente invención modificaron la composición de la base de emulsión seleccionando ingredientes de aceite apropiados, emulsionantes y tampones. Durante los estudios de la prefórmula, se desarrolló la composición de las emulsiones que contiene un emulsionante no iónico (éter de polioxietileno de alcohol estearílico, el cual consiste en 21 unidades de óxido de etileno (INCI Steareth-21), que normalmente se aplica en la producción de emulsiones de tipo O/W en los preparados cosméticos). A pesar de que

las emulsiones que se componen de dicho emulsionante mantuvieron su estabilidad física, no cumplieron el requisito esencial para un ingrediente farmacéutico activo, esto es, una estabilidad a largo plazo a temperatura ambiente.

5 El hecho de que los autores de la presente invención hayan tenido éxito al desarrollar una fórmula estable que consta de una solución tampón apropiada y de una fase oleosa sencilla que se compone de parafina líquida o de petrolato, de un alcohol de alquilo y de un emulsionante no iónico, se podría considerar como algo fortuito según el estado de la técnica.

10 El planteamiento innovador adoptado en la tecnología farmacéutica para combinar los ingredientes estándar, proporcionó una emulsión estable con una textura y una utilidad apropiadas, así como también fue capaz de retener su estabilidad al menos a 4-5°C.

Resumen de la invención

15 La presente invención guarda relación con una composición de emulsión antipsoriásica, la cual se compone de una dosis terapéutica eficaz de cefazolina, de los ingredientes de (i) la fase oleosa y de los ingredientes de (ii) de la fase acuosa, caracterizada en que: los ingredientes de la fase oleosa incluyen:

(i) los ingredientes de la fase oleosa incluyen:

20 - parafina líquida o petrolato blanco,
- éter estearílico de polioxietileno (21), y
- alcohol cetoestearílico;

25 (ii) los ingredientes de la fase acuosa incluyen una solución tampón, la cual se compone de trometamol (TRIS), de ácido bórico y de agua con el fin de mantener el pH de la composición inicial de 6 a 9,

(iii) que se componen de un emulsionante no iónico anfifílico adicional, que es un polímero de condensación de polioxipropileno glicol y de polioxietileno glicol y otros excipientes solubles/miscibles en agua, donde el contenido en
30 agua representa del 50% al 80% en peso de la composición.

Los otros ingredientes de la composición incluyen a modo de excipientes solubles/miscibles en agua un disolvente orgánico seleccionado de un grupo de alcoholes, de dioles y de trioles, preferiblemente etanol, isopropanol, propilenglicol o glicerina; de fenoxietanol y de urea.

35 La emulsión tiene la forma de una crema que contiene preferiblemente de un 55 a un 65% en peso de agua.

Alternativamente, la composición tiene la forma de una loción que se compone de un 70 a un 75% de agua.

Descripción de la invención

Durante los trabajos de la prefórmula que lidiaban con el desarrollo de la fórmula para la emulsión que contiene cefazolina, se observó que la composición de la base de emulsión no es el único factor que afecta a la dispersión de la fase oleosa en la fase acuosa, o, dicho de otro modo, al tamaño de las partículas en la fase oleosa. Otros factores son el valor del pH en la fase acuosa y el método de la preparación de la emulsión, el cual contribuye sustancialmente a su estabilidad fisicoquímica.

De conformidad con la presente invención, una emulsión que se caracteriza por su estabilidad física y por una textura apropiada se puede obtener utilizando parafina líquida o petrolato blanco, alcohol cetosteárilico y éter estearílico de polioxietileno (21) a modo de emulsionantes no iónicos en la fase oleosa.

La parafina líquida como la mezcla de hidrocarburos líquidos es un ingrediente común de las emulsiones que se utilizan en productos farmacéuticos y cosméticos debido a su propiedad para proporcionar una barrera oclusiva a la pérdida de agua epidérmica y, de este modo, evita que la piel se seque en exceso. De conformidad con la invención, el contenido de parafina líquida o de petrolato blanco representa de un 4,0 a un 20,0% en peso del peso de la composición total.

