



Industria y Comercio

SUPERINTEND

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181661- -00000-0000

Fecha: 2011-12-30 12:32:17

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 79

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO FORMULACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR TISULAR PROFUNDO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/127

71. SOLICITANTE JOHN CHARLES MAYO, GEORGE LANGION ILLIFFE, ULRICH VIERI
Y MATTHIAS ROTHER

DOMICILIO LONDRES, INGLATERRA - LONDRES, INGLATERRA - GROEBENZELL, ALEMANIA
GRAEFELFING, ALEMANIA

74. APODERADO LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

22. BOGOTÁ, D.C., 30 DIC. 2011

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181661-00000-0000

Fecha: 2011-12-30 12:32:17

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 79

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: JOHN CHARLES MAYO, GEORGE LANGTON ILIFFE, ULRICH VIERI y MATTHIAS ROTHER

Dirección: Leverton House, 13 Bedford Square - Leverton House, 13 Bedford Square - Friedenstrasse 3 - Larchenstrabe 3

Domicilio: Londres, Inglaterra - Londres, Inglaterra - Groebenzell, Alemania - Grafelfing, Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67

E-mail: info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ X NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual

Número 79.397.879 de TP 68.995 del Bogotá C.S.J.

4

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: JOHN CHARLES MAYO, GEORGE LANGTON ILIFFE, ULRICH VIERI y MATTHIAS ROTHER

Dirección: Leverton House, 13 Bedford Square - Leverton House, 13 Bedford Square - Friedenstrasse 3 - Larchenstrabe 3

Nacionalidad o Domicilio: Londres, Inglaterra - Londres, Inglaterra - Groebenzell, Alemania - Grafelfing, Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2010/001557

Fecha: 03/06/2010

Publicación Internacional No. WO 2010/140061 A2

Fecha: 09/12/2010

6

Título (54) FORMULACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR TISULAR PROFUNDO

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/127

8

Prioridad

Si

☒ X

No

☐

(33) País de origen

E.U.A.

(32) Fecha

03.06.2009 -
16.03.2010 -
01.04.2010

(31) Número de Solicitud

61/183,956 - 61/314,478 -
61/320,148

9

Comprobante de pago N°:

127,468

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

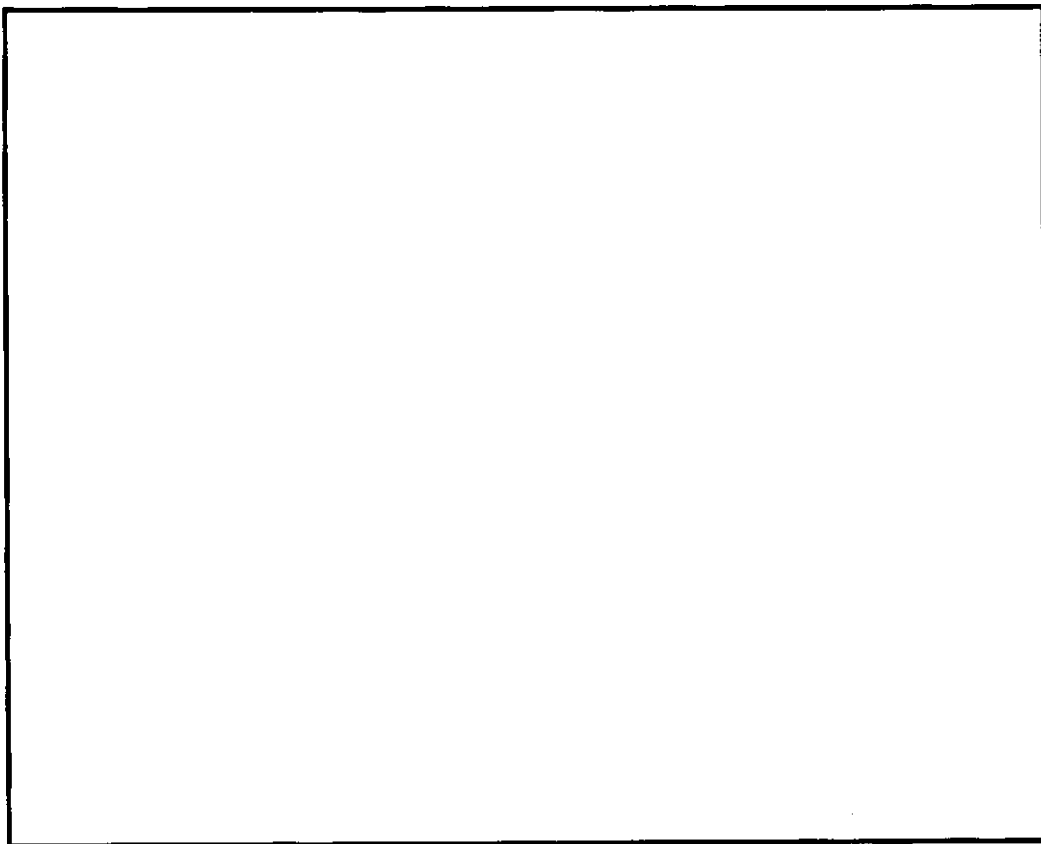
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

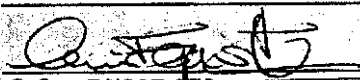
FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

FIRMA: 

C.C. 70307879
de Bogotá

I.P. 68.995
del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

FORMULACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR TISULAR PROFUNDO

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense No. 61/183.956, radicada el 3 de junio de 2009, la solicitud provisional estadounidense No. 61/314.478, radicada el 16 de marzo de 2010 y la solicitud provisional estadounidense No. 61/320.148, radicada el 1 de abril de 2010, cada una de las cuales se incorpora a la presente en su integridad mediante referencia.

1. CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se relaciona con formulaciones de fosfolípidos y surfactantes, las cuales formulaciones tienen propiedades deformables y también se conocen como "deformasomas" y al uso de dichas formulaciones para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis, más específicamente para el tratamiento del dolor tisular profundo como, por ejemplo, el causado por la osteoartritis y otros dolores articulares o musculares.

2. ANTECEDENTES

[0003] La patente estadounidense No. 6.165.500 concedida a Cevc describe una "preparación para la aplicación de agentes...provista de estructuras semejantes a membranas compuestas por una o más capas de moléculas anfifílicas, o una sustancia portadora anfifílica, en particular para transportar el agente dentro y a través de barreras naturales como la piel y materiales similares". Resumen. Estos transferosomas "están compuestos por uno o más componentes [c]asi siempre una mezcla de sustancias básicas, una o más sustancias con actividad de borde y agentes [i]". Col. 5, líneas 28-30, De acuerdo con la patente estadounidense No. 6.165.500, "[los] lípidos y otros anfífilos son las sustancias básicas más idóneas; los surfactantes o solventes apropiados son la mejor elección desde el punto de vista de las sustancias con actividad de borde, [y todas] estas se pueden mezclar con agentes en ciertas proporciones dependiendo tanto de la elección de las sustancias iniciales como de su concentración absoluta". Col. 5, líneas 30-35,

[0004] La solicitud de patente estadounidense con No. de publicación US 2004/0071767 concedida a Cevc et al., describe "formulaciones de medicamentos antiinflamatorios no eesteroides (aines) con base en agregados complejos con por lo menos tres componentes anfipáticos suspendidos en un...medio...farmacéuticamente aceptable". Resumen. "Uno de estos componentes es capaz de formar membranas bicapa grandes y estables por sí solo. Los otros por lo menos dos componentes anfipáticos, incluido un aine, tienden a desestabilizar dichas membranas". Parágrafo [0002].

[0005] La solicitud de patente estadounidense con No. de publicación US 2004/0105881 concedida a Cevc et al., describe agregados extendidos de superficie, "suspensibles en un medio líquido adecuado y que comprende por lo menos tres componentes anfipáticos y que es capaz de mejorar el transporte de sustancias activas a través de barreras

4

semipermeables, como la piel, en especial para la aplicación no invasiva de medicamentos in vivo por medio de la penetración de la barrera por dichos agregados". Parágrafo [0002]. "Los tres componentes anfipáticos incluyen por lo menos un compuesto formador de membrana (MFC), el cual puede formar la membrana de [los agregados] y por lo menos dos compuestos desestabilizadores de membrana (MDC1 y MDC2) que se diferencian por su capacidad de formar agregados de menor tamaño (sin superficies extendidas) ya sea por sí solos o combinados entre sí y/o que se caracterizan por su solubilidad relativamente alta en [el] un medio líquido adecuado. Parágrafo [0002]. US 2004/0105881 específicamente revela que "la incorporación de un surfactante dentro de una membrana bicapa que es construida a partir de otro componente anfipático menos soluble, como un fosfolípido, puede aumentar la flexibilidad de la membrana compleja resultante...promoviendo la capacidad de los agregados complejos...de atravesar los poros de una membrana semipermeable que de otro modo impediría el cruce de agregados comparativamente más grandes". Parágrafo [0015]. La cita de cualquier referencia de esta sección de la solicitud es no constituye la admisión de que la referencia es estado de la técnica previo a la solicitud. Las publicaciones arriba anotadas se incorporan a la presente en su integridad mediante referencia.

3. RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] Los solicitantes han descubierto con sorpresa que las formulaciones vesiculares que comprenden uno o más fosfolípidos y uno o más surfactantes no iónicos son efectivas para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis, más específicamente para el tratamiento del dolor tisular profundo, por ejemplo el de la osteoartritis y otros dolores articulares o musculares. Estas formulaciones vesiculares son idóneas para cualquier método de administración, p.ej., por vía subcutánea y de preferencia para la administración tópica. En algunas modalidades, estas formulaciones están diseñadas para que las vesículas puedan penetrar los tejidos profundos sin desviarse hacia el interior de los vasos sanguíneos. Es decir, las formulaciones son capaces de desplazarse hacia el sitio del dolor en cantidad suficiente para aliviar ese dolor hasta cierto punto. De conformidad con la invención, la administración a los tejidos profundos incluye la administración de la formulación por debajo de la piel al tejido muscular y a la articulación misma, al tiempo que limita la administración sistémica y la exposición a la formulación.

[0007] Las formulaciones de la invención se formulan en ausencia de cualquier agente farmacéuticamente activo, es decir, cualquier agente farmacéuticamente activo no lípido no surfactante que ha recibido aprobación regulatoria para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis. En ciertas modalidades, las formulaciones de la invención no comprenden aines. En ciertas modalidades, las formulaciones de la invención no comprenden opioides. En ciertas modalidades, las formulaciones de la invención no comprenden inhibidores de la COX-2. En ciertas modalidades, las formulaciones de la invención no comprenden ningún analgésico, por ejemplo, no comprenden clorobutanol, quetamina, oxetacaina, propanidida y tiamilal, derivados del aminofenol, derivados del

aminofenazol, derivados del ácido antranílico y el ácido arilpropiónico, azapropazona, bumadizona, derivados de la cloroquina y la codeína, diclofenaco, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, sustancias de metadona, morazona, morfina y sus derivados, nifenazona, ácido niflúmico, pentazocina, petidina, fenazopiridina, derivados de la fenilbutazona (como 3,5 pirazolidina diona), ferazona, piroxicam, propoxifeno, propifenazona, derivados del pirazol y la fenazona (aminofenazona, metamizol, monofenilbutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona o salicilato de fenazona), derivados del ácido salicílico, sulfasalazina, tilidina, ácido acetilsalicílico, etilmorfina, alclofenaco, alfaprodina, aminofenazona, anileridina, azapropazona, benfotiamina, benorilato, bencidamina, cetobemidona, clorofenosincarbamato, clorotenoxacina, codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, etoheptacina, fentanilo, feniramidol, fursultiamina, flupirtinmaleato, glafenina, hidromorfona, lactilfenetidina, levorfanol, ácido mefenámico, meptazonol, metadona, mofebutazona, nalbufina, sal sódica de noramidopirinio-metanosulfonato, nefopam, normetadona, oxicodona, paracetamol, pentazocina, petidina, fenacetina, fenazocina, fenoperidina, folcodina, piperilona, piritramida, procaina, propifenazona, salicilamida, tebacona, tiemonio-odide, o tramadona.

[0008] Tal como se usa en este documento, el término "formulación" no tiene por objeto implicar que los ingredientes o componentes estén combinados con un agente farmacéuticamente activo, es decir, cualquier agente activo no lípido no surfactante que haya recibido aprobación regulatoria para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis.

[0009] En una modalidad, la invención proporciona un método para tratar el dolor o la inflamación u osteoartritis que comprende administrar a un paciente que sufre dolor o inflamación u osteoartritis u otros dolores articulares o musculares una formación vesicular que comprende uno o más fosfolípidos y uno o más surfactantes no iónicos efectivos para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis, más específicamente para el tratamiento de la osteoartritis y otros dolores articulares o musculares, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la invención proporciona un método para tratar la osteoartritis de la rodilla. En una modalidad, la invención proporciona una formulación que comprende un lisofosfolípido, un segundo fosfolípido, como fosfatidilcolina y un surfactante no iónico. En una modalidad preferida, la formulación comprende un lisofosfolípido en una cantidad de cerca de 4% a cerca de 15% por peso de la cantidad total de lípido en la formulación. En una modalidad, la invención proporciona una formulación compuesta por uno o más fosfolípidos y uno o más surfactantes no iónicos en un portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la invención proporciona una formulación compuesta esencialmente por uno o más fosfolípidos y uno o más surfactantes no iónicos en un portador farmacéuticamente aceptable.

[0010] A pesar de la ausencia de un agente activo reconocido, las vesículas suscitan un efecto terapéutico, a saber, el alivio o la atenuación del dolor, por ejemplo, sobre el área

6

de los tejidos profundos locales. Sin estar vinculado a ninguna teoría, el Solicitante cree que los componentes mismos de la vesícula son responsables de este efecto.

[0011] En una modalidad, la invención proporciona un empaque o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos con la formulación de la invención, e instrucciones para la administración de la formulación a un paciente o sujeto que la necesita para el tratamiento de dolores como el dolor tisular profundo, para el tratamiento de la inflamación, para el tratamiento de la osteoartritis o para el tratamiento de otro dolor articular. En ciertas modalidades, la formulación comprende uno o más fosfolípidos y uno o más surfactantes. En ciertas modalidades, la formulación comprende un lisofosfolípido. En ciertas modalidades, la formulación no comprende un agente farmacéuticamente activo, es decir, cualquier agente farmacéuticamente activo lipido, no surfactante que haya sido aprobado para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis. En diversas modalidades, el recipiente comprende una formulación diseñada como una suspensión, emulsión, gel, crema, loción, aerosol, solución formadora de película o laca. La invención proporciona empaques o kits que se pueden usar en cualquiera de los métodos arriba descritos.

[0012] En una modalidad, la invención comprende un método para tratar el dolor o la inflamación, incluidos el dolor articular y la osteoartritis, en donde las formulaciones vesiculares de la invención se administran durante un periodo de una o más semanas, por ejemplo durante por lo menos cinco semanas, seis semanas, siete semanas, ocho semanas, nueve semanas, diez semanas, once semanas, o doce semanas, dieciséis semanas, veinticuatro semanas, cuatro meses, seis meses, ocho meses, diez meses, un año, dos o más años, o indefinidamente.

[0013] En una modalidad, las formulaciones de la invención comprenden uno o más fosfolípidos, uno o más surfactantes no iónicos, en ausencia de cualquier agente farmacéuticamente activo, es decir, cualquier agente farmacéuticamente activo no lipido no surfactante que haya recibido aprobación regulatoria para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis.

[0014] En una modalidad, una dosis de 0,1 a 10 gramos de la formulación de la invención se administra al paciente para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis; una dosis de 1 a 10 gramos de la formulación se administra al paciente para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis; una dosis de 1 a 5 gramos de la formulación se administra al paciente para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis; o una dosis de 1 gramo, 2 gramos, 3 gramos, 4 gramos, 5 gramos, 6 gramos, 7 gramos, 8 gramos, 9 gramo o 10 gramos de la formulación se administra al paciente para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis. En algunas modalidades, la dosis se mide como el peso total del deformasoma. En algunas modalidades, la dosis se mide como el peso total del o los lípidos y surfactantes del deformasoma. La dosis se puede administrar una o dos veces al día para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis. La dosis se puede administrar una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o siete

1

veces por semana de conformidad con la invención. La dosis se puede administrar todos los días, día de por medio, o dos a tres veces a la semana de conformidad con la invención.

[0015] En algunas modalidades, el lípido en la composición farmacéutica es un fosfolípido. En algunas modalidades, el segundo lípido es un lisofosfolípido. En algunas modalidades, el surfactante es un surfactante no iónico.

[0016] En algunas modalidades, las composiciones de la invención forman vesículas u otros agregados extendidos de superficie (ESAs), en donde las preparaciones vesiculares tienen una capacidad de permeación mejorada a través de las barreras semipermeables, como la piel. La adaptabilidad y deformabilidad de las vesículas permiten que las vesículas penetren por debajo de la piel hasta el músculo y la articulación misma; sin embargo, el tamaño de la vesícula evita la penetración al interior de la vasculatura y por consiguiente impide la administración sistémica. Aunque sin limitarse a algún mecanismo de acción, las formulaciones de la invención son capaces de formar vesículas que se caracterizan por su deformabilidad y/o adaptabilidad. La adaptabilidad o deformabilidad de las vesículas puede ser determinada por la capacidad de las vesículas de penetrar una barrera con poros que tienen un diámetro promedio por lo menos 50% más pequeño que el diámetro promedio de la vesícula antes de la penetración.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0017] En general, la nomenclatura que se usa en este documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal y farmacología los que se describen aquí son los bien conocidos y comúnmente empleados en la materia técnica correspondiente. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en este documento tienen el mismo significado que es comúnmente entendido por la persona medianamente versada en el estado de la técnica a la cual pertenece esta revelación.

[0018] El término "sujeto" se refiere a un animal, incluido, pero sin limitaciones, un primate (p.ej., ser humano), bovino, ovino, caprino, porcino, equino, canino, felino, conejo, rata, o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan de forma intercambiable aquí en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, como un sujeto humano.