El alcohol estearílico eterificado con 21 moles de óxido de etileno, que se obtiene como el producto de condensación de la mezcla de alcohol estearílico y de 20 moles de óxido de etileno (INCI: Steareth-21), está disponible en el mercado bajo el nombre de marca Brij™ S721, por ejemplo. Es un tensioactivo no iónico caracterizado por un alto constante de equilibrio del equilibrio hidrofílico y lipofílico (HLB 16), lo que resulta de la combinación de las propiedades lipofílicas del alcohol estearílico y la disposición única de unidades de óxido de etileno de diferente longitud. Se puede utilizar en combinación con varios ingredientes en un amplio rango de pH como una sustancia que reduce la tensión superficial, un agente de dispersión y un emulsionante.

De conformidad con la invención, la cantidad óptima del tensioactivo no iónico en la composición representa de un 3 a un 10% en peso, preferiblemente de un 7 a un 9%, del peso de la composición total.

El alcohol cetosteárilico es la mezcla de alcoholes alifáticos sólidos que se componen principalmente de alcohol estearílico ($C_{18}H_{38}O$) y de alcohol cetílico ($C_{16}H_{34}O$), posiblemente con la incorporación de otros alcoholes, por ejemplo de alcohol de miristílico, el cual muestra las propiedades de un agente emoliente, emulsionante y de aumento de viscosidad. De conformidad con la invención, su contenido representa de un 2,0 a un 10,0% del peso de la composición total.

Los experimentos demostraron que la elección de una solución tampón apropiada es el factor principal en la preparación de emulsiones estables que contengan cefazolina. Se ha descubierto que la mayor estabilidad de las composiciones de conformidad con la invención se puede conseguir utilizando un tampón TRIS (trometamol)/ácido bórico (con un pH de alrededor 8,7).

El ajuste de las cantidades de otros ingredientes de la composición depende de aquellos expertos en la materia. Los excipientes apropiados se divulgan, por ejemplo, en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, R.C.Rowe, P.J.Sheskey, S.C.Owen, ed. 5th, 2006, en la *American Pharmaceutical Association Washington* y la *The Pharmaceutical Press London*.

Además de las soluciones tampón, la fase acuosa también se puede componer de otros excipientes solubles en agua, tales como el fenoxietanol y la urea, los cuales se utilizan en la práctica farmacéutica regularmente.

El fenoxietanol, que se utiliza como un conservante, proporciona una protección microbiológica eficaz a la emulsión de conformidad con la invención. Debido al contenido de agua sustancial, se puede utilizar en una cantidad de al menos un 0,75%, preferiblemente un 1,0% del peso de la composición total. Esta cantidad va en línea con las recomendaciones y permanece dentro del rango aceptable que se divulga en 5.1.3 Ph Eur. La eficacia de tal cantidad del conservante se demostró con pruebas adecuadas que se realizaron conforme a la Farmacopea Europea (Ph Eur.). La cantidad elegida del conservante no afecta a la estabilidad de la emulsión.

La urea, una diamida del ácido carbónico, el compuesto hidratante que se produce naturalmente en la piel, también se conoce por ser un agente antimicrobiano y antiprurito. Sus demostradas propiedades antiinflamatorias resultan de su actividad contra la proliferación y la granulación. La urea se utiliza como un componente estándar en productos cosméticos a modo de una sustancia de retención de agua (humectante), y como un agente exfoliante y antimicrobiano. En altas concentraciones, la urea contribuye a suavizar la piel y a mejorar la permeabilidad transdérmica, lo que permite que otros ingredientes penetren en la dermis de una manera más profunda. También se aplica como un agente exfoliante. Su capacidad de retención de agua reduce las tasas de crecimiento bacteriano; por consiguiente, los productos cosméticos que contienen urea pueden componerse de otros conservantes en unas concentraciones más bajas. Normalmente, la cantidad de urea en las emulsiones representa de un 3,0 a un 7,0% en peso, preferiblemente un 5% en peso del peso de la composición total.

Preferiblemente, la composición de la emulsión de conformidad con la invención se compone también de un disolvente orgánico miscible en agua seleccionado de un grupo que incluye alcoholes, dioles y trioles, preferiblemente etanol, isopropanol, propilenglicol y glicerol. Más preferiblemente, el disolvente elegido es propilenglicol debido a sus propiedades suavizantes y de retención de agua. También facilita la absorción del ingrediente activo. Su contenido en la composición puede oscilar entre un 2,0 y un 10,0%.

A modo de referencia, se divulga una emulsión antipsoriásica que contiene 2g o 5g de sal sódica de cefazolina y los siguientes excipientes, que se expresan en una concentración de porcentaje en peso, calculada por 100gr de composición:

	Ingrediente	Contenido (% en peso)
5	Parafina líquida	4,0-20,0
	Éter estearílico de polioxietileno (21)	3,0-10,0
	Alcohol cetoestearílico	2,0-10,0
	Disolvente orgánico	2,0-10,0
	Fenoxietanol	0,0-1,0
10	Urea	3,0-7,0
	Solución tampón	hasta un pH de 6-9
	Agua	cs hasta 100%

Esta composición de emulsión, que no es como se reivindica en la invención, se prepara siguiendo métodos estándar que se conocen en la práctica farmacéutica, obteniendo una fase acuosa que contiene excipientes solubles en agua (un conservante, una solución tampón) y calentándola a 70-80°C. Tras agitarla cuidadosamente y calentarla a 65-75°C, la fase oleosa preparada previamente se añade a la fase acuosa. La mezcla que se obtiene se agita, se deja enfriar y después se somete a la homogeneización para formar una estructura apropiada de la emulsión, tras la cual se continua con la refrigeración y se añade el disolvente seleccionado de un grupo de alcoholes, dioles y trioles, seguido al final por la sustancia activa (sal sódica de cefazolina disuelta en la segunda parte de agua). La mezcla se homogeneiza con el fin de obtener la sustancia activa dispersa por igual en toda la mezcla. Una vez que la composición de la emulsión se enfría a temperatura ambiente, el producto se dosifica y se envasa en envases unitarios.

De forma inesperada, se descubrió que la incorporación de un emulsionante no iónico adicional con una estructura anfifílica dentro de la composición de la emulsión junto con el cambio de la tecnología de la producción de la emulsión, no solamente proporciona emulsiones estables físicamente, sino que también ayuda a evitar la descomposición de la sustancia de cefazolina que es inestable por naturaleza durante su almacenamiento.

Este emulsionante adicional en la composición de conformidad con la invención es un polímero de condensación de polioxipropileno glicol y de polioxietileno glicol, preferiblemente el que está disponible en el mercado bajo el nombre de marca Poloxamer 188. Gracias a su estructura anfifílica, el polímero es muy soluble en agua, aumenta la miscibilidad mutua de las sustancias con hidrofobicidad diferente y muestra unas propiedades tensioactivas adecuadas.

En esta realización concreta de la invención, la composición de la emulsión antipsoriásica contiene 2g o 5g de sal sódica de cefazolina y los siguientes excipientes expresados en una concentración de porcentaje en peso, calculados por 100g de la composición:

Ingrediente	Fase	Contenido (% en peso)
Parafina líquida	(1)	10,0-20,0
Éter estearílico de polioxietileno (21)		5,0-10,0
Alcohol cetosteárico		2,0-6,0
Cefazolina	(2)	2,0-5,0
Disolvente orgánico		4,0-7,0
Solución tampón		hasta un pH de 6 – 9
Polímero de polioxipropileno glicol y polioxietileno glicol	(3)	1,0-2,0
Urea		3,0-7,0
Fenoxietanol		0,0-1,0
Agua		cs hasta 100 %

5 donde el contenido en agua representa de un 50 a un 80% en peso de la composición y la solución tampón se compone de TRIS, ácido bórico y agua. La introducción de un emulsionante adicional permite utilizar un método diferente de la producción de la emulsión, en el que se añade la sustancia activa dentro de la composición, pero no al final del proceso de la formación de la emulsión, sino al emulsionar la primera fase acuosa (2) tamponada que contiene el ingrediente activo y la fase oleosa (1), después al emulsionar el sistema obtenido con la segunda fase acuosa que se compone de un emulsionante (3) adicional, y al añadir los excipientes solubles/miscibles en agua restantes.