[0019] Tal como se usa en este documento, una "Cantidad suficiente para" "Cantidad efectiva para" o una "Cantidad suficiente para" alcanzar un resultado particular se refiere a una cantidad de la formulación de la invención efectiva para producir un efecto deseado, el cual opcionalmente es un efecto terapéutico (es decir, por la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva). Como alternativa, una cantidad "terapéuticamente efectiva" es una cantidad que proporciona algo de alivio, mitigación, y/o disminución de por lo menos un síntoma clínico. Los síntomas clínicos asociados con el trastorno que se puede tratar por los métodos de la invención son bien conocidos para la persona medianamente versada en la técnica. Además, para la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente apreciará que los efectos terapéuticos no tienen que

8

ser completos o curativos, siempre y cuando se proporcione algún beneficio al sujeto. Por ejemplo, una "Cantidad suficiente para" o "una cantidad efectiva para" puede ser una cantidad que es efectiva para tratar los síntomas de dolor o inflamación u osteoartritis u otros dolores articulares o musculares.

[0020] Tal como se usan en este documento, los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento" significan que la gravedad del padecimiento del sujeto se reduce o por lo menos se mejora o aminora parcialmente y/o que se alcanza algo de alivio, mitigación o disminución de por lo menos un síntoma clínico y/o hay una inhibición o retardo del avance del padecimiento y/o retardo del avance de la aparición de la enfermedad o afección. Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento de" también significan el manejo del estado patológico.

[0021] Tal como se usa en este documento, el término "farmacéuticamente aceptable" cuando se emplea haciendo referencia a las formulaciones de la invención denota que una formulación no da lugar a un nivel inaceptable de irritación en el sujeto a quien se le administra la formulación. De preferencia dicho nivel será suficientemente bajo para proporcionar una formulación adecuada para ser aprobada por las autoridades regulatorias.

[0022] Tal como se usa en este documento con respecto a valores numéricos, el término "Cerca de" significa un intervalo que rodea a un valor numérico particular que incluye aquel que sería el resultado esperado de un error experimental normal en la toma de una medición. Por ejemplo, en ciertas modalidades, el término "Cerca de" cuando se emplea en relación con un valor numérico particular significa $\pm 20\%$, a menos que específicamente se declare que es $\pm 1\%$, $\pm 2\%$, $\pm 3\%$, $\pm 4\%$, $\pm 5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 15\%$, o $\pm 20\%$ del valor numérico.

[0023] El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado, en donde el alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como los que se describen aquí. El término "alquilo" también abarca alquilos tanto lineales como ramificados, a menos que se especifique lo contrario. En ciertas modalidades, el alquilo es un radical hidrocarburo lineal saturado monovalente que tiene de 1 a 20 (C_{1-20}), 1 a 15 (C_{1-15}), 1 a 12 (C_{1-12}), 1 a 10 (C_{1-10}), o 1 a 6 (C_{1-6}) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 20 (C_{3-20}), 3 a 15 (C_{3-15}), 3 a 12 (C_{3-12}), 3 a 10 (C_{3-10}), o 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Tal como se usa en este documento, los grupos alquilo lineales C_{1-6} y ramificados C_{3-6} también se conocen como "alquilo bajo". Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitaciones, metilo, etilo, propilo (incluidas todas las formas isoméricas), n-propilo, isopropilo, butilo (incluidas todas las formas isoméricas), n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo (incluidas todas las formas isoméricas) y hexilo (incluidas todas las formas isoméricas). Por ejemplo, C_{1-6} alquilo se refiere a un radical hidrocarburo lineal saturado monovalente de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. Se entiende en las artes químicas, que el uso de las

cadenas más largas los que se describen aquí puede ser adecuado, o adecuado solo en cantidades limitadas, dentro de una molécula de manera que las propiedades de la molécula resultante (como la solubilidad) son adecuadas para el uso. Así pues, aunque la persona medianamente versada en la técnica puede usar los sustituyentes alquilo de mayor longitud arriba descritos los usará solamente cuando sea adecuado para proporcionar la función deseada.

[0024] El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o grupo aromático monovalente multicíclico que contiene por lo menos un anillo de hidrocarburo aromático. En ciertas modalidades, el arilo tiene de 6 a 20 (C_{6-20}), de 6 a 15 (C_{6-15}), o de 6 a 10 (C_{6-10}) átomos en el anillo. Algunos ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitaciones, fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. El término arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, en donde uno de los anillos es aromático y los otros pueden ser saturados, parcialmente insaturados, o aromáticos como, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo, o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En ciertas modalidades, arilo también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como los que se describen aquí.

[0025] El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o grupo aromático multicíclico que contiene por lo menos un anillo aromático, en donde por lo menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre O, S y N. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S, y/o uno a cuatro átomos de N, siempre y cuando el número total de heteroátomos en cada anillo es cuatro o menos y cada anillo contiene por lo menos un átomo de carbono. El heteroarilo puede estar enlazado a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé lugar a la creación de un compuesto estable. En ciertas modalidades, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15, o de 5 a 10 átomos en el anillo. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitaciones, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero sin limitaciones, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, purinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, dihidroisoindolilo y tetrahidroquinolinilo. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, pero sin limitaciones, carbazolilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo y xantenilo. En ciertas modalidades, el heteroarilo también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z como los que se describen aquí.

[0026] El término "alquenoilo" tal como se usa en este documento se refiere a $-C(O)-$ alquenilo. El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o

19

ramificado, que contiene uno o más, en una modalidad, uno a cinco, dobles enlaces carbono-carbono. El alquenoilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z como los que se describen aquí. El término "alquenoilo" también abarca radicales que tienen configuraciones "Cis" y "trans", o como alternativa, configuraciones "Z" y "E", como lo puede apreciar la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente. Tal como se usa en este documento, el término "alquenoilo" abarca alquenoilos tanto lineales como ramificados, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, C₂₋₆ alquenoilo se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el alquenoilo es un radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 30 (C₂₋₃₀), 2 a 24 (C₂₋₂₄), 2 a 20 (C₂₋₂₀), 2 a 15 (C₂₋₁₅), 2 a 12 (C₂₋₁₂), 2 a 10 (C₂₋₁₀), o 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 30 (C₃₋₃₀), 3 a 24 (C₃₋₂₄), 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 12 (C₃₋₁₂), 3 a 10 (C₃₋₁₀), o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos alquenoilo incluyen, pero sin limitaciones, etenilo, propenilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo. En ciertas modalidades, el alquenoilo es mono-alquenoilo, que contiene un doble enlace carbono-carbono. En ciertas modalidades, el alquenoilo es di-alquenoilo, que contiene dos dobles enlaces carbono-carbono. En ciertas modalidades, el alquenoilo es poli-alquenoilo, que contiene más de dos dobles enlaces carbono-carbono.

[0027] El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema aromático monocíclico no anular y/o sistema de anillos multicíclicos que contiene por lo menos un anillo no aromático, en donde uno o más de los átomos no aromáticos del anillo son heteroátomos seleccionados independientemente de entre O, S, o N; y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. En ciertas modalidades, el heterociclilo o grupo heterocíclico tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7, o de 5 a 6 átomos en el anillo. En ciertas modalidades, el heterociclilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, los cuales pueden incluir un sistema anular fusionado o puentado y en el cual los átomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados, los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados y algunos anillos pueden estar parcial o completamente saturados, o aromáticos. El heterociclilo puede estar enlazado a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo cual da lugar a la creación de un compuesto estable. Algunos ejemplos de dichos radicales heterocíclicos incluyen, pero sin limitaciones, acridinilo, azepinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, bencisoxazolilo, bencisoxazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzopiranonilo, benzopiranilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, P-carbolinilo, carbazolilo, cromanilo, cromonilo, cinnolinilo, cumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobencisotiazinilo, dihidrobencisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, dioxolanilo,

dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirazolilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditiano, furanonilo, furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, isocromanilo, isocumarinilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxadiazolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxiranilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridopiridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tetrazolilo, tiadiazolopirimidinilo, tiadiazolilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo y 1,3,5-tritiano. En ciertas modalidades, heterocíclico también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z como los que se describen aquí.

[0028] El término "halógeno", "halido" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y/o yodo.

[0029] El término "opcionalmente sustituido" tiene por objeto significar que un grupo, incluido alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heterociclilo, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Z, en donde cada Z se selecciona independientemente de entre el grupo compuesto por ciano, halo, oxo, nitro, C₁₋₆ alquilo, halo-C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, C₇₋₁₄ aralquilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^fN^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e y -S(O)₂NR^fR^g, en donde cada R^e, R^f, R^g y R^h sin independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, C₇₋₁₄ aralquilo, heteroarilo, o heterociclilo; o R^f y R^g junto con el átomo de N al cual están enlazados forman heterociclilo.

[0030] El término "solvato" se refiere a un compuesto proporcionado aquí o una sal del mismo, el cual además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de solvente enlazado por fuerzas intermoleculares no covalentes. En donde el solvente es agua, el solvato es un hidrato.

[0031] De conformidad con esta revelación, el término "que comprende" es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas del método adicionales no citadas; el término "Compuesto por" excluye cualquier elemento, etapa, o ingrediente no especificado; y el término "Compuesto esencialmente por" excluye cualquier elemento, etapa, o ingrediente que cambie materialmente una característica básica de la invención.

12

[0032] En algunas modalidades la formulación de la invención aquí proporcionada comprende por lo menos un lípido, de preferencia un fosfolípido, por lo menos un surfactante, de preferencia un surfactante no iónico, opcionalmente suspendido en un medio farmacéuticamente aceptable, de preferencia una solución acuosa, de preferencia con un pH de 3,5 a 9,0, de preferencia de 4 a 7,5. La formulación de la invención puede opcionalmente contener amortiguadores, antioxidantes, preservativos, microbicidas, antimicrobianos, emolientes, cosolventes, y/o espesantes. En algunas modalidades, la formulación de la invención comprende una mezcla de más de un lípido, de preferencia más de un fosfolípido. En algunas modalidades, la formulación de la invención está compuesta esencialmente por al menos un lípido, de preferencia un fosfolípido, por lo menos un surfactante, de preferencia un surfactante no iónico, un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente amortiguadores, antioxidantes, preservativos, microbicidas, antimicrobianos, emolientes, cosolventes, y/o espesantes. En algunas modalidades, la formulación de la invención está compuesta por al menos un lípido, de preferencia un fosfolípido, por lo menos un surfactante, de preferencia un surfactante no iónico, un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más de los siguientes: Amortiguadores, antioxidantes, preservativos, microbicidas, antimicrobianos, emolientes, cosolventes y espesantes.

4.1 LÍPIDO

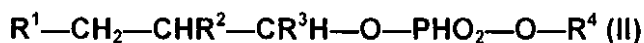
[0033] En el sentido de esta revelación, un "lípido es cualquier sustancia, que tiene propiedades similares a las de una grasa. Por regla general, tiene un grupo no polar extendido (la "Cadena", X) y por lo general también una parte hidrosoluble polar hidrofílica, el "grupo de la cabeza (Y) y tiene la Fórmula básica I:



en donde n es mayor o igual a cero.

[0034] Los lípidos con $n = 0$ se denominan lípidos no polares y los lípidos con $n > 1$ se denominan como lípidos polares. En este sentido, todas las sustancias anfifílicas, incluidas, pero sin limitaciones, glicéridos, glicerofosfolípidos, glicerofosfinolípidos, glicerofosfonolípidos, sulfolípidos, esfingolípidos, lípidos isoprenoideos, esteroides o esterol y lípidos que contienen carbohidratos por lo general se pueden denominar como lípidos y se incluyen como tales en esta revelación. Se da una lista de lípidos y definiciones relacionadas con los lípidos en EP 0 475 160 A1 (ver, p.ej., p. 4, l. 8 a p. 6, l. 3) y la patente estadounidense No. 6.165.500 (ver, p.ej., col. 6, l. 10 a col. 7, l. 58), todas las cuales se incorporan a la presente mediante referencia.

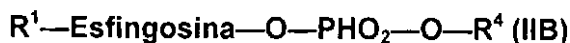
[0035] Un fosfolípido es, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II:



en donde R^1 y R^2 no pueden ser ambos hidrógeno, OH o un grupo C_{1-3} alquilo y típicamente son independientemente, una cadena alifática, casi siempre derivada de un ácido graso o un alcohol graso; R^3 por lo general es hidrógeno.

[0036] El grupo OH del fosfato es una forma de radical hidroxilo o anión hidroxilo (es decir, hidróxido), dependiente del grado de ionización del grupo. Además, R^4 puede ser un protón o un grupo alquilo de cadena corta, sustituido por un grupo trialquilamonio de cadena corta, como un grupo trimetilamonio, o un grupo alquilo amino sustituido de cadena corta, como grupo 2-trimetilamonio etilo (colinilo) o grupo alquilo 2-dimetilamonio corto.

[0037] Un esfingofosfolípido es, por ejemplo, un compuesto de Fórmula IIB:



en donde R^1 es un ácido graso unido por medio de un enlace amida al nitrógeno de la esfingosina y R^4 tiene los significados que se dan en la Fórmula II.

[0038] Un lípido de preferencia es una sustancia de fórmulas II o IIB, en donde R^1 y/o R^2 son acilo o alquilo, n-hidroxiacilo o n-hidroxi alquilo, pero también puede estar ramificado, con uno o más grupos metilo unidos a casi cualquier punto de la cadena; por lo general, el grupo metilo está casi al final de la cadena (iso o anteiso). Los radicales R^1 y R^2 además pueden estar bien sea saturados o insaturados (mono, di o poliinsaturados). R^3 es hidrógeno y R^4 es 2-trimetilamonio etilo (este último corresponde al grupo fosfatidilcolina de la cabeza), 2-dimetilamonio etilo, 2-metilamonio etilo o 2-aminoetilo (correspondiente al grupo fosfatidiletanolamina de la cabeza). R^4 también puede ser un protón (que da ácido fosfatídico), una serina (que da fosfatidilserina), un glicerol (que da fosfatidilglicerol), un inositol (que da fosfatidilinositol), o un grupo alquilamina (que da fosfatidiletanolamina en caso de una etilamina), si se elige usar un glicerofosfolípido natural. De lo contrario, cualquier otro éster fosfato suficientemente polar, de manera que forme un lípido bicapa, se puede considerar también para obtener las formulaciones de la revelación. En la Tabla 1 se enumeran los fosfolípidos preferidos de conformidad con una modalidad de la revelación.

Tabla 1
(Fosfo)lípidos preferidos

Cadena grasa		Fosfolípido: Tipo y carga					
Nombre(s)	Longitud No. de dobles enlaces	Fosfatidilcolina 1 ±	Fosfatidiletanolamina 1 ±	Esfingomielina 1 +	Fosfatidilglicerol 1 -	Fosfatidilinositol 1 -	Ácido fosfatídico 1 -
		Lípido principal L1	Lípido principal L1	Lípido principal L1	Lípido auxiliar L2	Lípido auxiliar L2	Lípido auxiliar L2
Beten(o)lo	C24						
	C22						
Eruca(o)lo	C22-1-13cis						
Araquin(o)lo	C20						
Gadolen(o)lo	C20:1-11cis						
Araquidón(o)lo	C20:4- 5,8,11,14 cis						
Ole(o)lo	C18:1-9cis	POPC	POPE	SM-oleilo	DOPG	DOPI	DOPA
Estear(o)lo	C18						
Linol(o)lo	C18:2-9, 12cis	(Soya-PC / Huevo-PC)	(Soya-PE / Huevo- PE)	SM Cerebro	(Soya-PC / Huevo-PC)	(Soya-PI / Huevo- PI)	(Soya-PA / Huevo-PA)
Linole(n)o(lo)	C18:3-9, 12, 15cis						
Palmitole(o)lo	C18:1-9cis						
Palmit(o)lo	C16						
Mirist(o)lo	C14	DMPC	DMPE	SM-miristilo	DMPG	DMPI	
Laur(o)lo	C12	DLPC	DLPE	SM-laurilo			DLPA
Capr(o)lo	C10						
Interv. Rel. Concentr. L1/L2 (M/M)			1/0	1/0	10/1-1/1	10/1-3/1	10/1-5/1
Interv. Conc. "lípidos totales" (%)		0,5-45	0,5-45	0,5-40	0,5-40	0,5-40	0,5-40

* Lípidos Totales incluye fosfolípidos(s), surfactante(s) y todos los excipientes lipofílicos

Handwritten mark resembling a stylized 'F' or '7'.

15

[0039] Los lípidos preferidos en el contexto de esta revelación no tienen carga y forman bicapas estables, bien hidratadas; fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas y esfingomielinas son los representantes más prominentes de esos lípidos. Cualquiera de ellos puede tener cadenas como se describe en la Tabla 1, siendo los preferidos los que forman bicapas de fase fluida, en los cuales cadenas de lípido se encuentran en estado de desorden.

[0040] Diferentes lípidos de carga negativa, es decir, aniónicos, también se pueden incorporar dentro de bicapas de lípidos vesiculares. Algunos ejemplos atractivos de esos lípidos cargados son fosfatidilgliceroles, fosfatidilinositoles and, algo menos preferidos, ácido fosfatídico (y su ester alquílico) o fosfatidilserina. La persona medianamente versada en la materia técnica se dará cuenta de que es menos recomendable hacer vesículas con solo los lípidos cargados que usarlas en combinación con componente(s) de bicapa electroneutro(s). En caso de usar lípidos cargados, es preciso tener cuidado con la composición y/o pH del amortiguador para asegurar el grado deseado de ionización del grupo de la cabeza del lípido y/o el grado deseado de interacción electrostática entre las moléculas con cargas opuestas del medicamento y el lípido. Además, igual que sucede con los lípidos neutros, los componentes cargados de la bicapa de lípido en principio pueden tener cualquiera de las cadenas enumeradas en la Tabla 1. Las cadenas que forman bicapas de lípido de fase fluida son claramente preferidas; sin embargo, tanto debido a la adaptabilidad de la vesícula en el creciente papel del aumento de la fluidez de la cadena grasa como debido la mejor capacidad de los lípidos en fase fluida de mezclarse entre sí.