En esta realización concreta de la invención, la composición de la emulsión se prepara de la siguiente manera:

15 la primera fase acuosa (2) que contiene excipientes solubles en agua, los cuales son un disolvente orgánico seleccionado de un grupo de alcoholes, de dioles y de trioles, y los ingredientes de la solución tampón, se calienta a 70-80°C mientras se agita,

20 la fase oleosa (1) que se ha preparado anteriormente se añade a 70°C, y la mezcla resultante se agita y se deja enfriar a 50-60°C,

la segunda fase acuosa (3) que contiene un emulsionante no iónico anfifílico adicional, el cual es un polímero de condensación de polioxipropileno glicol y de polioxietileno glicol, y los excipientes miscibles/solubles en agua restantes, se introduce al agitar,

25 la composición que se obtiene se homogeneiza mientras se mantiene la temperatura a 50°C hasta que la sustancia activa se haya dispersado uniformemente,

el producto se deja enfriar a temperatura ambiente, se dosifica y se envasa en envases unitarios.

30

El método de la preparación de la emulsión en esta realización concreta de la invención resulta en la formación de una emulsión “doble”. El uso de una solución tampón apropiada y de la modificación de la tecnología de preparación de la emulsión proporciona un medio acuoso tamponado apropiadamente y una fase oleosa que rodea la sustancia activa sensible al pH que la protege de descomponerse en presencia de agua.

La composición de emulsión de cefazolina de conformidad con la presente invención se puede producir en forma de una loción o de una crema. La composición desarrollada de la emulsión permite obtener un producto en la forma farmacéutica deseada, desde líquida a semisólida, sin cambios significativos en su contenido y en las proporciones de los ingredientes concretos. Se basa en el uso de diferentes cantidades de agua, y ésta se compensa por la presencia de los componentes de la fase oleosa que no tienen efectos adversos en cuanto a la estabilidad y a los parámetros fisicoquímicos de la emulsión.

La composición de la emulsión en forma de loción contiene aproximadamente de un 70 a un 75% en peso de agua.

La composición de la emulsión en forma de crema contiene aproximadamente de un 55 a un 65% en peso de agua.

La estabilidad de la composición de la emulsión de conformidad con la presente invención se probó a 5°C y a 25°C/60% RH. La emulsión se caracterizó por una buena estabilidad cuando se almacenó a 5°C, pero a temperaturas más altas se observó la descomposición de la sustancia activa en hasta un 50% tras un mes de almacenamiento.

La combinación de los efectos terapéuticos de la sustancia activa (cefazolina) con las propiedades suavizantes, hidratantes y exfoliantes que proporcionan los componentes de la base de crema o de loción cuando se aplica sobre las lesiones cutáneas, da como resultado unos efectos antipsoriásicos beneficiosos de la composición farmacéutica de conformidad con la invención.

La composición de la emulsión de conformidad con la invención se puede utilizar eficazmente en el tratamiento de enfermedades de la piel que se basan en la proliferación celular excesiva, tales como la psoriasis vulgar, psoriasis guttata, psoriasis eritrodérmica, psoriasis artropática, psoriasis inveterata y otras enfermedades.

La presente invención se ilustra a través de los siguientes ejemplos.