[0041] La cadena derivada de un ácido graso o de un alcohol graso de un lípido se suele seleccionar entre los tipos básicos de cadena alifática que se dan en las siguientes Tablas:

Tabla 2: Residuos de cadena grasa básica, recta, saturada (más) preferidos

Designación taquigráfica	Nombre sistemático	Nombre trivial
12:0	Dodecanoico	Láurico
13:0	Tridecanoico	
14:0	Tetradecanoico	Mirístico
15:0	Pentadecanoico	
16:0	Hexadecanoico	Palmitico
17:0	Heptadecanoico	Margárico
18:0	Octadecanoico	Estearico
19:0	Nonadecanoico	
20:0	Eicosanoico	Araquídico
21:0	Heneicosanoico	
22:0	Docosanoico	Behénico
23:0	Tricosanoico	
24:0	Tetracosanoico	Lignocérico

Tabla 3: Residuos de cadena grasa monoenoica (más) preferidos

<u>Designación taquigráfica</u>	<u>Nombre sistemático</u>	<u>Nombre trivial</u>
9-14:1/14:1(n-5)	cis-9-Tetradecenoico	Miristoleico
7-16:1/16:1(n-9)	cis-7-Hexadecenoico	
9-16:1/16:1(n-7)	cis-9-Hexadecenoico	Palmitoleico
9-18:1/18:1(n-9)	cis-9-Octadecenoico	Oleico
11-18:1/18:1(n-7)	cis-11-Octadecenoico	cis-Vaccénico
11-20:1/20:1(n-9)	cis-11-Eicosenoico	Gondoico
14-20:1/20:1(n-6)	cis-14-Eicosaenoico	
13-22:1/22:1(n-9)	cis-13-Docosenoico	Émcico
15-24:1/24:1(n-9)	cis-15-Tetracosenoico	Nervónico
3t-18:1	trans-3-Hexadecenoico	
9t-18:1	trans-9-Octadecenoico	Elaidico
11t-18:1	trans-11-Octadecenoico	Vaccénico

Tabla 4: Residuos de cadena grasa dienoicoa y polienoica (más) preferidos

<u>Designación taquigráfica</u>	<u>Nombre sistemático</u>	<u>Nombre trivial</u>
10,13c-16:2/16:2(n-3)	10-cis, 13-cis-Hexadecadienoico	
7,10c-16:2/16:3(n-6)	7-cis, 10-cis-Hexadecadienoico	
7,10,13c-16:3 1 16:3(n-3)	7-cis, 10-cis, 13-cis-Hexadecatrienoico	
12,15c-18:2/18:2(n-3)	12-cis, 15-cis-Octadecadienoico	α-Linoleico
10,12t-18:2/18:2(n-6)	trans-10, trans-12-Octadecadienoico	
9,12c-18:2/18:2(n-6)	9-cis, 12-cis-Octadecadienoico	γ-Linoleico
9,12,15c-18:3/18:3(n-3)	9-cis, 12-cis, 15-cis-Octadecatrienoico	α-Linolénico
6,9,12c-18:3/18:3(n-6)	6-cis,9-cis, 12-cis-Octadecatrienoico	γ-Linolénico
9c,11c,13t-18:3	9-cis, 11-trans, 13-trans-Octadecatrienoico	α-Eleostearico
8t,10t,12c-18:3	8-trans,10-trans,12-cis-Octadecatrienoico	Caléndico
6,9,12,15c-18:4/18:4(n-3)	6,9,12,15-Octadecatetraenoico	Estearidónico
3,6,9,12c-18:4/18:4(n-6)	3,6,9,12-Octadecatetraenoico	
3,6,9,12,15c-18:5/18:5(n-3)	3,6,9,12,15-Octadecapentaenoico	
14,17c-20:2/20:2(n-3)	14-cis,17-cis-Eicosadienoico	
11,14c-20:2/20:2(n-6)	11-cis,14-cis-Eicosadienoico	
11,14,17c-20:3/20:3(n-3)	8-cis,11-cis,14-cis-Eicosatrienoico	Dihomo-α-linolénico
8,11,14c-20:3/20:3(n-6)	8-cis,11-cis,14-cis-Eicosatrienoico	Dihomo-γ-linolénico
5,8,11c-20:3 20:3(n-9)	5,8,11-all-cis-Eicosatrienoico	'Mead's'
5,8,11,14c-20:4/20:4(n-6)	5,8,11, 14-all-cis-Eicosatetraenoico	Araquidónico
8,11,14,17c-20:4/20:4(n-3)	8,11,14,17-all-cis-Eicosatetraenoico	
5,8,11,14,17c-20:5 o 20:5(n-3)	5,8,11,14,17-all-cis-Eicosapentaenoico	
13,16c-22:2	13,16-Docosadienoico	

13,16,19c-22:3/22:3(n-3)	13,16,19-Docosatrienoico	
10,13,16c-22:3 122:3(n-6)	10,13,16-Docosatrienoico	
7,10,13,16c-22:4/22:4(n-6)	7,10,13,16-Docosatetraenoico	Adrénico
4,7,10,13,16c-22:5 o 22:5(n-6)	4,7,10,13,16-Docosapentaenoico	
4,7,10,13,16,19c-22:5 o 22:6(n-3)	4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoico	

[0042] También son posibles otras combinaciones o posiciones de doble enlace son posibles.

[0043] Los residuos grasos apropiados además pueden ser ramificados, por ejemplo, pueden contener un grupo metilo en una posición iso o anteiso de la cadena de ácido graso, o bien más cerca de la mitad de la cadena, como en ácido 10-R-metiloctadecanoico o cadena tuberculoesteárica. Relativamente importantes entre los ácidos grasos ramificados son también isoprenoides, muchos de los cuales se derivan del 3,7,11,15-tetrametilhexadec-trans-2-en-1-ol, el grupo funcional alcohol alifático de la clorofila. Algunos ejemplos incluyen ácido 5,9,13,17-tetrametiloctadecanoico y en especial los ácidos 3,7,11,15-tetrametilhexadecanoico (fitánico) y 2,6,10,14-tetrametilpentadecanoico (pristánico). Una buena fuente de ácido 4,8,12-trimetiltridecanoico son los organismos marinos. También es posible la combinación de dobles enlaces y cadenas laterales sobre un residuo graso.

[0044] Como alternativa, los residuos grasos apropiados pueden portar uno o unos pocos grupos oxi- o cíclicos, en especial en la mitad o hacia el extremo de una cadena. Los más prominentes de estos últimos, los ácidos grasos alicíclicos, son aquellos que comprenden un anillo ciclopropano (y en ocasiones ciclopropeno), pero también se pueden encontrar anillos ciclohexilo y cicloheptilo y podrían resultar útiles para los propósitos de esta revelación. Los ácidos grasos 2-(D)-Hidroxi son más ubicuos que los ácidos grasos alicíclicos y son también importantes constituyentes de los esfingolípidos. También son interesantes los ácidos 15-hidroxihexadecanoico y 17-hidroxiocadecanoico y tal vez el ácido 9-hidroxi-octadeca-trans-10,trans-12-dienoico (dimofeoecolico) y el ácido 13-hidroxi-octadeca-cis-9,trans-11-dienoico (coriólico). Posiblemente el ácido graso hidroxilo más prominente en uso farmacéutico actual es el ácido ricinoleico, ácido (D-(-)12-hidroxi-octadec-cis-9-enoico, que comprende hasta 90% de aceite de castor, el cual también se usa a menudo en forma hidrogenada. Los ácidos grasos epoxi-, metoxi- y furanoide-ácidos grasos revisten interés práctico limitado en el contexto de esta revelación.

[0045] En términos generales, insaturación, ramificación o cualquier otro tipo de derivación de un ácido graso es más compatible con la intención de la presente revelación cuando el sitio de tal modificación se encuentra en la parte media o terminal de un cadena de ácido graso. Los ácidos grasos cis-insaturados también son más preferibles que los ácidos grasos trans-insaturados y los radicales grasos con menos dobles enlaces son preferidos a los que tienen múltiples dobles enlaces, debido a la sensibilidad a la

18

oxidación de estos últimos. Además, los lípidos de cadena simétrica por lo general son mejores que los lípidos de cadena asimétrica.

[0046] Un lípido preferido de la Fórmula II es, por ejemplo, una fosfatidilcolina natural, la cual se conocía antes como lecitina. Se puede obtener del huevo (rico en radicales palmítico, C_{16:0} y oleico, C_{18:1}, pero también comprende esteárico, C_{18:0}, palmitoleico, C_{16:1}, linolénico, C_{18:2}, y araquidónico, C_{20:4}), la soya (rica en cadenas C₁₈ insaturadas, pero también contienen algo de radical palmítico, entre otros), coco (rico en cadenas saturadas), aceitunas (rica en cadenas monoinsaturadas), azafrán (cártamo) y girasol (rico en ácido n-6 Linoleico), linaza (rico en ácido n-3 linolénico), grasa de ballena (rica en cadenas n-3 monoinsaturadas), de primula (rico en cadenas n-3). Las fosfatidiletanolaminas naturales preferidas (que antes se llamaban cefalinas) se originan a menudo del huevo o la soya. Las esfingomielinas preferidas de origen biológico se suelen preparar de huevos o tejido cerebral. Las fosfatidilserinas preferidas también se suelen originar de material cerebral en tanto que el fosfatidilglicerol se extrae de preferencia de las bacterias, como la *E. coli*, o bien se prepara a través de de transfosfatidilación, usando fosfolipasa D, comenzando con una fosfatidilcolina natural. Los fosfatidilinositoles que se usan de preferencia se aíslan de fosfolípidos comerciales de la soya o extractos de hígado bovino. El ácido fosfatídico preferido se extrae bien sea de cualquiera de las fuentes mencionadas o se prepara usando fosfolipasa D de una fosfatidilcolina apropiada.

[0047] Además, las fosfatidilcolinas sintéticas (R⁴ en Fórmula II corresponde a 2-trimetilamonio etilo) y R¹ y R² son cadenas alifáticas, como se definió en el párrafo precedente con 12 a 30 átomos de carbono, de preferencia con 14 a 22 átomos de carbono y de preferencia aún mayor con 16 a 20 átomos de carbono, con la condición de que las cadenas se tienen que escoger de manera que aseguren que los ESAs resultantes comprenden bicapas fluidas de lípidos. Esto suele significar el uso de cadenas saturadas relativamente cortas y cadenas insaturadas relativamente más largas. Las esfingomielinas sintéticas (R⁴ en la Fórmula IIB corresponde a 2-trimetilamonio etilo) y R¹ es una cadena alifática, como se definió en el párrafo precedente, con 10 a 20 átomos de carbono, de preferencia con 10 a 14 átomos de carbono por cadena completamente saturada y con 16-20 átomos de carbono por cadena insaturada.

[0048] Las fosfatidiletanolaminas sintéticas (R⁴ es 2-aminoetilo), los ácidos fosfatídicos sintéticos (R⁴ es un protón) o su éster (R⁴ corresponde, por ejemplo, a un alquilo de cadena corta, como metilo o etilo), las fosfatidilserinas sintéticas (R⁴ es L- o D-serina), o los fosfatidil(poli)alcoholes sintéticos, como fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol (R⁴ es L- o D-glicerol) son preferidos como lípidos, en donde R¹ y R² son residuos grasos de tipo y longitud idénticas o moderadamente diferentes, en especial como los que se dan en la tabla correspondiente que aparece arriba en el texto. Además, R¹ puede representar alquenilo y R² grupos hidroxialquilo idénticos, como tetradecilhidroxi o hexadecilhidroxi, por ejemplo, en ditetradecilo o dihexadecilfosfatidilcolina o etanolamina, R¹ puede representar alquenilo y R² hidroxiacilo, como un plasmalógeno (R⁴ trimetilamonio etilo), o

19

R¹ puede ser acilo, como laurilo, miristoilo o palmitoilo y R² puede representar hidroxilo, como, por ejemplo, en lisofosfatidilcolinas naturales o sintéticas o lisofosfatidilglicerol o lisofosfatidiletanolaminas, como 1-miristoilo o 1-palmitoil-lisofosfatidilcolina o -fosfatidiletanolamina; a menudo R³ representa hidrógeno.

[0049] Un lípido de Fórmula IIB también es adecuado en el sentido de esta revelación. En la Fórmula IIB, n = 1, R¹ es un grupo alquénilo, R² es un grupo acilamido, R³ es hidrógeno y R⁴ representa 2-trimetilamonio etilo (grupo de colina). Este lípido se conoce con el nombre de esfingomielina.

[0050] Los lípidos apropiados además son un análogo de la lisofosfatidilcolina, como 1-lauroilo-1,3-dihidroxiopropano-3-fosforilcolina, un monoglicérido, como monooleína o monomiristina, un cerebrósido, ceramida polihexósido, sulfatido, esfingoplasmalógeno, un gangliósido o un glicérido, que no contiene un grupo fosforilo o fosfona o fosfina libre o esterificado en la posición 3. Un ejemplo de dicho glicérido es el diacilglicérido o 1-lineno-1-hidroxi-2-acilglicérido con cualquier grupo acilo o alquénilo, en donde el grupo 3-hidroxi está esterificado por uno de los grupos carbohidrato nombrados, por ejemplo, por un grupo galactosilo como una monogalactosiloglicerina.

[0051] Los lípidos con propiedades deseables de grupo de cabeza o cadena también se pueden formar por medios bioquímicos como, por ejemplo, por medio de fosfolipasas (como fosfolipasas A1, A2, B, C y, en particular, D), desaturasas, elongases, aciltransferasas, etc., de precursores naturales o sintéticos.

[0052] Además, un lípido adecuado es cualquier lípido que está contenido en membranas biológicas y puede ser extraído con la ayuda de solventes orgánicos no polares, como el cloroformo. Aparte de los lípidos ya mencionados, esos lípidos también incluyen, por ejemplo, esteroides, como estradiol, o esterol, como colesterol, beta-sitosterol, desmosterol, 7-ceto-colesterol o beta-colesterol, vitaminas liposolubles, como retinoides, vitaminas, como vitamina A1 o A2, vitamina E, vitamina K, como vitamina K1 o K2 o vitamina D1 o D3, etc.

[0053] Los componentes anfifílicos menos solubles comprenden o comprenden de preferencia un lípido sintético, como miristoleilo, palmotoleilo, petroselinilo, petroselaidilo, oleilo, elaidilo, cis- o trans-vaccenoilo, linolilo, linolenilo, linolaidilo, octadecatetraenoilo, gondoilo, eicosaenoilo, eicosadienoilo, eicosatrienoilo, araquidoilo, cis- o trans-docosaenoilo, docosadienoilo, docosatrienoilo, docosatetraenoilo, lauroilo, tridecanoilo, miristoilo, pentadecanoilo, palmitoilo, heptadecanoilo, estearoilo o nonadecanoilo, glicerofosfolípido o derivados correspondientes con cadenas ramificadas o un derivado dialquilo o esfingosina correspondiente, glucolípido u otro lípido diacilo o dialquilo.

[0054] Los componentes anfifílicos más solubles a menudo se derivan de los componentes menos solubles enumerados arriba y, para aumentar la solubilidad, sustituidos y/o complejados y/o asociados con un sustituyente butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo o undecanoilo o varios

20

sustituyentes mutuamente independiente seleccionas, o con un material diferente para mejorar la solubilidad.

[0055] Otro lípido adecuado es un derivado diacilo- o dialquilo-glicerofosfoetanolamina azo polietoxileno, una didecanoilfosfatidilcolina o una diacilfosfooligomaltobionamida.

[0056] En ciertas modalidades, la cantidad de lípido en la formulación es de cerca de 1% a cerca de 12%, cerca de 1% a cerca de 10%, cerca de 1% a cerca de 4%, cerca de 4% a cerca de 7% o de cerca de 7% a cerca de 10% por peso. En una modalidad específica, el lípido es un fosfolípido. En otra modalidad específica, el fosfolípido es una fosfatidilcolina.

[0057] En algunas modalidades, el lípido en la formulación no comprende un alquilolisofosfolípido. En algunas modalidades, el lípido en la formulación no comprende una polienoilfosfatidilcolina.