Se proporcionan ejemplos comparativos solamente para tener una mayor comprensión de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. Selección de la solución tampón

Con el fin de seleccionar el valor de pH más adecuado de la fórmula de la emulsión, se prepararon soluciones acuosas estándar de sales sódicas de cefazolina (2% en peso) en las siguientes soluciones tampón:

5

1. Tampón TRIS/ácido bórico

10

Composición	mg/ml	pH
Trometamol	0,42	8,7
Ácido bórico	0,2	

2. Fosfato/tampón de citrato (ejemplo comparativo)

15

Composición	mg/ml	pH
Na ₂ HPO ₄ x 7 H ₂ O	22,08	7,19
Ácido cítrico	1,855	

3. Tampón de fosfato (ejemplo comparativo)

20

Composición	mg/ml	pH
NaH ₂ PO ₄ H ₂ O	1,6	6,15
Na ₂ HPO ₄	0,25	

4. HEPES (ejemplo comparativo)

25

Composición	mg/ml	pH
HEPES	238	7,43
NaOH	hasta un pH de alrededor 7,4	

A consecuencia de la rápida descomposición de la sustancia activa en los tampones de citrato-fosfato y de HEPES, la cual se detecta visiblemente por el cambio de color de la mezcla que pasó de blanco a amarillo, se utilizaron tampones de TRIS/ácido bórico y de fosfato en otros estudios de prefórmula.

30

Ejemplo comparativo 2. Emulsión con el tampón de fosfato

35

Las emulsiones que contienen un 2% (CF 2%) o un 5% (CF 5%) de sal sódica de cefazolina y el tampón de fosfato se prepararon para los estudios de estabilidad, y su composición fue como se indica a continuación:

5

CF 2%

Nº	Ingrediente	Cantidad por 100g [g]
1	Petrolato blanco	4
2	Alcohol cetosteárico	3
3	BRIJ S721	3
4	Urea	5
5	NaH ₂ PO ₄ x H ₂ O	0,16
6	Na ₂ HPO ₄	0,025
7	Fenoxietanol	1
8	Agua I + II	71,815 (56,815+15)
9	Propilenglicol	10
10	Cefazolina	2
	Cantidad total	100

CF 5%

Nº	Ingrediente	Cantidad por 100g [g]
1	Petrolato blanco	4
2	Alcohol cetosteárico	3
3	BRIJ S721	3
4	Urea	5
5	NaH ₂ PO ₄ x H ₂ O	0,16
6	Na ₂ HPO ₄	0,025
7	Fenoxietanol	1
8	Agua I + II	68,815 (53,815+15)
9	Propilenglicol	10
10	Cefazolina	5
	Cantidad total	100

10 Preparación de la fase acuosa

Se colocaron los ingredientes 4, 5, 6, 7, 9 y el agua 8 (porción I) en un recipiente, la mezcla se agitó mientras se calentaba simultáneamente hasta que se disolvieron todos los componentes. La solución se agitó utilizando un agitador de áncora mecánico a 40 rpm para alcanzar una temperatura de 70°C..

Preparación de la fase oleosa

Se colocaron los ingredientes 1, 2 y 3 en un vaso de precipitados de vidrio, la mezcla se agitó mientras se calentaba simultáneamente hasta que se disolvieron todos los componentes. La solución se agitó de vez en cuando para alcanzar una temperatura de 70°C.

Preparación de la solución de cefazolina

5

Se añadieron agua 8 (porción II) y sal sódica de cefazolina (10), en ese orden, a un vaso de precipitados de vidrio que estaba colocado en un agitador magnético mientras se agitaba a un ritmo de 500 ± 100 rpm, hasta que se disolvió toda la sustancia.

Combinación de las fases

Se agitó la fase oleosa dentro de un recipiente que contenía la fase acuosa. La mezcla resultante se agitó a un ritmo de 40 rpm a 70°C durante 20 minutos. Se dejó enfriar tras agitar a un ritmo menor. Cuando la temperatura alcanzó unos 60°C, la agitación se redujo a 30 rpm y la mezcla se sometió a la homogeneización a un ritmo de 13500 rpm durante 15 minutos. Una vez que se enfrió a 40°C, se añadió propilenglicol (9) a la solución madre obtenida y la mezcla resultante se agitó a un ritmo de 40 rpm durante 5 minutos.