4.2 SURFACTANTE

[0058] El término "surfactante" tiene su significado usual. Una lista de surfactantes y definiciones relacionadas con surfactantes relevantes se da en EP 0 475 160 A1 (*ver, p.ej., p. 6, l. 5 a p. 14, l. 17*) y patente estadounidense No. 6.165.500 (*ver, p.ej., col. 7, l. 60 a col. 19, l. 64*), cada uno de los cuales se incorpora a la presente en su integridad mediante referencia y en manuales adecuados sobre surfactante o manuales farmacéuticos, como el Handbook of Industrial Surfactants o la Farmacopea Estadounidense, Pharm. Eu. En algunas modalidades, los surfactantes son aquellos descritos en las Tablas 1-18 de la solicitud de patente estadounidense con No. de publicación 2002/0012680 A1, publicada el 31 de enero de 2002, cuya revelación se incorpora a la presente en su integridad mediante referencia. La siguiente lista por consiguiente ofrece apenas una selección, que de ninguna manera pretende ser completa o excluyente, de varias clases de surfactantes que son especialmente usuales o útiles en conjunto con la presente solicitud de patente. Los surfactantes preferidos que se pueden usar de conformidad con la revelación incluyen aquellos que tienen un HLB de más de 12. La lista incluye ácidos grasos ionizados de cadena larga o alcoholes grasos de cadena larga, sales grasas de amonio de cadena larga, como sales alquilo- o alquenoil-trimetil-, -dimetil- y -metil-amonio, sales de alquilo- o alquenoil-sulfato, dimetilaminóxidos grasos de cadena larga, como alquilo- o alquenoil-dimetil-aminóxidos, dimetil-aminóxidos de cadenas grasas largas como, por ejemplo alcanoil-, y en especial dodecil dimetil-aminóxido, cadenas grasas largas como, por ejemplo alquilo-N-metilglucamida-s y alcanoil-N-metilglucamidas, como MEGA8, MEGA-9 y MEGA- 10, N-cadenas grasas largas-N,N-dimetilglicinas, por ejemplo N-alquilo-N,N-dimetilglicinas, 3-(cadenas grasas largas-dimetilamonio)-alcano-sulfonatos, por ejemplo 3-(aciidimetilamonio)-alcanosulfonatos, cadenas grasas largas derivadas de sales sulfosuccinato, como sales bis(2-etilalquilo) sulfosuccinato, sulfobetáinas de cadenas grasas largas como, por ejemplo acilo-sulfobetáinas, betáinas de cadenas grasas largas, como EMPIGEN BB o ZWITTERGENT-3-16, -3-14, -3-12, -3-10, o -3-8, o éteres de polietilenglicolacilofenilo, en especial éter nonaetilen-glicol-octil-fenilo, éteres de polietileno-cadenas grasas largas, en

21

especial éteres de polietileno-acilo, como éter nonaetilen-decilo, éter nonaetilen-dodecilo o éter octaetilen-dodecilo, éteres polietilenglicol-isoacilo, como éter octaetilenglicol-isotridecilo, ésteres polietilenglicol-sorbitán-cadenas grasas largas como, por ejemplo ésteres polietilenglicol-sorbitán-acilo y en especial polioxietilenmonolaurato (p.ej., polisorbato 20 o Tween 20), polioxietilen-sorbitán-monooleato (p.ej., polisorbato 80 o Tween 80), polioxietilen-sorbitán-monolauroleiloato, polioxietilen-sorbitán-monopetroselinato, polioxietileno-sorbitán-monoelaidato, polioxietilen-sorbitán-miristoleiloato, polioxietileno-sorbitán-palmitoleiniloato, polioxietilen-sorbitán-petroseliniloato, éteres de polihidroxietilen-cadenas grasas largas como, por ejemplo éteres de polihidroxietilen-acilo, como éteres de polihidroxietilen-laurilo, éteres de polihidroxietilen-miristoilo, polihidroxietilencetilostearilo, éteres de polihidroxietilen-palmitilo, éteres de polihidroxietileno-oleoilo, éteres de polihidroxietilen-palmitoleilo, éteres de polihidroxietilen-linoleilo, éteres de polihidroxietilen-4, o 6, u 8, o 10, o 12-laurilo, miristoilo, palmitoilo, palmitoleilo, oleoilo o linoeilo (serie de Brij), o en los ésteres correspondientes, polihidroxietilen-laurato, -miristato, -palmitato, -estearato u -oleato, en especial polihidroxietilen-8-estearato (Myrj 45) y polihidroxietilen-8-oleato, aceite de castor polietoxilado 40 (Cremofor EL), cadena grasa larga mono sorbitán, por ejemplo alquilato (series de Arlacel o Span), en especial como sorbitán-monolaurato (Arlacel 20, Span 20), cadenas grasas largas, por ejemplo acil-N-metilglucamidas, alcanoil-N-metilglucamidas, en especial decanoil-N-metilglucamida, dodecanoil-N-metilglucamida, cadenas grasas largas sulfatos, por ejemplo alquil-sulfatos, sales de alquil-sulfato, como lauril-sulfato (SDS), oleoil-sulfato; tioglucósidos de cadenas grasas largas, como alquiltioglucósidos y en especial heptil-, octil- y nonil-beta-D-tioglucopiranósido; cadenas grasas largas derivadas de varios carbohidratos, como pentosas, hexosas y disacáridos, en especial alquil-glucósidos y maltósidos, como hexil-, heptil-, octil-, nonil- y decil-beta-D-glucopiranósido o D-maltopiranósido; además una sal, en especial una sal sódica, de colato, deoxicolato, glucocolato, glucodeoxicolato, taurodeoxicolato, taurocolato, una sal de ácido graso, en especial oleato, elaidato, linoleato, laurato, o miristato, casi siempre en forma sódica, lisofosfolípidos, ácido n-octadecileno-glicerofosfatídico, octadecilfosforilglicerol, octadecilfosforilserina, ácidos n-cadenas grasas largas-glicerofosfatídicos, como ácidos n-acil-glicerofosfatídicos, en especial ácidos lauril-glicerofosfatídicos, ácido oleoil-glicerofosfatídico, n-cadenas grasas largas-fosforilglicerol, como n-acil-fosforilglicerol, en especial lauril-, miristoil-, oleoil- o palmitoeloilfosforilglicerol, n-cadenas grasas largas-fosforilserina, como n-acil-fosforilserina, en especial lauril-, miristoil-, oleoil- o palmitoeloil-fosforilserina, ácido n-tetradecilglicerofosfatídico, n-tetradecilfosforilglicerol, n-tetradecilfosforilserina, correspondiente-, elaidoil-, vaccenil-lisofosfolípidos, fosfolípidos correspondientes de cadena corta, así como todos los polipéptidos con actividad de superficie y por ende desestabilizadores de membrana. Las cadenas de surfactante se suelen elegir en un estado fluido o por lo menos compatible con el mantenimiento de estado fluido de la cadena en agregados de portador.

22

[0059] En la Tabla 5 se enumeran los surfactantes preferidos de conformidad con una modalidad de la revelación.

Tabla 5

Surfactantes preferidos

Cadena grasa		Surfactantes no iónicos (S)				
Nombre(s)	Longitud # dobles enlaces	Cabeza / Tipo / TM				
		POE-sorbitán-éster	POE-éter	POE-éster	POE-fenoxi-éter	
		Tween	Brij. Macrogol	Myrj. Nonex	Triton	Marcas seleccionadas
	C24					
Behen(o)ilo	C22					
Eruca(o)ilo	C22:1-13cis					
Araquin(o)ilo	C20					
Gadolen(o)ilo	C20:1-11cis					
Araquidon(o)ilo	C20:4-5,8,11,14cis					
Ole(o)ilo	C18:1-9cis	Tween 80	Brij 98	Simulsol-2599	TritonX100**	
Estear(o)ilo	C18	Tween 60		Myrj-52		
Linol(o)ilo	C18:2-9,12cis					
Lonole(n/o)ilo	C18:3-9,12,15cis					
Palmitole(o)ilo	C18:1-9cis					
Palmit(o)ilo	C16	Tween 40		NN		
Mirist(o)ilo	C14					
Laur(o)ilo	C12	Tween 20	Brij 35	NN		
Intervalo relativo de concentración L/S (M/M)		5/1 – 1/1	5/1 – 1/1	5/1 – 1/1	4/1 – 3/2	

NN: No fácilmente disponible en el mercado, pero en principio es adecuado

24

[0060] En ciertas modalidades, el surfactante es un surfactante no iónico. El surfactante puede estar presente en la formulación en cerca de 1% a cerca de 10%, cerca de 1% a cerca de 4%, cerca de 4% a cerca de 7% o de cerca de 7% a cerca de 10% por peso. En algunas modalidades, la cantidad de surfactante en la formulación es de cerca de 0,2% a cerca de 0,5%. En ciertas modalidades, el surfactante no iónico se selecciona de entre el grupo compuesto por: sorbitanes de polioxietileno (surfactantes de polisorbato), estearatos de polihidroxietileno o lauriléteres de polihidroxietileno (surfactantes Brij). En una modalidad específica, el surfactante es un monooleato de polioxietilen-sorbitán (p.ej., polisorbato 80 o Tween 80). En ciertas modalidades, el polisorbato puede tener cualquier cadena con 12 a 20 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el polisorbato es fluido en la formulación, la cual puede contener uno o más dobles enlaces, ramificaciones, o grupos cíclicos.

4.3 FORMULACIONES

[0061] En algunas modalidades, las formulaciones de la invención comprenden solamente un lípido y solamente un surfactante. En otras modalidades, las formulaciones de la invención comprenden más de un lípido y solamente un surfactante, p.ej., dos, tres, cuatro, o más lípidos y un surfactante. En otras modalidades, las formulaciones de la invención comprenden solamente un lípido y más de un surfactante, p.ej., dos, tres, cuatro, o más surfactantes y un lípido. En otras modalidades, las formulaciones de la invención comprenden más de un lípido y más de un surfactante, p.ej., dos, tres, cuatro, o más lípidos y dos, tres, cuatro, o más surfactantes.

[0062] Las formulaciones de la invención pueden tener una gama de cocientes de lípido a surfactante. Los cocientes se pueden expresar en términos molares (mol lípido / mol surfactante). El cociente molar de lípido a surfactante en las formulaciones puede ser de cerca de 1:3 a cerca de 30:1, de cerca de 1:2 a cerca de 30:1, de cerca de 1:1 a cerca de 30:1, de cerca de 5:1 a cerca de 30:1, de cerca de 10:1 a cerca de 30:1, de cerca de 15:1 a cerca de 30:1, o de cerca de 20:1 a cerca de 30:1. En ciertas modalidades, el cociente molar de lípido a surfactante en las formulaciones de la invención puede ser de cerca de 1:2 a cerca de 10:1. En ciertas modalidades, el cociente es de cerca de 1:1 a cerca de 2:1, de cerca de 2:1 a cerca de 3:1, de cerca de 3:1 a cerca de 4:1, de cerca de 4:1 a cerca de 5:1 o de cerca de 5:1 a cerca de 10:1. En ciertas modalidades, el cociente molar es de cerca de 10:1 a cerca de 30:1, de cerca de 10:1 a cerca de 20:1, de cerca de 10:1 a cerca de 25:1 y de cerca de 20:1 a cerca de 25:1. En modalidades específicas, el cociente lípido a surfactante es de cerca de 1,0:1,0, cerca de 1,25:1,0, cerca de 1,5:1,0, cerca de 1,75:1,0, cerca de 2,0:1,0, cerca de 2,5:1,0, cerca de 3,0:1,0 o de cerca de 4,0:1,0.

[0063] Las formulaciones de la invención también pueden tener cantidades variables de cantidad total de los siguientes componentes: lípido y surfactante combinados (TA). La cantidad TA puede expresarse en términos de porcentaje en peso de la composición total. En una modalidad, el TA es de cerca de 1% a cerca de 40%, cerca de 5% a cerca de 30%, cerca de 7,5% a cerca de 15%, cerca de 5% a cerca de 10%, cerca de 10% a cerca

de 20% o de cerca de 20% a cerca de 30%. En modalidades específicas, el TA es de 8%, 9%, 10%, 15% o 20%.

[0064] Los intervalos seleccionados para las cantidades totales de lípido y los cocientes lípido/surfactante (mol/mol) para las formulaciones de la invención se describen en la Tabla 6 a continuación:

Tabla 6: Cantidad total y cocientes de lípido a surfactante

TA (y surfactante) (%)	Lípido a surfactante (mol/mol)
5 a 10	1,0 a 1,25
5 a 10	1,25 a 1,75
5 a 10	1,75 a 2,25
5 a 10	2,25 a 3,00
5 a 10	3,00 a 4,00
5 a 10	4,00 a 8,00
5 a 10	10,00 a 13,00
5 a 10	15,00 a 20,00
5 a 10	20,00 a 22,00
5 a 10	22,00 a 25,00
10 a 20	1,0 a 1,25
10 a 20	1,25 a 1,75
10 a 20	1,25 a 1,75
10 a 20	2,25 a 3,00
10 a 20	3,00 a 4,00
10 a 20	4,00 a 8,00
10 a 20	10,00 a 13,00
10 a 20	15,00 a 20,00
10 a 20	20,00 a 22,00
10 a 20	22,00 a 25,00

[0065] Las formulaciones de la invención no comprenden un agente farmacéuticamente activo que haya sido aprobado para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis, más específicamente el dolor tisular profundo, p.ej., dolor de osteoartritis o dolor articular o muscular. En ciertas modalidades, las formulaciones de la invención no comprenden aines. En ciertas modalidades, las formulaciones de la invención no comprenden opioides. En ciertas modalidades, las formulaciones de la invención no comprenden inhibidores de la COX-2. En ciertas modalidades, las formulaciones de la invención no comprenden ningún analgésico. Por ejemplo no comprenden clorobutanol, quetamina, oxetacaína, propanidida y tiamilal, derivados del aminofenol, derivados del aminofenazol, derivados del ácido antranílico y el ácido arilpropiónico, azapropazona, bumadizona, derivados de la cloroquina y la codeína, diclofenaco, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, sustancias con metadona, morazona, morfina y sus derivados,

26

nifenazona, ácido niflúmico, pentazocina, petidina, fenazopiridina, derivados de la fenilbutazona (como 3,5-pirazolidindiona), ferazona, piroxicam, propoxifeno, propifenazona, derivados del pirazol y la fenazona (aminofenazona, metamizol, monofenilbutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona o salicilato de fenazona), derivados del ácido salicílico, sulfasalazina, tilidina; ácido acetilsalicílico, etilmorfina, alclofenaco, alfaprodina, aminofenazona, anileridina, azapropazona, benfotiamina, benorilato, bencidamina, cetobemidona, clorofenosincarbamato, clorotenoxacina, codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, etoheptacina, fentanilo, feniramidol, fursultiamina, flupirtinmaleato, glafenina, hidromorfona, lactilfenetidina, levorfanol, ácido mefenámico, meptazonol, metadona, mofebutazona, nalbufina, sal sódica de noramidopirinio-metanosulfonato, nefopam, normetadona, oxicodona, paracetamol, pentazocina, petidina, fenacetina, fenazocina, fenoperidina, folcodina, piperilona, piritramida, procaína, propifenazona, salicilamida, tebacona, tiemonio-odido, o tramadona.

[0066] Las formulaciones de la invención pueden opcionalmente contener uno o más de los siguientes ingredientes: cosolventes, quelantes, amortiguadores, antioxidantes, preservativos, microbicidas, emolientes, humectantes, lubricantes y espesantes. Las cantidades preferidas de los componentes opcionales se describen en la Tabla 7.

[0067] Las formulaciones de la invención pueden incluir un amortiguador para ajustar el pH de la solución acuosa a un intervalo de pH 3,5 a pH 9, pH 4 a pH 7,5, o pH 4 a pH 6,5. Algunos ejemplos de amortiguadores incluyen, pero sin limitaciones, amortiguadores de acetato, amortiguadores de lactato, amortiguadores de fosfato y amortiguadores de propionato.

[0068] Las formulaciones de la invención se suelen formular en medio acuoso. Las formulaciones se pueden formular con o sin cosolventes, como alcoholes bajos.

[0069] Un agente "microbicida" o "antimicrobiano" se suele añadir para reducir el recuento bacteriano en las formulaciones farmacéuticas. Algunos ejemplos de microbicidas son alcoholes de cadena corta, incluidos alcohol etílico e isopropílico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol clorobencílico, alcohol diclorobencílico, hexaclorofeno; compuestos fenólicos, como cresol, 4-cloro-m-cresol, p-cloro-m-xilenol, diclorofeno, hexaclorofeno, yodopovidona; parabenos, en especial alquil-parabenos, como metil-, etil-, propil-, o butilparabeno, bencilparabeno; ácidos, como ácido sórbico, ácido benzoico y sus sales; compuestos de amonio cuaternario, como sales dealconio, p.ej., un bromuro, sales de benalconio, como un cloruro o un bromuro, sales de cetrimonio, p.ej., un bromuro, sales fenalquecenio, como bromuro de fenododecinio, cloruro de cetilpiridinio y otras sales; además, compuestos mercuriales, como acetato fenilmercúrico, borato, o nitrato, timerosal, clorhexidina o su gluconato, o cualquier compuesto de origen biológico con actividad antibiótica, o cualquier mezcla adecuada de los mismos.

[0070] Algunos ejemplos de "antioxidantes" son hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT) y di-tert-butilofenol (LY 178002, LY256548, HWA- 131, BF-389, CI-986, PD-127443, E-5 119, BI-L-239XX, etc.), butilohidroquinona terciaria (TBHQ),

27

galato de propilo (PG), 1-O-hexilo-2,3,5-trimetilhidroquinona (HTHQ); aminas aromáticas (difeniloamina, p-alquiltio-o-anisidina, derivados de la etilendiamina, carbazol, tetrahidroindenoindol); fenoles y ácidos fenólicos (guayacol, hidroquinona, vanilina, ácidos gálicos y sus ésteres, ácido protocatecuico, ácido quínico, ácido siríngico, ácido elágico, ácido salicílico, ácido nordihidroguayarético (NDGA), eugenol); tocoferoles (incluidos tocoferoles (alfa, beta, gama, delta) y sus derivados, como acilato de tocoferilo (p.ej., -acetato, -laurato, miristato, -palmitato, -oleato, -linoleato, etc., u otro tocoferil-lipato), tocoferilo-POE-succinato; trolox y los análogos de amida y tiocarboxamida correspondientes; ácido ascórbico y sus sales, isoascorbato, ácidos (2 o 3 o 6)-o-alquilascórbicos, ésteres de ascorbilo (p.ej., 6-o-lauroilo, miristoilo, palmitoilo-, oleoilo, o ácido linoleoil-L-ascórbico, etc.). También resultan útiles y de preferencia compuestos oxidados, como bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiourea; agentes quelantes, como EDTA, GDTA, desferral; sistemas misceláneos de defensa endógena, como transferrina, lactoferrina, ferritina, ceruloplasmina, haptoglobina, hemopexina, albúmina, glucosa, ubiquinol-10); antioxidantes enzimáticos, como superóxido dismutasa y complejos metálicos con actividad similar, incluidos catalasa, glutatión peroxidasa y moléculas menos complejas, como betacaroteno, bilirrubina, ácido úrico; flavonoides (flavonas, flavonoles, flavononas, flavanonaes, chaconas, antocianinas), N-acetilcisteína, mesina, glutatión, derivados de la tioristidina, triazoles; taninos, ácido cinnámico, ácidos hidroxicinnamáticos y sus ésteres (ácidos cumáricos y ésteres, ácido cafeico y sus ésteres, ácido ferúlico, ácido (iso-)clorogénico, ácido sinápico); extractos de especias (p.ej., de clavo, canela, salvia, romero, macis, orégano, pimienta inglesa, nutmeg); ácido carnósico, carnosol, ácido carsólico; ácido rosmarínico, rosmaridifenol, ácido gentísico, ácido ferúlico; extractos de la flor de avena, como avenantramida 1 y 2; tioéteres, ditioéteres, sulfóxidos, disulfuros de tetraalquiltiourano; ácido fítico, derivados esteroides (p.ej., U74006F); metabolitos del triptófano (p.ej., 3-hidroxicinurenina, ácido 3-hidroxiantranílico) y organocalcogénidos.