Incorporación de la solución que contiene la sustancia activa

Se añadió la solución de sal sódica de cefazolina (10) a la solución madre. La mezcla obtenida se homogeneizó a 13500 rpm y se agitó con un agitador de áncora mecánico a un ritmo de 30 rpm durante 10 minutos a 40°C.

25

Dosis

Cuando se completó la homogeneización, la emulsión se dejó enfriar a unos 30°C. La crema se dosificó en tubos de aluminio.

30

Estudios de la estabilidad de la emulsión

Se eligieron las composiciones de emulsión preparadas de conformidad con el ejemplo comparativo 2 para los estudios de estabilidad.

35

Método de los estudios de estabilidad

Para evaluar la estabilidad de la emulsión, se determinó la cantidad de la sustancia activa (cefazolina) en la crema después de haberse almacenado durante un mes a dos temperaturas diferentes, 5°C y 25°C/60% RH, así como también se determinó el pH de la emulsión tras haberse almacenado a las mismas temperaturas.

40

Determinación de la cantidad de la sustancia activa:

La cantidad de la sustancia activa se determinó por la cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) utilizando una fase móvil: acetonitrilo/agua 0,1% de ácido fórmico (45:55 v/v), en una columna cromatográfica (250/4,6mm, 5µm) de aguas. Para realizar

45

el análisis de CLAR, la sustancia activa se extrajo de la emulsión utilizando la mezcla de acetonitrilo y agua 3:2 (v/v) durante 30 minutos (sonicación).

Independientemente de la reproducibilidad del método de aislamiento, la cantidad de cefazolina en la emulsión no alcanzó los valores iniciales, 20mg/g y 50 mg/g. En los cromatogramas de las muestras analizadas se observó un aumento en el pico adicional (impureza) en comparación con el pico adicional del cromatograma de la solución estándar de cefazolina. Se notó una disminución del 30% en el área superficial del pico principal de la cefazolina cuando la solución estándar se refrigeró (+5°C) durante 48 horas y una disminución del 60% cuando se mantuvo en un cargador de muestras a 25°C durante 48 horas.

Se recopilieron los resultados de dos lotes de las emulsiones (2% y 5%) que se probaron inmediatamente después de su preparación y una vez que se habían almacenado durante 1, 3 y 6 (7) meses a 5°C/60% RH, y durante 1 mes a 25°C/60% RH. Dichos resultados se muestran en las siguientes tablas:

Temperatura de 5°C

	Contenido de cefazolina [mg/g]				
	1	2	3	4	5
LOTE	Cantidad teórica	Tiempo "0"	Después de 1 mes	Después de 3 meses	Después de 7 meses
CF-2	20	15,88	---	15,83	13,13
CF-5	50	39,29	43,6	38,76	27,95

Temperatura de 25°C

	Contenido de cefazolina [mg/g]		
	1	2	3
LOTE	Cantidad teórica	Tiempo "0"	Después de 1 mes
CF-2	20	15,88	7,15
CF-5	50	39,29	17,18

La concentración de cefazolina en la emulsión que se analizó por CLAR inmediatamente después de la preparación de la composición, permaneció en el rango de 75-80% del valor inicial. Una vez que la emulsión se había almacenado durante un mes a 25°C, se observó una disminución significativa de la cantidad de la sustancia activa (por debajo del 50% de su valor inicial). Esta caída en la concentración de la sustancia activa vino acompañada del cambio de color de la crema, la cual se volvió amarilla.

Las muestras que se almacenaron a 5°C permanecieron estables durante 3-6 meses.