[0071] Los "espesantes" se usan para aumentar la viscosidad de las formulaciones farmacéuticas y se pueden seleccionar de entre polímeros hidrofílicos farmacéuticamente aceptable, como derivados parcialmente eterificados de la celulosa, que comprenden carboximetil-, hidroxietil-, hidroxipropil-, hidroxipropilmetil- o metil-celulosa; polímeros hidrofílicos completamente sintéticos que comprende poliacrilatos, polimetacrilatos, poli(hidroxietil)-, poli(hidroxipropil)-, poli(hidroxipropilmetil)metacrilato, poliacrilonitrilo, metalilosulfonato, polietilenos, polioxietilenos, polietilenglicoles, polietilenglucoláctido, polietilenglicol-diacrilato, polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, poli(propilmetacrilamida), poli(propilénfumarato-co-etilenglicol), poloxámeros, poliaspartamida, (con enlaces cruzados con hidracina) ácido hialurónico, silicona; gomas naturales que comprenden alginatos, carragenina, goma guar, gelatina, tragacanto, pectina (amidada), goma xantaá, colágeno chitosán, agarosa; mezclas y otros derivados o

28

copolímeros de los mismos y/u otros polímeros farmacéuticamente, o por lo menos biológicamente, aceptables.

[0072] Las formulaciones de la presente invención también pueden comprender un medio líquido polar. Las formulaciones de la invención se pueden administrar en un medio acuoso. Las formulaciones de la presente invención pueden estar en la forma de una solución, suspensión, emulsión, crema, loción, pomada, gel, aerosol, solución formadora de película o laca.

[0073] En algunas modalidades, la invención se relaciona con el uso de una formación vesicular como se describió arriba para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor de la inflamación o la osteoartritis, p.ej., el dolor tisular profundo como el causado por la osteoartritis u otros dolores articulares o musculares. En algunas modalidades, la invención se relaciona con una formación vesicular o composición farmacéutica que comprende por lo menos un fosfolípido y un surfactante no iónico para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis u otros dolores articulares o musculares en donde la formulación o composición farmacéutica está formulada para administración subcutánea o tópica.

[0074] En la Tabla 7 aparece la lista de excipientes preferidos para la formulación.

2

Tabla 7

Excipientes preferidos para usar en las formulaciones de la invención

Actividad designada						
Antioxidante	Molar (M) o	Rel. Peso%	Antibiótico	Molar (M) o Peso %	Amortiguador	Molar
Primario						
Hidroxianisol butilado, BHA		0,1-8	Acetato	30-150 mM	Acetato	30-150 mM
Hidroxitolueno butilado BHT		0,1-4	Alcohol bencílico	0,1-3	Fosfato	10-50 mM
Timol	1-5 mM	0,1-1	Butilparabeno	0,1-3	Trietanolamina	30-150 mM
Metabisulfito (PM = 190,1)	1-5 mM		Etilparabeno	0,1-3	HCl	
Bisulfito			Imidourea (PM = 388,3)	0,1-1		
	1-10 mM		Dimetoxano (PM = 174,3)	0,03-0,1		
Tioúrea (PM = 76,12)	1-20 mM		Metilparabeno	0,1-5		
Monotioglicerol (PM = 108,16)						
Galato de propilo (PM = 212,2)	1-10 mM	0,02-0,2	Fenoxietanol	0,1-5		
Ascorbato (PM = 175,3+ ion)			Cloruro de benzalconio	0,01-0,2		
Ascorbato de palmitilo		0,01-1	Cloruro de bencetonio	0,01-0,1		
Tocoferol-PEG		0,5-5	Fenol	0,05-2		
Secundario (Quelante)	1-10 mM		Alcohol feniletílico	0,1-1		
EDTA (PM = 292)	1-10 mM		Timerosal	0,005-0,1		
EGTA (PM = 380,35)	0,1-5 mM					
Desferal (PM = 656,79)						

*Como porcentaje de la cantidad total de lípidos
EGTA= Ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético
EDTA = Ácido etilendioxi-dietilen-dinitril-tetraacético

4.4 FORMULACIONES VESICULARES

[0075] Aunque no se limitan a un mecanismo de acción o teoría en particular, las formulaciones de la invención pueden formar vesículas o ESAs que se caracterizan por su adaptabilidad, deformabilidad o penetrabilidad.

[0076] El término "adaptabilidad" de la vesícula o agregado que rige la "Curvatura tolerable de la superficie" se define como la capacidad de una vesícula o agregado dado de cambiar con facilidad sus propiedades, como forma, cociente de elongación y cociente superficie a volumen. Las vesículas de la presente invención pueden caracterizarse por su capacidad de ajustar la forma y las propiedades de los agregados al estrés anisotrópico causado por el cruce de los poros. Una adaptabilidad suficiente implica que una vesícula o un agregado pueden soportar diferentes fuerzas unidireccionales o estrés, como el causado por la presión, sin sufrir fragmentación extensa, lo cual define un agregado "estable". Si un agregado pasa a través de una barrera cumpliendo esta condición los términos "adaptabilidad" y "deformabilidad" (forma) más "permeabilidad" son esencialmente equivalentes. Una "barrera" en el contexto de la presente invención es (como, por ejemplo, en EP 0 475 160 y WO 98/17255) un cuerpo con poros estrechos perforantes totales, los cuales poros estrechos tienen un radio que es por lo menos 25% menor que el radio de las ESAs (que se consideran esféricas) antes de que las mencionadas ESAs permeen a través de dichos poros.

[0077] El término "estrecho" cuando se usa en relación con un poro implica que el radio del poro es significativamente, casi siempre al menos 25%, menor que el radio de la entidad examinada en lo que respecta a su capacidad de atravesar el poro. La diferencia necesaria debería ser mayor para los poros más estrechos. El uso de un límite del 25% por consiguiente es bastante apropiado para diámetros >150 nm en tanto que el requerimiento de una diferencia >100% es más adecuado para los sistemas de menor tamaño como, p.ej., con diámetro <50 nm. En el caso de los diámetros de cerca de 20 nm a menudo se requiere una diferencia de diámetro del agregado de por lo menos 200%.

[0078] El término "semipermeable" empleado en relación con una barrera implica que una solución puede atravesar aberturas en la barrera en tanto que una suspensión de agregados no adaptables (de tamaño suficiente para que se aplique la anterior definición de poros "estrechos") no puede hacerlo. Las vesículas lipídicas convencionales (liposomas) hechas de cualquier fosfatidilcolina común en la fase laminar en gel o bien de cualquier mezcla biológica de fosfatidilcolina/colesterol 1/1 mol/mol o bien las gotitas de aceite de tamaño comparable, que tienen el diámetro relativo especificado, son tres ejemplos para esos agregados no adaptables.

[0079] El término "estable" significa que los agregados examinados no cambian su diámetro de forma espontánea o bajo el estrés mecánico relacionado con el transporte (p.ej., durante paso a través de una barrera semipermeable) en grado inaceptable, lo cual casi siempre significa solamente hasta un grado farmacéuticamente aceptable. Un cambio de 20-40% se suele considerar aceptable; la división por dos o la duplicación del diámetro

31

del agregado es limitrofe y un cambio mayor de diámetro suele ser inaceptable. Como alternativa y de modo muy conveniente, el cambio de diámetro del agregado resultante del cruce del poro bajo presión se usa para valorar la estabilidad del sistema; se aplican los mismos criterios que para los poros "estrechos", con los cambios necesarios. Para obtener el valor correcto para el cambio del diámetro del agregado puede ser necesaria la corrección de los efectos flujo/vórtice. Estos procedimientos se describen en mayor detalle en las publicaciones del solicitante en Cevc et. al., Biochim. Biophys. Acta 2002; 1564:2 1-30,

[0080] El paso no destructivo de agregados lipídicos mezclados ultradeformables a través de poros estrechos en una barrera semipermeable es por lo anterior diagnóstico de una alta adaptabilidad del agregado. Si el radio del poro es dos veces menor que el radio promedio de los agregados el agregado tiene que cambiar de forma y de cociente superficie a volumen por lo menos 100% para pasar sin sufrir fragmentación a través de la barrera. Un cambio fácil y reversible en la forma del agregado inevitablemente implica una alta deformabilidad del agregado y requiere gran adaptación del cociente superficie a volumen. Un cambio en el cociente superficie a volumen implica: a) alta compresibilidad del volumen como, p.ej., en el caso de gotitas compactas que contienen material diferente del fluido de suspensión y con el que no se pueden mezclar; b) alta permeabilidad de membrana del agregado como, p.ej., en el caso de las vesículas que son libres para intercambiar fluido entre el volumen interno y el externo de la vesícula.

[0081] Las vesículas o ESAs de la presente invención tienen una "adaptabilidad" que puede ser valorada usando el siguiente método: 1) medir el flujo (j_a) del agregado o suspensión de ESAs a través de una membrana semipermeable (p.ej., por gravimetría) para diferentes presiones de impulsión del transporte a través de la barrera (Δp); 2) calcular la dependencia de la presión de la penetrabilidad de la barrera P para la suspensión dividiendo cada valor medido de flujo por el correspondiente valor de presión: $P(\Delta p) = j_a(\Delta p)/\Delta p$; 3) monitorear el cociente del diámetro final e inicial de la vesícula $2r_{ves}(\Delta p)/2r_{ves,0}$ (p.ej., por dispersión dinámica de la luz), en donde $2r_{ves}(\Delta p)$ es el diámetro de la vesícula después del paso de la barrera semipermeable impulsado por Δp y $2r_{ves,0}$ es el diámetro inicial de la vesícula y, si es necesario, hacer correcciones para los efectos del flujo; y 4) alinear los dos conjuntos de datos $P(\Delta p)$ vs. $r_{ves}(\Delta p)/r_{ves,0}$ para determinar el intervalo de coexistencia para la alta adaptabilidad y estabilidad de los agregados.

[0082] También resulta útil, pero no esencial, parametrizar los datos experimentales de penetrabilidad dentro del marco de la aproximación de Maxwell en términos del valor necesario de presión p^* y en términos del máximo valor de penetrabilidad P_{max} . Es plausible sumar todas las contribuciones a una energía móvil del agregado (energías de deformación, energía térmica, trabajo de cizallamiento, etc.) dentro de una única energía total. Entonces se puede llevar la densidad de la población en equilibrio de los valores energéticos del agregado a la correspondencia con una distribución de Maxwell.

32

Finalmente, se concluye que todos los agregados que tienen una energía total mayor que la energía de activación, $E > E_A$ penetran la barrera. La probabilidad de cruce del poro de esos agregados se da entonces por la siguiente fórmula, en donde e es unidades de energía del agregado sin dimensión de la energía de activación E_A :

$$P(e) = 1 - \operatorname{erf}\left(\sqrt{\frac{1}{e}}\right) + \sqrt{\frac{4}{\pi e}} \cdot \exp\left[-\frac{1}{e}\right]$$

[0083] Por consiguiente, es plausible representar la penetrabilidad de la barrera de una suspensión dada como una función de presión impulsora del transporte por la siguiente fórmula, en donde $P_{\max}$ es la máxima penetrabilidad posible de una barrera dada (para los agregados con cero resistencia al transporte esta penetrabilidad es idéntica a la penetrabilidad del flujo del medio de suspensión) y p^* es un parámetro ajustable que describe la sensibilidad a la presión y por ende la resistencia al transporte, del sistema examinado (para barreras con un radio fijo de poro esta sensibilidad es una función de las propiedades del agregado exclusivamente; para las partículas que no interactúan la sensibilidad está dominada por la adaptabilidad del agregado, lo cual permite hacer la suposición: a_a es proporcional a $1/p^*$

$$P(p) = p_{\max} \cdot \left\{ 1 - \operatorname{erf}\left(\sqrt{\frac{p^*}{p}}\right) + \sqrt{\frac{4p^*}{\pi p}} \cdot \exp\left[-\frac{p^*}{p}\right] \right\}$$

[0084] Se estipulan otros métodos para examinar la deformabilidad y adaptabilidad que se pueden usar para caracterizar las composiciones de la invención como, por ejemplo, en la solicitud de patente estadounidense Nos. de Publicación 2004/0071767 y 2004/0105881, cada una de las cuales se incorpora a la presente mediante referencia como si se estipulara aquí en su integridad.

4.5 MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN / TRATAMIENTO

[0085] En otra modalidad, la invención proporciona métodos para tratar dolor o inflamación u osteoartritis u otros dolores articulares o musculares que comprenden administrar a un sujeto que la necesita una composición farmacéutica que comprende por lo menos un fosfolípido y un surfactante no iónico. En otra modalidad, la invención proporciona métodos para tratar dolor o inflamación u osteoartritis u otros dolores articulares o musculares que comprenden administrar a un sujeto que la necesita una composición farmacéutica compuesta esencialmente por al menos un fosfolípido y un surfactante no iónico, un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente amortiguadores, antioxidantes, preservativos, microbicidas, antimicrobianos, emolientes, cosolventes, y/o espesantes. En otra modalidad, la invención proporciona métodos para tratar dolor o inflamación u osteoartritis u otros dolores articulares o musculares que comprenden administrar a un sujeto que la necesita una composición farmacéutica compuesta por al menos un fosfolípido y un surfactante no iónico, un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más de los siguientes: Amortiguadores,

antioxidantes, preservativos, microbicidas, antimicrobianos, emolientes, cosolventes y espesantes.

4.6 EMPAQUES

[0086] En otra modalidad, la invención proporciona un empaque o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos con la formulación de la invención, e instrucciones para la administración de la formulación a un paciente o sujeto que la necesita para el tratamiento de dolores como el dolor tisular profundo, para el tratamiento de la inflamación, para el tratamiento de la osteoartritis o para el tratamiento de otros dolores articulares o musculares. En ciertas modalidades, la formulación comprende uno o más fosfolípidos y uno o más surfactantes. En ciertas modalidades, la formulación comprende un lisofosfolípido. En ciertas modalidades, la formulación no comprende un agente farmacéuticamente activo no lípido no surfactante que haya sido aprobado para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis. En diversas modalidades, el recipiente comprende una formulación diseñada como una suspensión, emulsión, gel, crema, loción, aerosol, solución formadora de película o laca. La invención proporciona empaques o kits que se pueden usar en cualquiera de los métodos arriba descritos.

5. EJEMPLOS

5.1 Ejemplo 1: Formulaciones ejemplares

[0087] Las siguientes formulaciones ejemplares para aplicación tópica se pueden preparar mediante el siguiente procedimiento:

1. Producción de fase orgánica, que contiene todos los excipientes lipofílicos

La fase orgánica es producida pesando el lípido, el surfactante, cualquier excipiente lipofílico adicional dentro de recipientes adecuados seguido de la mezcla de estos componentes dentro de fase anópticamente isotrópica que aparece como una solución transparente. Durante la mezcla, la fase orgánica será calentada, pero la temperatura no puede elevarse por encima de 45°C.

2. Producción de la fase acuosa

La fase acuosa se prepara pesando los componentes no lipofílicos y agua, la cual sirve como solvente, dentro de recipientes adecuados y luego mezclando estos componentes en una solución transparente. Durante la mezcla, la temperatura se elevará a 40°C.

3. Producción de un intermediario concentrado por combinación de las dos fases

La fase orgánica isotrópica y la fase acuosa transparente se combinan bajo agitación en un recipiente adecuado. Antes y durante la combinación la temperatura de las dos fases tiene que mantenerse entre 35°C y 45°C. El intermediario resultante se homogeniza mecánicamente a 40°C. Antes de comenzar la homogenización, la presión en el tanque de producción se baja a -0,08 MPa. El tamaño promedio deseado del portador se suele alcanzar después de 10 minutos de homogenización.

Tres parámetros del proceso se tienen que controlar con cuidado durante la producción del intermediario concentrado: Temperatura, velocidad de circulación del homogenizador y tiempo general de procesamiento.

4. Producción del producto final a granel mezclando el intermediario concentrado con amortiguador de dilución.

El intermediario concentrado se diluye con el amortiguador de dilución hasta la concentración final deseada. La mezcla se agita con cuidado el tanque de mezcla a 20°C hasta lograr la homogeneidad.

[0088] En la Tabla 8 se describen las cantidades de surfactante y lípidos y otros excipientes en las formulaciones de tranferosomas, descritas en términos de porcentaje de la cantidad total de formulación.

TABLA 8: Formulaciones preferidas

Tabla 8A: Esta Tabla presenta las cantidades relativas de cada uno de los componentes de las formulaciones preferidas

	Lípido mg/g	Surfactante mg/g (1-10% p)	Amortiguador (pH 4-7,5)	Antimicrobianos (0-10 mg/g)	Antioxidantes (0-10 mg/g)	Emoliente (0-50 mg/g)	Otro (0-50 mg/g)	Quelante (0- 25 mg/g)
1	47.944	42.056	4	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
2	53.750	31.250	4	5.000	0.700	30.000	15.000	3.000
3	90.561	79.439	4	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
4	47.944	42.056	5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
5	50.607	44.393	5	5.000	0.700	0.000	10.000	3.000
6	90.561	79.439	5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
7	49.276	43.224	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
8	53.750	31.250	6.5	5.000	0.200	30.000	0.000	3.000
9	90.561	79.439	6.5	5.000	0.200	30.000	20.000	3.000
10	41.351	48.649	4	5.000	0.200	30.000	30.000	3.000
11	47.882	37.118	4	5.000	0.200	0.000	30.000	3.000
12	95.764	74.236	4	5.000	0.200	30.000	30.000	3.000
13	65.676	24.324	5	5.000	0.200	0.000	25.000	3.000
14	62.027	22.973	5	5.000	0.200	0.000	30.000	3.000
15	124.054	45.946	5	5.000	0.200	15.000	36.510	3.000
16	62.687	32.313	6.5	5.000	0.200	15.000	0.000	3.000
17	41.853	43.147	6.5	5.000	0.200	30.000	30.000	3.000
18	95.764	74.236	6.5	5.000	0.200	0.000	30.000	3.000
19	47.882	37.118	6.5	5.000	0.200	0.000	0.000	3.000
20	45.000	45.000	6.5	5.000	0.200	0.000	0.000	1.000
21	31.935	58.065	5	5.000	0.200	30.000	15.000	3.000
22	42.500	42.500	6.5	5.000	0.200	30.000	0.000	3.000
23	38.276	51.724	4	5.000	0.200	0.000	36.510	3.000
24	42.500	42.500	4	5.000	0.200	0.000	15.000	3.000
25	85.000	85.000	4	5.000	0.200	30.000	30.000	3.000
26	38.276	51.724	5	5.000	0.200	30.000	0.000	1.000
27	36.429	48.571	5	5.000	0.200	30.000	30.000	3.000
28	72.299	97.701	5	5.000	0.200	30.000	15.000	3.000
29	46.250	46.250	6.5	5.000	0.700	0.000	20.000	3.000
30	38.804	46.196	6.5	5.000	0.700	15.000	30.000	3.000

23

	Lípido mg/g	Surfactante mg/g (1-10% p)	Amortiguador (pH 4-7,5)	Antimicrobianos (0-10 mg/g)	Antioxidantes (0-10 mg/g)	Emoliente (0-50 mg/g)	Otro (0-50 mg/g)	Quelante (0- 25 mg/g)
31	36.667	33.333	6.5	5.000	0.700	30.000	10.000	3.000
32	66.667	23.333	4	5.000	0.200	0.000	0.000	3.000
33	45.833	41.667	4	5.000	0.200	30.000	0.000	3.000
34	31.957	38.043	4	5.000	0.200	0.000	30.000	3.000
35	47.143	42.857	5	5.000	0.200	30.000	25.000	1.000
36	96.905	88.095	5	5.000	0.200	30.000	20.000	3.000
37	31.957	38.043	5	5.000	0.200	0.000	30.000	3.000
38	35.455	54.545	6.5	5.000	0.700	30.000	0.000	3.000
39	84.457	100.543	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
40	89.048	80.952	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
41	41.087	48.913	4	5.000	0.700	30.000	36.510	3.000
42	45.280	39.720	4	5.000	0.700	0.000	0.000	3.000
43	107.500	62.500	4	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
44	77.243	67.757	4	5.000	0.700	0.000	15.000	3.000
45	45.280	39.720	5	5.000	0.700	0.000	20.000	3.000
46	90.561	79.439	5	5.000	0.700	0.000	30.000	3.000
47	47.944	42.056	5	5.000	0.700	0.000	10.000	3.000
48	50.607	44.393	5.5	5.000	0.700	30.000	0.000	1.000
49	107.500	62.500	5.5	5.000	0.700	30.000	0.000	3.000
50	47.944	42.056	5.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
51	46.364	38.636	4	5.000	0.200	30.000	25.000	3.000
52	46.364	38.636	4	5.000	0.200	0.000	20.000	3.000
53	46.098	43.902	5	5.000	0.200	15.000	30.000	3.000
54	43.537	41.463	5	5.000	0.200	30.000	0.000	3.000
55	45.000	45.000	5	5.000	0.200	0.000	30.000	3.000
56	59.492	30.508	6.5	5.000	0.200	30.000	30.000	3.000
57	39.054	45.946	6.5	5.000	0.200	0.000	0.000	3.000
58	35.854	34.146	6.5	5.000	0.200	30.000	0.000	3.000
59	50.000	40.000	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
60	38.571	51.429	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
61	41.954	50.546	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
62	42.632	47.368	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
63	46.098	43.902	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
64	39.721	50.279	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
65	44.198	50.802	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
66	46.453	51.047	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
67	51.221	43.779	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000

25

	Lípido mg/g	Surfactante mg/g (1-10% p)	Amortiguador (pH 4-7,5)	Antimicrobianos (0-10 mg/g)	Antioxidantes (0-10 mg/g)	Emoliente (0-50 mg/g)	Otro (0-50 mg/g)	Quelante (0- 25 mg/g)
68	54.167	43.333	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
69	66.440	23.560	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
70	66.440	23.560	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
71	66.440	23.560	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
72	40.000	50.000	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
73	40.000	50.000	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
74	40.000	50.000	5.5	0.000	0.700	30.000	30.000	3.000
75	40.000	50.000	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
76	40.000	50.000	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
77	40.000	50.000	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
78	66.440	23.560	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
79	66.440	23.560	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
80	40.000	50.000	5.5	0.000	0.700	30.000	30.000	3.000
81	40.000	50.000	5.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
82	44.444	55.556	5.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
83	66.440	23.560	5.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
84	54.000	36.000	4	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
85	50.000	40.000	4	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
86	48.611	38.889	4	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
87	46.575	38.425	4	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
88	46.575	38.425	4	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
89	46.575	38.425	4	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
90	50.000	40.000	4.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
91	94.444	75.556	4	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
92	46.712	38.288	4	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
93	48.889	39.111	4	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
94	39.721	50.279	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
95	90.000	0.000	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
96	68.700	8.500	7.5	5.000	0.700	30.000	36.510	1.000
97	71.460	4.720	7.8	5.000	0.700	50.000	35.000	3.000
99	71.460	4.720	7.8	5.000	0.700	50.000	15.000	3.000
98	71.460	4.720	7.8	0.000	0.700	50.000	15.000	3.000
100	71.460	4.720	7.8	0.000	0.700	50.000	35.000	3.000
101	46.575	38.425	4	0.000	0.700	0.000	0.000	3.000
102	46.575	38.425	4	0.000	0.700	0.000	0.000	3.000
103	54.643	30.357	4	5.000	0.700	0.000	0.000	3.000
104	39.72	50.279	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000

74

	Lípido mg/g	Surfactante mg/g (1-10% p)	Amortiguador (pH 4-7,5)	Antimicrobianos (0-10 mg/g)	Antioxidantes (0-10 mg/g)	Emoliente (0-50 mg/g)	Otro (0-50 mg/g)	Quelante (0- 25 mg/g)
105	90.00		6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
106	46.57	38.425	4		0.700			3.000
107	46.75	38.425	4		0.700			3.000
108	54.64	30.357	4		0.700			3.000
109	46.364	38.636	4	5.000	0.200	30.000	25.000	3.000
110	46.364	38.636	4	5.000	0.200	0.000	20.000	3.000
111	46.098	43.902	5	5.000	0.200	15.000	30.000	3.000
112	43.537	41.463	5	5.000	0.200	30.000	0.000	3.000
113	45.000	45.000	5	5.000	0.200	0.000	30.000	3.000
114	59.492	30.508	6.5	5.000	0.200	30.000	30.000	3.000
115	39.054	45.946	6.5	5.000	0.200	0.000	0.000	3.000
116	35.854	34.146	6.5	5.000	0.200	30.000	0.000	3.000
117	50.000	40.000	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
118	38.571	51.429	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
119	41.954	50.546	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
120	42.632	47.368	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
121	46.098	43.902	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
122	39.721	50.279	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
123	44.198	50.802	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
124	46.453	51.047	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
125	51.221	43.779	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
126	54.167	43.333	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
127	66.440	23.560	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
128	66.440	23.560	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000
129	66.440	23.560	6.5	5.000	0.700	30.000	30.000	3.000

258

Tabla 8B: En esta Tabla se enumeran los componentes específicos de las fórmulas mencionadas arriba.

Fórmula	Lípido	Surfactante	Amortiguador	Antimicrobianos	Antioxidantes	Emoliente	Quelante	Otro
1-4	Esfingomielina, p.ej., cerebro	Twen 80	Lactato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito de sodio (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
5-7	Esfingomielina, lauroilo	Brij 98	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito de sodio (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
8-12	Fosfatidilcolina + fosfatidilglicerol	Brij 98	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	HTHQ	Glicerol	EDTA	Etanol
13-16	Fosfatidilcolina + fosfatidilinositol	Span 20	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	HTHQ	Glicerol	EDTA	Etanol
17-18	Fosfatidilcolina + ácido fosfatídico	Twen 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
19	Fosfatidilcolina + ácido fosfatídico	Brij 98 + Twen 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
20	Fosfatidilcolina + ácido fosfatídico	Span 20 + Twen 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
21	Fosfatidilcolina	Cremonfor + Span 20	Lactato	Timerosal	BHA	Glicerol	EDTA	Etanol
22	Fosfatidilcolina	Cremonfor + Twen 80	Lactato	Timerosal	BHA	Glicerol	EDTA	Etanol
23-28	Fosfatidilcolina	Cremonfor	Lactato	Timerosal	BHA	Glicerol	EDTA	Etanol
29-30	Fosfatidiletanol-amina	Twen 80	Fosfato	Timerosal	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
31	Fosfatidiletanol-amina	Brij 98 + Twen 80	Fosfato	Timerosal	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
32	Fosfatidilglicerol	Cremonfor + Brij 98	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
33-37	Fosfatidilglicerol	Brij 98	Acetato	Alcohol bencílico	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol

Handwritten signature or mark.

Fórmula	Lípido	Surfactante	Amortiguador	Antimicrobianos	Antioxidantes	Emoliente	Quelante	Otro
				o parabeno				
38-40	Fosfatidiletanol- amina	Cremofo	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
41-47	Fosfatidilglicerol	Tween 80	Propionato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
48-50	Fosfatidilserina	Brij 98	Fosfato	Timerosal	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
51-58	Fosfatidilglicerol	Brij 98	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
59-68	Fosfatidilcolina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
69-71	Fosfatidilcolina	Brij 98	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
72-73	Fosfatidilcolina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
74	Fosfatidilcolina	Tween 80	Acetato		BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
75	Fosfatidilcolina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
76	Fosfatidilcolina	Brij 98	Fosfato	Cloruro de benzalconio	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
77	Fosfatidilcolina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
78	Fosfatidilcolina	Brij 98	Fosfato	Cloruro de benzalconio	BHT (0,200) metabisulfito	Glicerol	EDTA	Etanol

Jo

Fórmula	Lípido	Surfactante	Amortiguador	Antimicrobianos	Antioxidantes	Emoliente	Quelante	Otro
					sódico (0,500)			
79	Fosfatidilcolina	Brij 98	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
80	Fosfatidilcolina	Tween 80	Acetato		BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
81	Fosfatidilcolina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
82-83	Fosfatidilcolina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
84-88	Fosfatidilcolina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
89	Fosfatidilcolina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
90-93	Fosfatidilcolina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
94-96	Fosfatidilcolina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
97-98	Fosfatidilcolina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
99-100	Fosfatidilcolina	Tween 80	Fosfato		BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
101-103	Fosfatidilcolina	Tween 80	Acetato		BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)		EDTA	
104	Fosfatidilcolina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico	BHT (0,200)	Glicerol	EDTA	Etanol

H2

Formulación ejemplar 1

[0089] La formulación 1 comprende esfingomielina (cerebro) (47,944 mg/g) como lípido, Tween 80 (42,056 mg/g) como surfactante, lactato amortiguador (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 2

[0090] La Formulación 2 comprende esfingomielina (cerebro) (53,750 mg/g) como lípido, Tween 80 (31,250 mg/g) como surfactante, amortiguador de lactato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (15,000 mg/g).

Formulación ejemplar 3

[0091] La formulación 3 comprende esfingomielina (cerebro) (90,561 mg/g) como lípido, Tween 80 (79,439 mg/g) como surfactante, amortiguador de lactato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 4

[0092] La formulación 4 comprende esfingomielina (cerebro) (47,944 mg/g) como lípido, Tween 80 (42,056 mg/g) como surfactante, amortiguador de lactato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 5

[0093] La formulación 5 comprende lauroilo de esfingomielina (50,607 mg/g) como lípido, Brij 98 (44,393 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (10,000 mg/g).

Formulación ejemplar 6

[0094] La formulación 6 comprende lauroilo de esfingomielina (90,561 mg/g) como lípido, Brij 98 (79,439 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 7

[0095] La formulación 7 comprende lauroilo de esfingomielina (49,276 mg/g) como lípido, Brij 98 (79,439 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y

1/3

metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 8

[0096] La formulación 8 comprende fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol (53,750 mg/g) como lípido, Brij 98 (31,250 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, HTHQ (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 9

[0097] La formulación 9 comprende fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol (90,561 mg/g) como lípidos, Brij 98 (79,439 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, HTHQ (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 10

[0098] La formulación 10 comprende fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol (41,351 mg/g) como lípidos, Brij 98 (48,649 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, HTHQ (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 11

[0099] La formulación 11 comprende fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol (47,882 mg/g) como lípidos, Brij 98 (37,118 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, HTHQ (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 12

[0100] La formulación 12 comprende fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol (95,764 mg/g) como lípidos, Brij 98 (74,236 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, HTHQ (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 13

[0101] La formulación 13 comprende fosfatidilcolina y fosfatidilinositol (66,676 mg/g) como lípido, Span 20 (24,324 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, HTHQ (0,200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (25,000 mg/g).

Formulación ejemplar 14

[0102] La formulación 14 comprende fosfatidilcolina y fosfatidilinositol (62,027 mg/g) como lípidos, Span 20 (22.973 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5), alcohol

Hf

bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, HTHQ (0,200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 15

[0103] La formulación 15 comprende fosfatidilcolina y fosfatidilinositol (124,054 mg/g) como lípido, Span 20 (45,946 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, HTHQ (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (36,5 10 mg/g).

Formulación ejemplar 16

[0104] La formulación 16 comprende fosfatidilcolina y fosfatidilinositol (62,687 mg/g) como lípido, Span 20 (32,3 13 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, HTHQ (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 17

[0105] La formulación 17 comprende fosfatidilcolina y ácido fosfatídico (41,353 mg/g) como lípido, Tween 80 (43,147 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 18

[0106] La formulación 18 comprende fosfatidilcolina y ácido fosfatídico (95,764 mg/g) como lípido, Tween 80 (74,236 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 19

[0107] La formulación 19 comprende fosfatidilcolina y ácido fosfatídico (47,882 mg/g) como lípido, Brij 98 y Tween 80 (37,118 mg/g) como surfactantes, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante y EDTA como agente quelante (3,000 mg/g).

Formulación ejemplar 20

[0108] La formulación 20 comprende fosfatidilcolina y ácido fosfatídico (45,000 mg/g) como lípido, Span 20 y Tween 80 (45,000 mg/g) como surfactantes, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante y EDTA como agente quelante (1,000 mg/g).

Formulación ejemplar 21

[0109] La formulación 21 comprende fosfatidilcolina (31,935 mg/g) como lípido, cremofor y Span 20 (58,065 mg/g) como surfactantes, amortiguador de lactato (pH 5), timerosal

HB

(5,000 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (15,000 mg/g).

Formulación ejemplar 22

[0110] La formulación 22 comprende fosfatidilcolina (42,500 mg/g) como lípido, cremofor y Tween 80 (42,500 mg/g) como surfactante, amortiguador de lactato (pH 6,5), timerosal (5,000 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 23

[0111] La formulación 23 comprende fosfatidilcolina (38,276 mg/g) como lípido, cremofor (51,724 mg/g) como surfactante, amortiguador de lactato (pH 4), timerosal (5,000 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (36,5 10 mg/g).

Formulación ejemplar 24

[0112] La formulación 24 comprende fosfatidilcolina (42,500 mg/g) como lípido, cremofor (42,500 mg/g) como surfactante, amortiguador de lactato (pH 4), timerosal (5,000 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (15,000 mg/g).

Formulación ejemplar 25

[0113] La formulación 25 comprende fosfatidilcolina (85,000 mg/g) como lípido, cremofor (85,000 mg/g) como surfactante, amortiguador de lactato (pH 4), timerosal (5,000 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 26

[0114] La formulación 26 comprende fosfatidilcolina (38,276 mg/g) como lípido, cremofor (51,276 mg/g) como surfactante, amortiguador de lactato (pH 5), timerosal (5,000 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como antioxidante y EDTA (1,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 27

[0115] La formulación 27 comprende fosfatidilcolina (36,429 mg/g) como lípido, cremofor (48,571 mg/g) como surfactante, amortiguador de lactato (pH 5), timerosal (5,000 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 28

[0116] La formulación 28 comprende fosfatidilcolina (72,299 mg/g) como lípido, cremofor (97,701 mg/g) como surfactante, amortiguador de lactato (pH 5), timerosal (5,000 mg/g) como agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (15,000 mg/g).

Formulación ejemplar 29

[0117] La formulación 29 comprende fosfatidiletanolamina (46,250 mg/g) como lípido,

Hb

Tween 80 (46,250 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), timerosal (5,000 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (20,000 mg/g).

Formulación ejemplar 30

[0118] La formulación 30 comprende fosfatidiletanolamina (38,804 mg/g) como lípido, Tween 80 (46,196 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), timerosal (5,000 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (15,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 31

[0119] La formulación 31 comprende fosfatidiletanolamina (36,667 mg/g) como lípido, Brij 98 y Tween 80 (33,333 mg/g) como surfactantes, amortiguador de fosfato (pH 6,5), timerosal (5,000 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 32

[0120] La formulación 32 comprende fosfatidilglicerol (23,333 mg/g) como lípido, cremofor y Brij 98 (66,667 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 33

[0121] La formulación 33 comprende fosfatidilglicerol (45,833 mg/g) como lípido, Brij 98 (41,667 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 34

[0122] La formulación 34 comprende fosfatidilglicerol (31,957 mg/g) como lípido, Brij 98 (38,043 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 35

[0123] La formulación 35 comprende fosfatidilglicerol (47,143 mg/g) como lípido, Brij 98 (42,857 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (1,000 mg/g) como agente quelante y etanol (25,000 mg/g).