Ejemplo 3

La emulsión con el tampón TRIS/ácido bórico

- 5 Se examinaron cinco cremas de prueba A-E de composiciones diferentes, preparadas bajo diversas condiciones tecnológicas, con el fin de evaluar la utilidad del tampón TRIP/ácido bórico para mantener la estabilidad de la emulsión. La solución tampón se preparó por separado y se introdujo la cantidad requerida en la composición:

TAMPÓN	mg/ml
Trometamol (TRIS)	0,42
Ácido bórico	0,2

10

CREMA A (ejemplo comparativo)

Ingrediente	Cantidad por 100 g [g]	Fase
Parafina líquida	14	(1)
Alcohol cetoestearílico	8	
Brij S721	8	
Propilenglicol	2,4	(2)
Tampón TRIS/ácido bórico	5,6	
Cefazolina	2	
Agua	55	(3)
Urea	5	

15

20

CREMA B (ejemplo comparativo)

Ingrediente	Cantidad por 100 g [g]	Fase
Parafina líquida	14	(1)
Alcohol cetoestearílico	8	
Brij S721	8	
Propilenglicol	8	(2)
Tampón TRIS/ácido bórico	2	
Cefazolina	5	(3)
Agua	55	

25

30

CREMA C (ejemplo comparativo)

Ingrediente	Cantidad por 100 g [g]	Fase
Parafina líquida	14	(1)
Alcohol cetoestearílico	8	
Brij S721	8	
Propilenglicol	8	(2)
Tampón TRIS/ácido bórico	2	
Cefazolina	5	(3)
Agua	55	

35

40

CREMA D

Ingrediente	Cantidad por 100 g [g]	Fase
Parafina líquida	14	(1)
Alcohol cetoestearílico	8	
Brij S721	8	
Propilenglicol	2,4	(2)
Tampón TRIS/ácido bórico	5,6	
Cefazolina	2	
Agua	53,5	(3)
Poloxamer 188	1,5	
Urea	5	

CREMA E (ejemplo comparativo)

Ingrediente	Cantidad por 100 g [g]	Fase
Parafina líquida	14	(1)
Alcohol cetoestearílico	8	
Brij S721	8	
Propilenglicol	8	(2)
Cefazolina	2	
Agua	53,5	(3)
Poloxamer 188	1,5	
Urea	5	

Se probaron la influencia del tampón, glicol, así como la mezcla del tampón y del propilenglicol sobre la estabilidad de la cefazolina en los lotes de crema A, B y C. En los lotes de crema D y E se introdujo un emulsionante adicional (Poloxamer 188) en la fase acuosa (3). Las composiciones de las emulsiones probadas se presentan en grupo en la siguiente tabla:

Ingrediente	A	B	C	D	E
Parafina líquida	X	X	X	X	X
Alcohol cetoestearílico	X	X	X	X	X
Brij S721	X	X	X	X	X
Propilenglicol	X	X	X	X	X
Cefazolina	X	X	X	X	X
Tampón TRIS/ácido bórico	X	X	X	X	---
Agua	X	X	X	X	X
Poloxamer 188	---	---	---	X	X
Urea	X	X	X	X	X

Preparación de la fase oleosa (1)

Los ingredientes de la fase (1): se derritieron gradualmente parafina líquida, Brij S721 y alcohol cetoestearílico a 70-75°C mientras se agitaban con un agitador de áncora.

Preparación de la fase acuosa (2)

- 5 Los ingredientes de la fase (2): se colocaron cefazolina y propilenglicol dentro de un vaso de precipitados y se disolvieron en el tampón de agua, después se calentaron hasta los 70°C y se agitaron en un agitador magnético. En la preparación E, la solución tampón se sustituyó por propilenglicol.

Preparación de la fase acuosa (3)

- 10 Los ingredientes de la fase (3): se colocaron urea y Poloxamer 188 (si está presente en la composición) en un vaso de precipitados y se disolvieron en agua, se calentaron hasta los 50°C y se agitaron en un agitador magnético.

15 Combinación de las fases

- 20 Las fases (1) y (2) se mezclaron y se agitaron con un agitador de áncora mecánico, la emulsión resultante se homogeneizó durante 10 minutos a un ritmo de 13500 rpm mientras se mantenía la temperatura a 70°C. Una vez que la emulsión se enfrió hasta unos 50-60°C, se introdujo la fase (3) agitando con un agitador de áncora mecánico, después se homogeneizó durante 10 minutos a un ritmo de 9500 rpm a unos 50°C. La emulsión se dejó enfriar hasta unos 30-40°C y se dosificó dentro de envases unitarios de PE.