Formulación ejemplar 36

[0124] La formulación 36 comprende fosfatidilglicerol (96,905 mg/g) como lípido, Brij 98 (88,095 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o

A7

parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (20,000 mg/g).

Formulación ejemplar 37

[0125] La formulación 37 comprende fosfatidilglicerol (31,957 mg/g) como lípido, Brij 98 (38,043) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 38

[0126] La formulación 38 comprende fosfatidiletanolamina (35,455 mg/g) como lípido, cremofor (54,545 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 39

[0127] La formulación 39 comprende fosfatidiletanolamina (84,457 mg/g) como lípido, cremofor (100,543 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 40

[0128] La formulación 40 comprende fosfatidiletanolamina (89,048 mg/g) como lípido, cremofor (80,952 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 41

[0129] La formulación 41 comprende fosfatidilglicerol (41,087 mg/g) como lípido, Tween 80 (48,913 mg/g) como surfactante, amortiguador de propionato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (36,510 mg/g).

Formulación ejemplar 42

[0130] La formulación 42 comprende fosfatidilglicerol (45,280 mg/g) como lípido, Tween 80 (39,720 mg/g) como surfactante, amortiguador de propionato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 43

[0131] La formulación 43 comprende fosfatidilglicerol (107,500 mg/g) como lípido, Tween 80 (62,500 mg/g) como surfactante, amortiguador de propionato (pH 4), alcohol bencílico

H/8

o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 44

[0132] La formulación 44 comprende fosfatidilglicerol (77,243 mg/g) como lípido, Tween 80 (67,757 mg/g) como surfactante, amortiguador de propionato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 45

[0133] La formulación 45 comprende fosfatidilglicerol (45,280 mg/g) como lípido, Tween 80 (39,720 mg/g) como surfactante, amortiguador de propionato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 46

[0134] La formulación 46 comprende fosfatidilglicerol (90,561 mg/g) como lípido, Tween 80 (79,439 mg/g) como surfactante, amortiguador de propionato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 47

[0135] La formulación 47 comprende fosfatidilglicerol (47,944 mg/g) como lípido, Tween 80 (42,056 mg/g) como surfactante, amortiguador de propionato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como agentes antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (10,000 mg/g).

Formulación ejemplar 48

[0136] La formulación 48 comprende fosfatidilserina (50,607 mg/g) como lípido, Brij 98 (44,393 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 5,5), timerosal (5,000 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (1,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 49

[0137] La formulación 49 comprende fosfatidilserina (107,500 mg/g) como lípido, Brij 98 (62,500 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 5,5), timerosal (5,000 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 50

[0138] La formulación 50 comprende fosfatidilserina (47,944 mg/g) como lípido, Brij 98

49

(42,056 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 5,5), timerosal (5,000 mg/g) como agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 51

[0139] La formulación 51 comprende fosfatidilglicerol (46,364 mg/g) como lípido, Brij 98 (38,636 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (25,000 mg/g).

Formulación ejemplar 52

[0140] La formulación 52 comprende fosfatidilglicerol (46,364 mg/g) como lípido, Brij 98 (38,636 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (20,000 mg/g).

Formulación ejemplar 53

[0141] La formulación 53 comprende fosfatidilglicerol (46,098 mg/g) como lípido, Brij 98 (43,902 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (15,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 54

[0142] La formulación 54 comprende fosfatidilglicerol (43,537 mg/g) como lípido, Brij 98 (41,463 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 55

[0143] La formulación 55 comprende fosfatidilglicerol (45,000 mg/g) como lípido, Brij 98 (45,000 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 56

[0144] La formulación 56 comprende fosfatidilglicerol (59,492 mg/g) como lípido, Brij 98 (30,508 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 57

[0145] La formulación 57 comprende fosfatidilglicerol (39,054 mg/g) como lípido, Brij 98 (45,946 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 58

50

[0146] La formulación 58 comprende fosfatidilglicerol (35,854 mg/g) como lípido, Brij 98 (34,146 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 59

[0147] La formulación 59 comprende fosfatidilcolina (50,000 mg/g) como lípido, Tween 80 (40,000 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 60

[0148] La formulación 60 comprende fosfatidilcolina (38,571 mg/g) como lípido, Tween 80 (51,429 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 61

[0149] La formulación 61 comprende fosfatidilcolina (41,954 mg/g) como fosfolípido, Tween 80 (50,546 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 62

[0150] La formulación 62 comprende fosfatidilcolina (42,632 mg/g) como lípido, Tween 80 (47,368 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 63

[0151] La formulación 63 comprende fosfatidilcolina (46,098 mg/g) como lípido, Tween 80 (43,902 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 64

[0152] La formulación 64 comprende fosfatidilcolina (39,721 mg/g) como lípido, Tween 80 (50,279 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

51

Formulación ejemplar 65

[0153] La formulación 65 comprende fosfatidilcolina (44,198 mg/g) como lípido, Tween 80 (50,802 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 66

[0154] La formulación 66 comprende fosfatidilcolina (46,453 mg/g) como lípido, Tween 80 (51,047 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 67

[0155] La formulación 67 comprende fosfatidilcolina (51,221 mg/g) como lípido, Tween 80 (43,779 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 68

[0156] La formulación 68 comprende fosfatidilcolina (54,167 mg/g) como lípido, Tween 80 (43,333 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 69

[0157] La formulación 69 comprende fosfatidilcolina (66,440 mg/g) como lípido, Brij 98 (23,560 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g). La formulación ejemplar 69 es una emulsión.

Formulación ejemplar 70

[0158] La formulación 70 comprende fosfatidilcolina (66,440 mg/g) como lípido, Brij 98 (23,560 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g). La formulación ejemplar 70 es una suspensión.

Formulación ejemplar 71

[0159] La formulación 71 comprende fosfatidilcolina (66,440 mg/g) como lípido, Brij 98 (23,560 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio

(0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 72

[0160] La formulación 72 comprende fosfatidilcolina (40,000 mg/g) como lípido, Tween 80 (50,000 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g). La formulación ejemplar 72 es una emulsión.

Formulación ejemplar 73

[0161] La formulación 73 comprende fosfatidilcolina (40,000 mg/g) como lípido, Tween 80 (50,000 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g). La formulación ejemplar 73 es una suspensión.

Formulación ejemplar 74

[0162] La formulación 74 comprende fosfatidilcolina (40,000 mg/g) como lípido, Tween 80 (50,000 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5,5), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 75

[0163] La formulación 75 comprende fosfatidilcolina (40,000 mg/g) como lípido, Tween 80 (50,000 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 76

[0164] La formulación 76 comprende fosfatidilcolina (40,000 mg/g) como lípido, Brij 98 (50,000 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), cloruro de benzalconio (5,000 mg/g) como antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 77

[0165] La formulación 77 comprende fosfatidilcolina (40,000 mg/g) como lípido, Tween 80 (50,000 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 78

[0166] La formulación 78 comprende fosfatidilcolina (66,440 mg/g) como lípido, Brij 98 (23,560 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), cloruro de benzalconio

53

(5,000 mg/g) como antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 79

[0167] La formulación 79 comprende fosfatidilcolina (66,440 mg/g) como lípido, Brij 98 (23,560 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 80

[0168] La formulación 80 comprende fosfatidilcolina (40,000 mg/g) como lípido, Tween 80 (50,000 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5,5), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 81

[0169] La formulación 81 comprende fosfatidilcolina (40,000 mg/g) como lípido, Tween 80 (50,000 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 82

[0170] La formulación 82 comprende fosfatidilcolina (44,444 mg/g) como lípido, Tween 80 (55,556 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 83

[0171] La formulación 83 comprende fosfatidilcolina (66,440 mg/g) como lípido, Tween 80 (23,560 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 84

[0172] La formulación 84 comprende fosfatidilcolina (54,000 mg/g) como lípido, Tween 80 (36,000 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 85

52f

[0173] La formulación 85 comprende fosfatidilcolina (50,000 mg/g) como lípido, Tween 80 (40,000 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 86

[0174] La formulación 86 comprende fosfatidilcolina (48,611 mg/g) como lípido, Tween 80 (38,889 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 87

[0175] La formulación 87 comprende fosfatidilcolina (46,575 mg/g) como lípido, Tween 80 (38,425 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g). La formulación ejemplar 87 es una emulsión.

Formulación ejemplar 88

[0176] La formulación 88 comprende fosfatidilcolina (46,575 mg/g) como lípido, Tween 80 (38,425 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g). La formulación ejemplar 88 es suspensión.

Formulación ejemplar 89

[0177] La formulación 89 comprende fosfatidilcolina (46,575 mg/g) como lípido, Tween 80 (38,425 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 90

[0178] La formulación 90 comprende fosfatidilcolina (50,000 mg/g) como lípido, Tween 80 (40,000 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 91

[0179] La formulación 91 comprende fosfatidilcolina (94,444 mg/g) como lípido, Tween 80 (75,556 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio

(0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 92

[0180] La formulación 92 comprende fosfatidilcolina (46,712 mg/g) como lípido, Tween 80 (38,288 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 93

[0181] La formulación 93 comprende fosfatidilcolina (48,889 mg/g) como lípido, Tween 80 (39,111 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 94

[0182] La formulación 94 comprende fosfatidilcolina (39,721 mg/g) como lípido, Tween 80 (50,279 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,25 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 95

[0183] La formulación 95 comprende fosfatidilcolina (90,000 mg/g) como lípido, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 96

[0184] La formulación 96 comprende fosfatidilcolina (68,700 mg/g) como lípido, Tween 80 (8,500 mg/g) como surfactante, fosfato (pH 7,5) amortiguador, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (1,000 mg/g) como agente quelante y etanol (36,51 mg/g).

Formulación ejemplar 97

[0185] La formulación 97 comprende fosfatidilcolina (71,460 mg/g) como lípido, Tween 80 (4,720 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 7,8), BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, glicerol (50,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (35,000 mg/g).

Formulación ejemplar 98

[0186] La formulación 98 comprende fosfatidilcolina (71,460 mg/g) como lípido, Tween 80 (4,720 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 7,8), BHA (0,200 mg/g) y

56

metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, glicerol (15,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (35,000 mg/g).

Formulación ejemplar 99

[0187] La formulación 99 comprende fosfatidilcolina (71,460 mg/g) como lípido, Tween 80 (4,720 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 7,8), BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (50,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (15,000 mg/g).

Formulación ejemplar 100

[0188] La formulación 100 comprende fosfatidilcolina (71,460 mg/g) como lípido, Tween 80 (4,720 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 7,8), BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (50,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (35,000 mg/g).

Formulación ejemplar 101

[0189] La formulación 101 comprende fosfatidilcolina (46,575 mg/g) como lípido, Tween 80 (38,425 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 4), BHT (0,500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,200 mg/g) como antioxidantes y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante. La formulación ejemplar 101 es una emulsión.

Formulación ejemplar 98102

[0190] La formulación 102 comprende fosfatidilcolina (46,575 mg/g) como lípido, Tween 80 (38,425 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 4), BHT (0,500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,200 mg/g) como antioxidantes y EDTA (3,000 mg/g). La formulación ejemplar 102 es una suspensión.

Formulación ejemplar 103

[0191] La formulación 103 comprende fosfatidilcolina (54,643 mg/g) como lípido, Tween 80 (30,357 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 4), BHA (0,500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,200 mg/g) como antioxidantes y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 104

[0192] La formulación 104 comprende fosfatidilcolina (39,72 mg/g) como lípido, Tween 80 (50,279 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,00 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g) como emoliente, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 105

[0193] La formulación 105 comprende fosfatidilcolina (90,00 mg/g) como lípido, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno como antimicrobiano (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g) como emoliente, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 106

[0194] La formulación 106 comprende fosfatidilcolina (46,57 mg/g) como lípido, Tween 80 (38,425 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 4), BHT (0,500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,200 mg/g) como antioxidantes y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante. Formulación 106 está formulada como una emulsión.

Formulación ejemplar 107

[0195] La formulación 107 comprende fosfatidilcolina (46,57 mg/g) como lípido, Tween 80 (38,425 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 4), BHT (0,500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,200 mg/g) como antioxidantes y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante. Formulación 107 está formulada como una suspensión.

Formulación ejemplar 108

[0196] La formulación 108 comprende fosfatidilcolina (54,64 mg/g) como lípido, Tween 80 (30,357 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 4), BHA (0,500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 109

[0197] La formulación 109 comprende fosfatidilglicerol y lisofosfolípido (46,364 mg/g) como lípidos, Brij 98 (38,636 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (25,000 mg/g).

Formulación ejemplar 110

[0198] La formulación 110 comprende fosfatidilglicerol y lisofosfolípido (46,364 mg/g) como lípidos, Brij 98 (38,636 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (20,000 mg/g).

Formulación ejemplar 111

[0199] La formulación 111 comprende fosfatidilglicerol y lisofosfolípido (46,098 mg/g) como lípidos, Brij 98 (43,902 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (15,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 112

[0200] La formulación 112 comprende fosfatidilglicerol y lisofosfolípido (43,537 mg/g) como lípidos, Brij 98 (41,463 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 113

[0201] La formulación 113 comprende fosfatidilglicerol y lisofosfolípido (45,000 mg/g) como lípidos, Brij 98 (45,000 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 5),

alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 114

[0202] La formulación 114 comprende fosfatidilglicerol y lisofosfolípido (59,492 mg/g) como lípidos, Brij 98 (30,508 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 115

[0203] La formulación 115 comprende fosfatidilglicerol y lisofosfolípido (39,054 mg/g) como lípidos, Brij 98 (45,946 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 116

[0204] La formulación 116 comprende fosfatidilglicerol y lisofosfolípido (35,854 mg/g) como lípidos, Brij 98 (34,146 mg/g) como surfactante, amortiguador de acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) como antioxidante, glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante.

Formulación ejemplar 117

[0205] La formulación 117 comprende fosfatidilcolina y lisofosfolípido (50,000 mg/g) como lípido, Tween 80 (40,000 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 118

[0206] La formulación 118 comprende fosfatidilcolina y lisofosfolípido (38,571 mg/g) como lípidos, Tween 80 (51,429 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 119

[0207] La formulación 119 comprende fosfatidilcolina y lisofosfolípido (41,954 mg/g) como fosfolípidos, Tween 80 (50,546 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 120

[0208] La formulación 120 comprende fosfatidilcolina y lisofosfolípido (42,632 mg/g) como lípidos, Tween 80 (47,368 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y

59

metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 121

[0209] La formulación 121 comprende fosfatidilcolina y lisofosfolípido (46,098 mg/g) como lípidos, Tween 80 (43,902 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 122

[0210] La formulación 122 comprende fosfatidilcolina y lisofosfolípido (39,721 mg/g) como lípidos, Tween 80 (50,279 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 123

[0211] La formulación 123 comprende fosfatidilcolina y lisofosfolípido (44,198 mg/g) como lípidos, Tween 80 (50,802 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 124

[0212] La formulación 124 comprende fosfatidilcolina y lisofosfolípido (46,453 mg/g) como lípidos, Tween 80 (51,047 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 125

[0213] La formulación 125 comprende fosfatidilcolina y lisofosfolípido (51,221 mg/g) como lípidos, Tween 80 (43,779 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 126

[0214] La formulación 126 comprende fosfatidilcolina (54,167 mg/g) como lípido, Tween 80 (43,333 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

Formulación ejemplar 127

[0215] La formulación 127 comprende fosfatidilcolina y lisofosfolípido (66,440 mg/g) como lípidos, Brij 98 (23,560 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g). La formulación ejemplar 69 es una emulsión.

Formulación ejemplar 128

[0216] La formulación 128 comprende fosfatidilcolina y lisofosfolípido (66,440 mg/g) como lípidos, Brij 98 (23,560 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g). La formulación ejemplar 70 es una suspensión.

Formulación ejemplar 129

[0217] La formulación 129 comprende fosfatidilcolina y lisofosfolípido (66,440 mg/g) como lípidos, Brij 98 (23,560 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante y etanol (30,000 mg/g).

[0218] Se entenderá que las cantidades exactas de los componentes de la Fórmula se pueden ajustar ligeramente sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, en cada una de las formulaciones anteriores, la cantidad de antimicrobiano estará en cualquier valor de cerca de 1 mg/g a cerca de 15 mg/g, o de cerca de 5 mg/g a cerca de 12 mg/g, o 5,25 mg/g, 6, mg/g, 7 mg/g, 8 mg/g, 9 mg/g, 10 mg/g, o 10,25 mg/g. Además, el antimicrobiano puede ser una combinación de ingredientes como, por ejemplo, alcohol bencílico y parabenos (p.ej., etilo y/o propilo).

[0219] Las formulaciones ejemplares 1 a 129 también pueden incluir opcionalmente espesantes como pectina, goma xantán, gel de HPMC, metilcelulosa o carbopol.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar dolor o inflamación u osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende uno o más fosfolípidos y uno o más surfactantes, en donde la formulación no comprende un agente farmacéuticamente activo no lípido no surfactante que haya sido aprobado para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis.
2. El método de la reivindicación 1, en donde la formulación farmacéutica es una crema, loción, pomada, gel, solución, aerosol, laca o solución formadora de película.
3. El método de la reivindicación 1, en donde la formulación se administra durante por lo menos 12 semanas.
4. El método de la reivindicación 3, en donde el cociente de fosfolípido a surfactante es 1/1 a 5/1 p/p.
5. El método de la reivindicación 3, en donde la formulación contiene 2,0-10,0% por peso de fosfolípido.
6. El método de la reivindicación 5, en donde la formulación comprende dos o más fosfolípidos.
7. El método de la reivindicación 1, en donde la formulación contiene 1,0-5,0% por peso de surfactante.
8. El método de la reivindicación 7, en donde la formulación comprende dos o más surfactantes.
9. El método de la reivindicación 3, en donde el fosfolípido es fosfatidilcolina.
10. El método de la reivindicación 1, en donde el surfactante es un surfactante no iónico seleccionado de entre el grupo compuesto por: sorbitanes de polioxietileno, estearatos de polihidroxietileno o lauriléteres de polihidroxietileno.
11. El método de la reivindicación 10, en donde el surfactante es polisorbato 80 (Tween 80).
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el dolor es dolor tisular profundo.
13. El método de la reivindicación 12, en donde el dolor tisular profundo es resultado de osteoartritis.
14. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende esfingomielina (cerebro) (47,944 mg/g), Tween 80 (42,056 mg/g), amortiguador de lactato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
15. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende esfingomielina (cerebro) (53,750 mg/g), Tween 80 (31,250 mg/g), amortiguador de lactato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (15,000 mg/g).

12

16. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende esfingomielina (cerebro) (90,561 mg/g), Tween 80 (79,439 mg/g), amortiguador de lactato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
17. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende esfingomielina (cerebro) (47,944 mg/g), Tween 80 (42,056 mg/g), amortiguador de lactato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
18. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende lauroilo de esfingomielina (50,607 mg/g), Brij 98 (44,393 mg/g), amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (10,000 mg/g).
19. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende lauroilo de esfingomielina (90,561 mg/g), Brij 98 (79,439 mg/g), amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
20. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende lauroilo de esfingomielina (49,276 mg/g), Brij 98 (79,439 mg/g), amortiguador de acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
21. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol (53,750 mg/g), Brij 98 (31,250 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), HTHQ (0,200 mg/g), glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g).
22. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol (90,561 mg/g), Brij 98 (79,439 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), HTHQ (0,200 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
23. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol (41,351 mg/g), Brij 98 (48,649 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), HTHQ (0,200 mg/g), espesante de pectina, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).

63

24. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol (47,882 mg/g), Brij 98 (37,118 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), HTHQ (0,200 mg/g), glicerol, EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
25. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol (95,764 mg/g), Brij 98 (74,236 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), HTHQ (0,200 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
26. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina y fosfatidilinositol (66,676 mg/g), Span 20 (24,324 mg/g), amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), HTHQ (0,200 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (25,000 mg/g).
27. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina y fosfatidilinositol (62,027 mg/g), Span 20 (22.973 mg/g), amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), HTHQ (0,200 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
28. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina y fosfatidilinositol (124,054 mg/g), Span 20 (45,946 mg/g), amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), HTHQ (0,200 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (36,5 10 mg/g).
29. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina y fosfatidilinositol (62,687 mg/g), Span 20 (32,313 mg/g), amortiguador de acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), HTHQ (0,200 mg/g), glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g).
30. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina y ácido fosfatídico (41,853 mg/g), Tween 80 (43,147 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
31. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina y ácido fosfatídico (95,764 mg/g), Tween 80 (74,236 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).

64

32. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina y ácido fosfatídico (47,882 mg/g), Tween 80 (37,1 18 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g).
33. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina y ácido fosfatídico (45,000 mg/g), Tween 80 (45,000 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g).
34. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (31,935 mg/g), cremofor (58,065 mg/g), amortiguador de lactato (pH 5), timerosal (5,000 mg/g), BHA (0,200 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (15,000 mg/g).
35. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (42,500 mg/g), cremofor (42,500 mg/g), amortiguador de lactato (pH 6,5), timerosal (5,000 mg/g), BHA (0,200 mg/g), glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g).
36. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (38,276 mg/g), cremofor (51,724 mg/g), amortiguador de lactato (pH 4), timerosal (5,000 mg/g), BHA (0,200 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (36,5 10 mg/g).
37. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (42,500 mg/g), cremofor (42,500 mg/g), amortiguador de lactato (pH 4), timerosal (5,000 mg/g), BHA (0,200 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (15,000 mg/g).
38. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (85,000 mg/g), cremofor (85,000 mg/g), amortiguador de lactato (pH 4), timerosal (5,000 mg/g), BHA (0,200 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
39. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (38,276 mg/g), cremofor (51,276 mg/g), amortiguador de lactato (pH 5), timerosal (5,000 mg/g), BHA (0,200 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g).
40. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (36,429 mg/g), cremofor (48,571 mg/g), amortiguador de lactato (pH 5), timerosal (5,000 mg/g), BHA (0,200 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).

f. 5

41. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (72,299 mg/g), cremofor (97,701 mg/g), amortiguador de lactato (pH 5), timerosal (5,000 mg/g), BHA (0,200 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (15,000 mg/g).
42. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidiletanolamina (46,250 mg/g), Tween 80 (46,250 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), timerosal (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (20,000 mg/g).
43. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidiletanolamina (38,804 mg/g), Tween 80 (46,196 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), timerosal (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (15,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
44. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidiletanolamina (36,667 mg/g), Tween 80 (33,333 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), timerosal (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
45. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (23,333 mg/g), Brij 98 (66,667 mg/g), amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g).
46. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (45,833 mg/g), Brij 98 (41,667 mg/g), amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g), glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g).
47. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (31,957 mg/g), Brij 98 (38,043 mg/g), amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
48. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (47,143 mg/g), Brij 98 (42,857 mg/g), amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (25,000 mg/g).
49. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol

6b

- (96,905 mg/g), Brij 98 (88,095 mg/g), amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (20,000 mg/g).
50. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (31,957 mg/g), Brij 98 (38,043), amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
51. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidiletanolamina (35,455 mg/g), cremofor (54,545 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g).
52. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidiletanolamina (84,457 mg/g), cremofor (100,543 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
53. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidiletanolamina (89,048 mg/g), cremofor (80,952 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
54. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (41,087 mg/g), Tween 80 (48,913 mg/g), amortiguador de propionato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (36,5 10 mg/g).
55. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (45,280 mg/g), Tween 80 (39,720 mg/g), amortiguador de propionato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g).
56. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (107,500 mg/g), Tween 80 (62,500 mg/g), amortiguador de propionato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
57. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol

67

- (77,243 mg/g), Tween 80 (67,757 mg/g), amortiguador de propionato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
58. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (45,280 mg/g), Tween 80 (39,720 mg/g), amortiguador de propionato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
59. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (90,561 mg/g), Tween 80 (79,439 mg/g), amortiguador de propionato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
60. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (47,944 mg/g), Tween 80 (42,056 mg/g), amortiguador de propionato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (10,000 mg/g).
61. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilserina (50,607 mg/g) como lípido, Brij 98 (44,393 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 5,5), timerosal (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g).
62. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilserina (107,500 mg/g) como lípido, Brij 98 (62,500 mg/g) como surfactante, amortiguador de fosfato (pH 5,5), timerosal (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g).
63. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilserina (47,944 mg/g) como lípido, Brij 98 (42,056 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 5,5), timerosal (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
64. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (46,364 mg/g), Brij 98 (38,636 mg/g), amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (25,000 mg/g).
65. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol

- (46,364 mg/g), Brij 98 (38,636 mg/g), amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (20,000 mg/g).
66. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (46,098 mg/g), Brij 98 (43,902 mg/g), amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g), glicerol (15,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
67. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (43,537 mg/g), Brij 98 (41,463 mg/g), amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g), glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g).
68. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (45,000 mg/g), Brij 98 (45,000 mg/g), amortiguador de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
69. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (59,492 mg/g), Brij 98 (30,508 mg/g), amortiguador de acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
70. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (39,054 mg/g), Brij 98 (45,946 mg/g), amortiguador de acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g).
71. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilglicerol (35,854 mg/g), Brij 98 (34,146 mg/g), amortiguador de acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g), glicerol (30,000 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g).
72. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (50,000 mg/g), Tween 80 (40,000 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
73. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (38,571 mg/g), Tween 80 (51,429 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol

69

- bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
74. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (41,954 mg/g), Tween 80 (50,546 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
75. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (42,632 mg/g), Tween 80 (47,368 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
76. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (46,098 mg/g), Tween 80 (43,902 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
77. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (39,721 mg/g), Tween 80 (50,279 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
78. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (44,198 mg/g), Tween 80 (50,802 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
79. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (46,453 mg/g), Tween 80 (51,047 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
80. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (51,221 mg/g) como fosfolípido, Tween 80 (43,779 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
81. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (54,167 mg/g) como fosfolípido, Tween 80 (43,333 mg/g) como surfactante,

40

- amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
82. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (66,440 mg/g), Brij 98 (23,560 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g) y que está formulada como una emulsión.
83. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (66,440 mg/g), Brij 98 (23,560 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g) y que está formulada como una suspensión.
84. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (66,440 mg/g), Brij 98 (23,560 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
85. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (40,000 mg/g), Tween 80 (50,000 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g) y que está formulada como una emulsión.
86. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (40,000 mg/g), Tween 80 (50,000 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g) y que está formulada como una suspensión.
87. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (40,000 mg/g), Tween 80 (50,000 mg/g), amortiguador de acetato (pH 5,5), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
88. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (40,000 mg/g), Tween 80 (50,000 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol

41

- bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
89. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (40,000 mg/g), Brij 98 (50,000 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), cloruro de benzalconio (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
90. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (40,000 mg/g), Tween 80 (50,000 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
91. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (66,440 mg/g), Brij 98 (23,560 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), cloruro de benzalconio (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
92. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (66,440 mg/g), Brij 98 (23,560 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
93. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (40,000 mg/g), Tween 80 (50,000 mg/g), amortiguador de acetato (pH 5,5), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
94. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (40,000 mg/g), Tween 80 (50,000 mg/g), amortiguador de acetato (pH 5,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como antimicrobianos, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
95. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (44,444 mg/g) como fosfolípido, Tween 80 (55,556 mg/g), amortiguador de acetato (pH 5,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).

96. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (66,440 mg/g), Tween 80 (23,560 mg/g), amortiguador de acetato (pH 5,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
97. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (54,000 mg/g), Tween 80 (36,000 mg/g), amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
98. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (50,000 mg/g), Tween 80 (40,000 mg/g), amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
99. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (48,611 mg/g), Tween 80 (38,889 mg/g), amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
100. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (46,575 mg/g), Tween 80 (38,425 mg/g), amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g) y que está formulada como una emulsión.
101. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (46,575 mg/g), Tween 80 (38,425 mg/g), amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g) y que está formulada como una suspensión.
102. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (46,575 mg/g), Tween 80 (38,425 mg/g), amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
103. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (50,000 mg/g), Tween 80 (40,000 mg/g), amortiguador de acetato (pH 4,5), alcohol

13

- bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
104. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (94,444 mg/g), Tween 80 (75,556 mg/g), amortiguador de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
 105. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (46,712 mg/g), Tween 80 (38,288 mg/g), acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
 106. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (48,889 mg/g), Tween 80 (39,111 mg/g), acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
 107. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (39,721 mg/g), Tween 80 (50,279 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,25 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
 108. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (90,000 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o paraben, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
 109. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (46,575 mg/g), Tween 80 (38,425 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 4), BHT (0,500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,200) y EDTA (3,000 mg/g) y que está formulada como una emulsión.
 110. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (46,575 mg/g), Tween 80 (38,425 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 4), BHT (0,500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,200) y EDTA (3,000 mg/g) y que está formulada como una suspensión.
 111. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina

AH

- (54,643 mg/g), Tween 80 (30,357 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 4), BHA (0,500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,200) y EDTA (3,000 mg/g).
112. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (39,72 mg/g), Tween 80 (50,279 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
113. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (90,000 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) y etanol (30,000 mg/g).
114. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (68,700 mg/g), Tween 80 (8,500 mg/g), fosfato (pH 7.5) amortiguador, BHT (0,200 mg/g), metabisulfito de sodio (0,500 mg/g), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), EDTA (1,000 mg/g), glicerol (30,000 mg/g) y etanol (36,510 mg/g).
115. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (46,57 mg/g), Tween 80 (38,425 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 4), BHT (0,500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,200 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g), y que está como una emulsión.
116. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (46,57 mg/g), Tween 80 (38,425 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 4), BHT (0,500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,200 mg/g) y EDTA (3,000 mg/g), y que está como una suspensión.
117. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende fosfatidilcolina (54,64 mg/g), Tween 80 (30,357 mg/g), amortiguador de fosfato (pH 4), BHA (0,500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0,200) como antioxidantes y EDTA (3,000 mg/g).
118. Un método para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende un lisofosfolípido, otro fosfolípido y por lo menos un surfactante en donde la formulación no comprende un agente farmacéuticamente activo no lípido no surfactante que haya sido aprobado para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis.
119. El método de la reivindicación 118, en donde la formulación es capaz de penetrar por debajo de la piel hasta el músculo y la articulación sin penetrar la vasculatura.
120. Un empaque que comprende:

46

- a) un recipiente que comprende una formulación que comprende uno o más fosfolípidos y uno o más surfactantes, y
 - b) instrucciones para la administración de la formulación a un paciente o sujeto que la necesita para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis.
121. El empaque de reivindicación 120, en donde la formulación no comprende un agente farmacéuticamente activo no lípido no surfactante que haya sido aprobado para el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis.
122. El empaque de reivindicaciones 120 o 121, en donde la formulación está formulada como un gel, crema, o loción.
123. El empaque de cualquiera de las reivindicaciones 120-122, en donde la formulación comprende los componentes estipulados en cualquiera de las Formulaciones Ejemplares 1-129.
124. Una formulación farmacéutica que comprende los componentes estipulados en cualquiera de las Formulaciones Ejemplares 1-129.

76

Reivindicaciones Modificadas

1. Una formación vesicular para usar en el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende uno o más fosfolípidos y uno o más surfactantes y que está libre de cualquier agente farmacéuticamente activo.
2. Una formación vesicular como la que se especifica en la reivindicación 1 para usar en el tratamiento del dolor, incluido el dolor tisular profundo.
3. Una formación vesicular como la que se especifica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el mencionado tratamiento comprende administrar la formulación por vía subcutánea o tópicamente.
4. Una formación vesicular como la especificada en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el cociente molar de fosfolípido a surfactante se encuentra en el intervalo de cerca de 1:3 a cerca de 30:1, de preferencia cerca de 1:1 a cerca de 30:1, y más de preferencia cerca de 1:1 a cerca de 5:1.
5. Una formación vesicular como la especificada en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la formulación contiene 2,0-10,0% en peso de fosfolípido.
6. Una formación vesicular como la especificada en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los mencionados uno o más fosfolípidos incluyen fosfatidilcolina.
7. Una formación vesicular como la especificada en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la formulación contiene 1,0-5,0% en peso de surfactante.
8. Una formación vesicular como la especificada en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la formulación comprende uno o más surfactantes no iónicos seleccionados de entre sorbitanes de polioxietileno, estearatos de polihidroxietileno y lauriléteres de polihidroxietileno.
9. Una formación vesicular como la especificada en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los mencionados uno o más surfactantes comprenden polisorbato 80.
10. Una formación vesicular para usar en el tratamiento del dolor, la inflamación o la

47

osteoartritis que está compuesta esencialmente de uno o más fosfolípidos y uno o más surfactantes en un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Una formación vesicular como la que se especifica en la reivindicación 10, en donde el cociente molar de fosfolípido a surfactante se encuentra en el intervalo de cerca de 1:3 a cerca de 30:1, de preferencia cerca de 1:1 a cerca de 30:1, y más de preferencia cerca de 1:1 a cerca de 5:1.

12. Una formación vesicular como la que se especifica en la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde los mencionados uno o más fosfolípidos incluyen fosfatidilina.

13. Una formación vesicular como la que se especifica en la reivindicación 10, la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la formulación comprende uno o más surfactantes no iónicos seleccionados de entre sorbitanes de polioxietileno, estearatos de polihidroxietileno y lauriléteres de polihidroxietileno.

14. Una formación vesicular como la especificada en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde la mencionada formulación además incluye uno o más amortiguadores, quelantes, humectantes, lubricantes, antioxidantes, preservativos, microbicidas, antimicrobianos, emolientes, co-solventes o espesantes.

48

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT	
(21) No. De solicitud		(51) int. Cl: A61K 9/127	
(22) Fecha de solicitud		(71) Solicitante (s) JOHN CHARLES MAYO, GEORGE LANGTON ILIFFE, ULRICH VIERI y MATTHIAS ROTHER	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/183,956 - 61/314,478 - 61/320,148 (32) Fecha: 03.06.2009 - 16.03.2010 - 01.04.2010		(72) Interventor (es) JOHN CHARLES MAYO, GEORGE LANGTON ILIFFE, ULRICH VIERI y MATTHIAS ROTHER	
(33) País E.U.A.		(74) Apoderado (s) LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON	
(54) Título FORMULACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR TISULAR PROFUNDO			
<i>Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT</i>			
(85) Fecha limite inicio Fase Nacional		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud Fecha 03/06/2010 No. de solicitud PCT PCT/IB2010/001557		Fecha Fecha: 09/12/2010 No. Publicación WO 2010/140061 A2	
Resumen reivindicación (es): 1. Una formación vesicular para usar en el tratamiento del dolor, la inflamación o la osteoartritis que comprende uno o más fosfolípidos y uno o más surfactantes y que está libre de cualquier agente farmacéuticamente activo.			

19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 127468
		Bogotá D.C., Diciembre 30 de 2011 - 08:35:55

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.	NI 800.098.704
---	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	406451496	29/12/2011	10.943.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

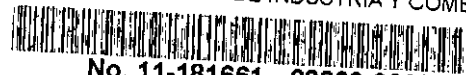
Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181661- -00000-0000

Fecha: 2011-12-30 12:32:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79



No. 11-181661-00000-0000

Fecha: 2011-12-30 12:32:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