- 25 La cantidad de cefazolina y el valor de pH de la emulsión se determinaron una vez que se habían almacenado durante 1 mes a diferentes temperaturas. Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

	Cantidad de cefazolina [mg/g]	
	1	2
Composición	1 mes a 5°C	1 mes a 25°C
A	14,35	5,43
B	11,72	5,08
C	15,44	5,15
D	19,56	5,63
E	13,68	4,82

REIVINDICACIONES

1. Una composición de emulsión antipsoriática que se compone de una dosis
5 terapéutica eficaz de cefazolina, de los ingredientes de (i) la fase oleosa y de los
ingredientes de (ii) la fase acuosa, **caracterizada por el hecho de que:**
 - (i) los ingredientes de la fase oleosa incluyen:
10
 - parafina líquida o petrolato blanco,
 - éter estearílico de polioxietileno (21), y
 - alcohol cetoestearílico;
 - (ii) los ingredientes de la fase acuosa incluyen una solución tampón, la cual se
15 compone de trometamol (TRIS), de ácido bórico y de agua con el fin de
mantener el pH de la composición inicial de 6 a 9,
 - (iii) que se componen de un emulsionante no iónico anfifílico adicional, que es
un polímero de condensación de polioxipropileno glicol y de polioxietileno
20 glicol y otros excipientes solubles/miscibles en agua, donde el contenido en
agua representa del 50% al 80% en peso de la composición
2. La composición de emulsión según la reivindicación número 1, **caracterizada en
que** los excipientes solubles/miscibles en agua se componen de un disolvente orgánico
25 seleccionado de un grupo de alcoholes, de dioles y de trioles y/o de fenoxietanol y/o de
urea.
3. La composición de emulsión según la reivindicación número 2, **caracterizada en
que** el disolvente orgánico es etanol, isopropanol, propilenglicol o glicerina.
- 30 4. La composición de emulsión según la reivindicación número 3, **caracterizada en
que** el disolvente orgánico es propilenglicol.
5. La composición de emulsión según las reivindicaciones que van de la 1 a la 4,
35 **caracterizada en que** se presenta en forma de crema que contiene de un 55% a un 65%
en peso de agua.
6. La composición de emulsión según la reivindicación número 5, **caracterizada en
que** se presenta en forma de crema que contiene los siguientes ingredientes, los cuales
se expresan en % en peso del peso total de la composición:
40

45

Ingrediente	Fase	Contenido (% en peso)
Parafina líquida	(1)	10,0-20,0
Éter estearílico de polioxietileno (21)		5,0-10,0
Alcohol cetoestearílico		2,0-6,0
Cefazolina	(2)	2,0-5,0
Disolvente orgánico		4,0-7,0
Solución tampón		hasta un pH de 6 – 9
Polímero de polioxipropileno glicol con polioxietileno glicol	(3)	1,0-2,0
Urea		3,0-7,0
Fenoxietanol		0,0-1,0
Agua		cs hasta 100

7. El proceso de preparación de la composición de emulsión según la reivindicación número 6, **caracterizado en que** la primera fase acuosa (2) que contiene excipientes solubles en agua, los cuales son un disolvente orgánico seleccionado de un grupo de alcoholes, de dioles y de trioles, y los ingredientes de la solución tampón, que consiste en trometamol (TRIS), ácido bórico y agua, se calienta a 70-80°C mientras se agita, la fase oleosa (1) que se ha preparado anteriormente se añade a 70°C, y la mezcla resultante se agita y se deja enfriar a 50-60°C,
- la segunda fase acuosa (3) que contiene un emulsionante no iónico anfifílico adicional, el cual es un polímero de condensación de polioxipropileno glicol y de polioxietileno glicol, y los excipientes miscibles/solubles en agua restantes, se introduce al agitar, la composición que se obtiene se homogeneiza mientras se mantiene la temperatura a 50°C hasta que la sustancia activa se haya dispersado uniformemente, el producto se deja enfriar a temperatura ambiente, se dosifica y se envasa en envases unitarios.